



CASOS CLÍNICOS

Cáncer de paratiroides en paciente con antecedentes de hipernefroma a propósito de un caso

J. Martín Navarro¹, E. Mendoza², P. Mateos², A. Cereceda¹ y S. Coca³

¹Servicio de Nefrología. H. G. de la Defensa San Carlos. San Fernando. Cádiz. ²Servicio de Endocrinología. H. G. de la Defensa San Carlos. San Fernando. Cádiz. ³Servicio de Anatomía Patológica. H. C. de la Defensa Gómez-Ulla. Madrid.

RESUMEN

Presentamos el caso de un varón de 55 años con antecedentes de nefrectomía por hipernefroma dieciseis años antes que debuta con hipercalcemia y aumento de parathormona intacta (PTHi 1-84). En el estudio de localización se identifica un nódulo intratiroideo de apariencia quística. Tras hemitiroidectomía, se llega al diagnóstico anatomopatológico de carcinoma paratiroideo. En este artículo se analizan los casos publicados con anterioridad con asociación entre patología paratiroidea e hipernefroma.

En pacientes con hipercalcemia e hipernefroma debe considerarse la realización de un diagnóstico diferencial más amplio que incluya el despistaje de patología paratiroidea.

Palabras clave: **Carcinoma paratiroideo. Hipercalcemia. Hipernefrona. Parathormona.**

PARATHYROID CANCER IN A PATIENT WITH PREVIOUS HISTORY OF HYPERNEPHROMA: A CLINICAL CASE

SUMMARY

We report the clinical case of a 55 year-old male patient, with a previous history of nephrectomy by hypernephroma sixteen years ago, first presenting hypercalcemia and rising of intact parathyroid hormone (iPTH) levels. A localization study revealed an intrathyroid nodule with cystic appearance. After undergoing a hemi-thyroidectomy, the patient is diagnosed with parathyroid carcinoma. This article analyzes previously published cases presenting parathyroidal pathologies associated with hypernephroma. A broader differential diagnosis- including the screening of parathyroidal pathologies- should be considered in patients with hypercalcemia and hypernephroma.)

Key words: **Parathyroid carcinoma. Hypercalcemia. Hypernephroma. Parathyroid hormone.**

INTRODUCCIÓN

En determinadas ocasiones el diagnóstico diferencial de hipercalcemia puede resultar complicado, sobre todo si coexisten distintas patologías que pudieran abocar a ella. Una de las circunstancias más difíciles de aclarar es la secundaria a una tumoración y la producida por un hiperparatiroidismo primario. El carcinoma renal puede provocar hipercalcemia y en determinadas series, se ha demostrado su asociación con patología paratiroidea. Presentamos un caso de cáncer de paratiroides en un paciente con antecedentes de hipernefroma. En nuestro conocimiento, es el primer caso descrito de asociación de esta patología.

CASO CLÍNICO

Varón de 55 años con nefrectomía por hipernefroma 16 años antes, que consulta por un cuadro de mialgias, dolores óseos generalizados, epigastralgia, polidipsia y poliuria de meses de evolución. Mantiene tensión arterial normal. No se identifican adenopatías, masas palpables en cuello ni tumoraciones óseas. En la analítica se objetiva hipercalcemia (12,9-13,5 mg/dL) con hipofosforemia (1,5-2,0 mg/dL), calciuria de 632 mg/24 horas y fosfaturia de 1.363 mg/24 horas. Hemograma, bioquímica con función renal y hepática, fosfatasa alcalina, sistemático de orina y microalbuminuria normales. Para-thormona intacta (PTHi 1-84) que varía entre 200 y 440 pg/mL en distintas determinaciones. Densitometría ósea por DEXA diagnóstica de osteoporosis lumbar y femoral. Ecografía abdominal normal. Ecografía tiroidea con nódulo de apariencia quística en lóbulo infero-posterior izquierdo de tiroides confirmado con tomografía computerizada de cuello y mediastino. Gammagrafía con Tecnecio-Sesta MIBI y SPECT Pin Hole con colimador, en la que se observa fijación aumentada en el lóbulo tiroideo izquierdo sugerente de formación paratiroidea. Se realiza hemitiroidectomía izquierda en la que se diferencia un nódulo liso de 2,6 cm y contenido quístico rodeado por una cápsula fibrosa bien definida. Se identifican nidos y cordones de células epiteliales endocrinas que expresan en sus citoplasmas PTH y pequeños focos de infiltración capsular y de los vasos subcapsulares, sin afectar a tejidos blandos peritumorales ni parénquima tiroideo adyacente. El diagnóstico es de carcinoma paratiroideo de baja malignidad. Tras la cirugía se normalizan calcemia, fosforemia y PTHi. La clínica cede progresivamente y mantiene la normalidad tras 1 año de seguimiento.

DISCUSIÓN

La relación hipercalcemia-cáncer se halla sobradamente demostrada, tanto por destrucción ósea (pul-

món, mieloma, linfomas y leucemias), como por secreción de sustancias similares a la PTH y/o a la vitamina D, con mayor frecuencia en carcinoma epidermoide de pulmón y adenocarcinoma renal, de forma menos frecuente en cánceres de ovario, cabeza y cuello, hepatoma, páncreas, vejiga, endometrio y linfoma y como casos recogidos de forma aislada en esófago, colon, recto, cérvix, vulva, pene, próstata, suprarrenales¹, melanoma, hemangiopericitoma, parótidas, arcos branquiales, leiomiocarcinoma uterino, displasia mamaria y pulmón². La asociación entre adenoma paratiroideo y tumores benignos y malignos de origen endocrino es frecuente en el seno de la adenomatosis endocrina múltiple, no así con tumores de órganos de origen no endocrino. Desde 1941 se conoce que el hipernefroma puede provocar hipercalcemia³. Skinner⁴, sobre un total de 309 nefrectomías por hipernefroma describe 11 casos de hipercalcemia (3,55%). Warren⁵ encuentra 15 hipercalcemias sobre 118 hipernefromas (13%).

La variabilidad clínica y la posibilidad de metástasis muy tardías y en localizaciones atípicas dificulta aún más su estudio. Pocos trabajos en la literatura relacionan carcinoma renal e hiperparatiroidismo. Kaplan en 1971⁶ estudia 166 pacientes con adenoma paratiroideo y descubre una incidencia del 20% de tumores malignos en otros órganos. Farr en 1973⁷ la aumenta al 34% sobre 100 pacientes. Ambos coinciden en otorgar una mayor frecuencia a tumores de tiroides, pulmón y gastrointestinales. Hasta 1977, solo se habían descrito 7 casos de adenoma paratiroideo asociado a adenocarcinoma renal⁸. En 1982, Purnell, en la clínica Mayo⁹ analizó una serie de 1.600 pacientes con hiperparatiroidismo primario encontrando 10 con diagnóstico coexistente de hipernefroma y 1 en el que el hipernefroma debutó 7 años y 8 meses después. Estos pacientes, mostraron hipercalcemia previa a la cirugía del hipernefroma en 8/11 (72,72%). Solo en 2 de ellos la calcemia se normalizó postnefrectomía, pero sí en un 90,90% tras paratiroidectomía. Curiosamente, la PTH solo estaba aumentada en un 60% de los casos. En el mismo hospital, se diagnosticaron 1.115 hipernefromas en el mismo periodo, entre los que solo se objetivaron 4 casos de hipercalcemia persistente tras nefrectomía. El valor de estos datos, no obstante, no es estimable ya que no se determinó la calcemia de forma rutinaria en todos los casos. Sin embargo, aún con esta salvedad, éste hecho nos hace sospechar la existencia de un grupo de pacientes con patología coexistente no estudiado de forma protocolizada.

Repasada la literatura, el resto de ejemplos se circunscribe a casos aislados. Nemoto⁸ describe una mujer de 59 años con cáncer de nasofaringe extirpado que debuta con pérdida de peso, hipercalcemia y masa renal 5 años después. La nefrectomía pone de

manifiesto un adenocarcinoma papilar de riñón. Post cirugía persiste la hipercalcemia, lo que provoca el fallecimiento de la paciente a consecuencia de una crisis hipercalcémica. La necropsia descubre un adenoma paratiroideo, un carcinoma oculto en tiroides y la recidiva de su cáncer nasofaríngeo.

Hodgkinson¹⁰ recoge el caso de una mujer de 59 años con hipercalcemia y diagnóstico de adenoma paratiroideo que mantiene la hipercalcemia post-paratiroidectomía y a la que se diagnostica un cáncer de células transicionales en pelvis renal que coexistía con el adenoma paratiroideo.

Ackerman² presenta a una mujer de 43 años con un adenocarcinoma renal y 2 recidivas locales post-nefrectomía. La calcemia permaneció alta antes y después de la cirugía en cada una de las ocasiones. Durante el diagnóstico de la segunda recurrencia se descubrió un adenoma paratiroideo. Tras su excisión, la calcemia se normalizó. Castleman¹¹ estudió el caso de un varón de 64 años con adenocarcinoma renal y adenoma paratiroideo coexistentes.

Otros artículos recogen casos de asociación entre hipernefroma y adenoma paratiroideo en el seno del síndrome de tumores mandibulares/hiperparatiroidismo¹², sarcoidosis¹³ y asociado a neoplasia endocrina múltiple (MEN) tipo 1 con insulinoma e hiperplasia suprarrenal¹⁴.

No hemos encontrado casos de hipernefroma y cáncer paratiroideo, salvo el descrito por Schwartz¹⁵ de una mujer de 79 años con hipernefroma 18 años antes que debutó con un síndrome mental orgánico e hipercalcemia. A diferencia del presente caso, la paratiroidectomía reveló una metástasis de hipernefroma en el interior de un adenoma paratiroideo primario.

En nuestro caso, no disponemos de datos sobre la calcemia del paciente durante el diagnóstico del hipernefroma. El paciente estaba en la media de edad y su clínica era la recogida en los grandes series de carcinoma paratiroideo, aunque sus cifras de calcemia no fueron tan altas como lo esperable y no se objetivó masa palpable en el cuello. La anatomía patológica de la pieza de paratiroidectomía descartó la posibilidad de una metástasis del hipernefroma. Por tanto si bien nos encontramos ante una asociación clínica ya conocida entre patología paratiroidea e hipernefroma, este caso es, en nuestro conocimiento, el primero en asociar patología maligna de riñón y paratiroides. Si bien la posibilidad de una asociación fortuita entre un tumor de elevada frecuencia (2% de todos los cánceres)¹⁶ y otro de muy baja (0,005%)¹⁷ no puede descartarse, es importante registrar la coexistencia de los dos tumores, de cara a la posibilidad de encontrar en el futuro posibles asociaciones génicas.

Como comentario práctico más general, la casuística que acabamos de reseñar apoya la indica-

ción de realizar medidas de hormona paratiroidea y eventualmente exploraciones diagnósticas sobre las glándulas paratiroides en pacientes con carcinoma renal e hipercalcemia o valores de calcio y fósforo en el límite de la normalidad.

AGRADECIMIENTO

Dr. Carlos Caramelo Díaz (Svº Nefrología FJD) y Dr. Miguel Rodeles del Pozo (Svº Nefrología HC Defensa).

BIBLIOGRAFÍA

1. Sherwood LM, O'Riordan JLH, Aurbach GD, Potts JT Jr. Production of Parathyroid hormone by nonparathyroid tumors. *J Clin Endocrinol* 24: 140-146, 1967.
2. Ackerman NB, Winner N. The differential of primary hyperparathyroidism from the hypercalcemia of malignancy. *Ann Surg* 181: 226-231, 1975.
3. Case Records of the Massachusetts General Hospital: Case 27461. *N Engl J Med* 225: 789-791, 1941.
4. Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD, Pfister RC, Leadbetter WF. Diagnostic and management of renal cell carcinoma: a clinical and pathologic study of 309 cases. *Cancer* 28: 1165-1177, 1971.
5. Warren MM, Utz DC, Kelalis PP. Concurrence of Hypernephroma and hypercalcemia. *Ann Surg* 174: 863, 1971.
6. Kaplan L, Katz AD, Ben-Isaac C, Massry SG. Malignant neoplasms and parathyroid adenoma. *Cancer* 28: 401-407, 1971.
7. Farr HW, Fahey TJ Jr, Nash AG, Farr CM. Primary Hyperparathyroidism and cancer. *Amer J Surg* 126: 539-543, 1973.
8. Nemoto R, Shimizu S, Kuwahara M, Harada T, Kato T, Takanaschi R, Tsuchida S. Primary hyperparathyroidism with triple cancers consisting of renal cell carcinoma, nasopharynx carcinoma and thyroid carcinoma. *J Urol* 117: 369-370, 1977.
9. Purnell DC, Scholz DA, Van Heerden JA. Primary hyperparathyroidism associated with hypernephroma: a diagnostic challenge. *Mayo Clin Proc* 57 (11): 694-8, 1982.
10. Hodgkinson A. Hyperparathyroidism and cancer (letter to the editor). *Br Med J* 2: 444, 1964.
11. Castleman B, Scully RE, McNeally BU. Case Records of the Massachusetts General Hospital: Case 34. *N Engl J Med* 287: 401-406, 1972.
12. Weinstein LS, Simonds WF. HRPT2, a marker of parathyroid cancer. *N Engl J Med* 349 (18): 1691-2, 2003.
13. Bernstein DS, Thorn GW, Jackson JH. Hypercalcemia associated with sarcoidosis, hypernephroma and parathyroid adenoma: an unusual case with a nineteen-year follow up. *J Clin Endocrinol Metab* 25 (11): 1436-40, 1965.
14. Mallek R, Mostbeck G, Walter RM, Herold CH, Imhof H, Tscholakoff D. Contrast MRI in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN) associated with renal cell carcinoma. *Eur J Radiol* 10 (2): 105-108, 1990.
15. Schwartz IS, Feld HJ, Imberman MM, Schwartz AE. Hypernephroma metastatic to a parathyroid adenoma eighteen years after nephrectomy. *Mt Sinai J Med* 49 (6): 499-503, 1982.
16. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, Feuer EJ, Thun MJ. Cancer statistics 2004. *CA Cancer J Clin* 54 (1): 8-29, 2004.
17. Wiseman SM, Rigual NR, Hicks WL Jr, Popat SR, Lore JM Jr, Douglas WG, Jacobson MJ, Tan D, Loree TR. Parathyroid carcinoma: a multicenter review of clinicopathologic features and treatment outcomes. *Ear Nose Throat J* 83 (7): 491-4, 2004.