



## CASOS CLÍNICOS

# *Carcinoma de paratiroides asociado a hiperparatiroidismo secundario en pacientes en hemodiálisis*

D. Fuster\*, J. V. Torregrosa\*\*, V. Esteve\*\*\*, J. Ybarra\*\*, L. Sabater\*\*\*\*, L. Alós\*\*\*\*\*, L. Fernández-Cruz\*\*\*\* y J. M. Campistol\*\*

\*Departamento de Medicina Nuclear. \*\*Unidad de Trasplante. \*\*\*Servicio Nefrología Corporació Sanitaria Parc Taulí. Sabadell. \*\*\*\*Cirugía y \*\*\*\*\*Anatomía Patológica. Hospital Clínic de Barcelona.

### RESUMEN

*El carcinoma de paratiroides (CP) es una enfermedad rara caracterizada por la rápida aparición de sus síntomas y su variable evolución, precisando un índice alto de sospecha para su correcto diagnóstico, siendo más difícil de sospechar en los enfermos con enfermedad renal crónica en hemodiálisis, dada la elevada prevalencia de hiperparatiroidismo secundario (HPS) en pacientes en diálisis. Analizamos dos casos de pacientes con CP extraídos de una serie de 160 con HPS moderado-severo sometidos a paratiroidectomía y comparamos sus hallazgos clínicos con los 22 casos publicados previamente con una discusión de su patología. Comparados con la población de HPS, observamos que los pacientes con CP mostraban niveles séricos más elevados de PTHi, calcio, fósforo y fosfatasas alcalinas. El diagnóstico final de CP ha sido siempre histopatológico, mostrando invasión capsular o de los vasos sanguíneos.*

Palabras clave: **Carcinoma de paratiroides. Hiperparatiroidismo secundario. Hemodiálisis. Insuficiencia renal crónica.**

### PARATHYROID CARCINOMA ASSOCIATED TO SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM IN PATIENTS ON DIALYSIS: TWO CASES REPORTS

### SUMMARY

*Parathyroid carcinoma (PC) is an infrequent disease with a subtle initial presentation and a variable course, necessitating a high index of suspicion to make the correct diagnosis. In chronic failure patients on haemodialysis it becomes even more difficult to suspect this entity since the high prevalence of secondary hyperparathyroidism (SHP). Two patients with PC out of a series of 160 patients with*

---

**Correspondencia:** José Vicente Torregrosa  
Unidad de Trasplante Renal  
Hospital Clínic  
Villarroel, 170  
08306 Barcelona  
E-mail: vtorre@clinic.ub.es

*moderate-to-severe SHP submitted for parathyroidectomy are reported. Their clinical features are compared with those of the twenty-two cases previously reported in the literature with a discussion of this pathology. Patients with PC showed higher blood levels of iPTH, total calcium, phosphate and total alkaline phosphatase than the SHP population. The final diagnosis of PC was made after histological study revealing capsular or blood vessel invasion.*

**Key words: Parathyroid carcinoma. Secondary hyperparathyroidism. Haemodialysis. Chronic renal failure.**

## INTRODUCCIÓN

Gran parte de los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) en hemodiálisis presentan hiperparatiroidismo secundario (HPS) asociado. Por el contrario, la presencia de carcinoma de paratiroides (CP) en estos pacientes es muy infrecuente, siendo únicamente 22 los casos publicados en la literatura<sup>1-18</sup>.

El CP se caracteriza por la rápida aparición de sus síntomas y su variable evolución, precisando un alto índice de sospecha para su correcto diagnóstico. Esta sospecha es más difícil en los enfermos con enfermedad renal crónica en hemodiálisis, dada la elevada prevalencia de hiperparatiroidismo secundario (HPS) en pacientes en diálisis.

Algunos autores<sup>19,20</sup> sugieren que el HPS alcanzaría un comportamiento autónomo (hiperparatiroidismo terciario) y progresaría de la hiperplasia o adenoma hacia carcinoma. Si realmente las glándulas hiperplásicas tuviesen esta tendencia hacia la malignización, la prevalencia de CP habría aumentado, debida a la mayor supervivencia de estos pacientes con la mejoría en las técnicas de hemodiálisis. A pesar de que existen hallazgos que han descrito la presencia de tumores malignos en la glándula paratiroides<sup>21</sup>, todavía quedan muchas controversias en cuanto al diagnóstico, pronóstico y tratamiento de esta enfermedad.

Presentamos dos casos de CP extraídos de una serie de 160 pacientes con HPS moderado-severo sometidos a paratiroidectomía en nuestro centro en los últimos 10 años y comparamos sus hallazgos clínicos con los 22 casos publicados con anterioridad.

## CASOS CLÍNICOS

### Caso 1

Una mujer de 38 años con IRC secundaria a nefropatía tubulointersticial crónica no filiada en hemodiálisis desde hace 6 años, fue valorada en nues-

tro centro para inclusión en lista de espera de trasplante renal. No tenía antecedentes de irradiación cervical. Analíticamente destacaban niveles séricos de calcio de 11,4 mg/dL, Fósforo 7 mg/dL, fosfatasas alcalinas (FA) 617 U/L, PTHi 1.320 pg/ml. Radiológicamente se observaba resorción subperióstica a nivel de las falanges proximales de ambas manos y una estructura granular a nivel del cráneo. Se diagnosticó de Hiperparatiroidismo secundario, iniciando tratamiento con hidróxido de aluminio, sustituido posteriormente por metabolitos activos de vitamina D y quelantes cálcicos con buen control metabólico.

A los tres años la paciente ingresó por un cuadro de astenia, debilidad muscular y dolores óseos generalizados. A su ingreso destacaban niveles séricos de calcio de 12 mg/dL, Fósforo 6,6 mg/dL, FA 2.490 U/L, PTHi 1.450 pg/ml. Destacaba la presencia de una tumoración cervical de 3 x 2 x 1 cm situada en la zona inferior del lóbulo derecho de la glándula tiroides con 4 ganglios linfáticos palpables. Se realizó una paratiroidectomía total y exéresis ganglionar con colocación de autoinjerto de glándula paratiroidea en región antebraquial derecha. Histológicamente existía invasión por células neoplásicas de los vasos sanguíneos sin afectación de los ganglios linfáticos o M1 a distancia (fig. 1). Tras la intervención, los niveles séricos de calcio y PTHi descendieron a 8,9 mg/dL y 60 pg/mL respectivamente. Diez meses después, se realizó una nueva exploración cervical tras hallar un discreto incremento de estos valores en los controles de seguimiento, no encontrando ninguna masa cervical ni afectación ganglionar. Meses más tarde la paciente falleció a causa de una hemorragia subaracnoidea masiva.

### Caso 2

Mujer de 33 años con IRC secundaria a glomerulonefritis crónica en hemodiálisis desde los 16 años

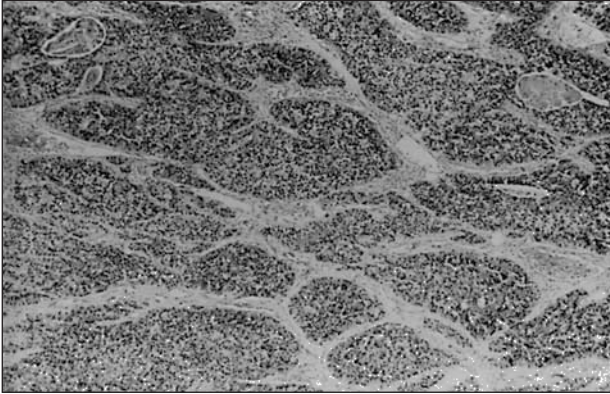


Fig. 1.—Invasión por células neoplásicas de los vasos sanguíneos sin afectación de los ganglios linfáticos.

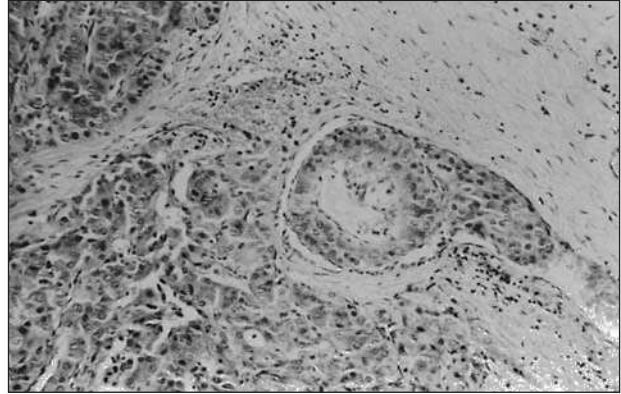


Fig. 2.—Células neoplásicas dispuestas en patrón trabecular con densa banda fibrosa que se extiende desde la cápsula ganglionar con hallazgos de invasión microvascular.

con posterior trasplante renal de donante cadáver que presentó nefropatía crónica del injerto, reiniciando hemodiálisis hace 2 años. Sin antecedentes de irradiación cervical. Ingresó por astenia, fiebre, hipotensión y dolor de espalda. En la analítica de ingreso destacaban niveles séricos de calcio de 20 mg/dL, Fósforo 8,2 mg/dL, FA 197 UI/L, PTHi 950 pg/ml con albúmina dentro de los valores de la normalidad. La gammagrafía ósea con Tc-99 mostraba calcificación sistémica masiva a nivel cardíaco, pulmonar, estómago, hígado y bazo. Tres días después de su ingreso la paciente fallece por shock séptico. Tras la realización de autopsia se atribuyó la causa de muerte a una endocarditis subaguda por *Staphylococcus aureus*, evidenciándose un engrosamiento de la glándula paratiroides inferior izquierda (1,5 cm de diámetro). Histológicamente esta glándula estaba constituida por proliferación de células dispuestas en patrón trabecular con invasión evidente de la cápsula, formación de una gruesa banda fibrosa y signos de invasión de estructuras vasculares de pequeño tamaño sin afectación de los ganglios linfáticos o M 1 a distancia (fig. 2). Estos hallazgos indicaban un origen carcinomatoso de la glándula paratiroides inferior izquierda. El resto de glándulas eran hiperplásicas. El examen óseo mostraba signos de hiperparatiroidismo severo, con lesiones osteolíticas por osteítis fibrosa en los cuerpos vertebrales y calcificaciones ectópicas en miocardio, subendocardio y parénquima pulmonar sin evidencia de metástasis.

## DISCUSIÓN

Los tumores malignos de la glándula paratiroides son raros y difíciles de diagnosticar, con aproximadamente 300 casos publicados en la literatura hasta

el momento. En el contexto de IRC con HPS asociado, este trastorno es tan raro que su prevalencia es difícil de estimar, siendo mucho menor a la de CP en el hiperparatiroidismo primario (0,5% a 5%)<sup>1,2,10</sup>. Las características demográficas de los 22 casos incluidos en la revisión de la literatura de Jayawardene<sup>15</sup> muestran una edad media de  $50,7 \pm 10,9$  años, una distribución por sexo de 16 mujeres/5 hombres, duración en hemodiálisis de  $6,2 \pm 5,5$  años y metástasis pulmonares en 4 de 22 casos.

La hipercalcemia preoperatoria estaba presente en 17/22 casos. En un seguimiento entre 5 y 155 meses; 14 pacientes permanecían vivos, 4 fallecieron y en 4 no se pudo completar seguimiento. Nuestros dos casos presentan una edad inferior (33 y 38 años de edad) con una duración en hemodiálisis similar (6-15 años) y ambos eran del sexo femenino. Un dato interesante es que 18 de los 22 casos publicados de CP en pacientes en hemodiálisis, incluidos los dos de este artículo, son de sexo femenino.

En nuestros dos casos los estudios de laboratorio demostraron una marcada hipercalcemia e hiperfosforemia al ingreso, aunque estos niveles son poco frecuentes en la literatura (sólo 50% de los pacientes con CP en hemodiálisis muestran hipercalcemia)<sup>5,7,10</sup>. Se observaron niveles aumentados de PTH y de FA en suero, similares a los hallados en la literatura (tabla I). La sintomatología se debe básicamente a la excesiva producción de PTHi por el tumor funcional e incluye astenia, debilidad, dolor esquelético, pérdida de peso, cálculos renales y fracturas patológicas<sup>21,22</sup>. Diversas técnicas de imagen como Ecografía, TAC cervical o gammagrafía se recomiendan para intentar localizar el tumor de forma preoperatoria<sup>21,22</sup>. La punción con aspiración para citología también es recomendable, a pesar del alto riesgo de siembra celular<sup>22</sup>.

**Tabla I.** Niveles séricos de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina (FA) y PTHi en los pacientes con hiperparatiroidismo secundario (HPS) y los pacientes con carcinoma de paratiroides y hiperparatiroidismo secundario (CP-HPS)

	Normal	HPS (n = 158)	CP*HPS
PTHi	15-60 pg/ml	531 ± 286	1136 ± 261#
Calcio	8,5-10,5 mg/dl	9,9 ± 1,4	15,7 ± 6,1 #
Fósforo	2,3-4,3 mg/dl	4,7 ± 1,9	7,6 ± 0,9
FA	90-290 UI/L	198 ± 133	407 ± 297

El diagnóstico definitivo de CP es histológico. Los criterios más aceptados son los descritos por Schantz y Castleman en 1973<sup>23</sup>: patrón trabecular, presencia de mitosis, formación de bandas fibrosas, e invasión de los vasos sanguíneos o de la cápsula. Otros autores sin embargo<sup>2,22</sup>, consideran que ni la presencia de mitosis, ni la infiltración celular de los vasos constituyen una prueba potencial de malignidad. Por ello, el diagnóstico definitivo solo podría realizarse si se demuestra recidiva tumoral o diseminación metastásica.

No están todavía bien caracterizados los hallazgos moleculares asociados con el desarrollo de CP. La pérdida alélica del gen supresor del retinoblastoma se ha descrito como específico de los tumores paratiroides de mayor agresividad<sup>24,25</sup>. La citometría de DNA proporciona información valiosa para diferenciar algunos CP de adenomas y para diagnosticar algunos CP antes de su aparición como formas invasivas o metastásicas<sup>26</sup>. Un dato interesante es que la sobre-expresión del oncogén Cyclin D1 (PRAD 1) tiene un papel relevante en la génesis de CP<sup>27</sup>.

Artículos recientes han descrito tratamientos médicos efectivos en pacientes con CP e hiperparatiroidismo primario, mediante inmunización por PTH<sup>28</sup> o agentes calciomiméticos<sup>29</sup>. No obstante, la cirugía es hoy día el tratamiento más efectivo para el CP, siendo los resultados de quimioterapia y radioterapia pobres en el manejo de este tumor<sup>18,19,30</sup>. La resección en bloque incluyendo el lóbulo tiroideo, tejido peritraqueal, ganglios linfáticos y timo ipsilateral representa la mejor opción terapéutica. La recidiva a nivel local es la regla en los pacientes con CP, siendo la persistente elevación del calcio y PTHi séricos los marcadores más relevantes. Ambos parámetros deben ser determinados cada tres meses al menos durante los tres primeros años ya que la recurrencia ocurre normalmente durante este periodo de tiempo<sup>31</sup>. La extirpación de los tumores recurrentes está indicada, ya que disminuye los niveles

de calcio sérico, facilitando el manejo de las complicaciones metabólicas<sup>19,32</sup>. Antes de la reintervención debería localizarse el nuevo tumor, mediante una técnica de imagen como ecografía o gammagrafía sestamibi. Los sitios más comunes de metástasis a nivel local son los ganglios linfáticos cervicales o mediastínicos. También se han descrito metástasis a nivel pulmonar<sup>3,10,15</sup>. Dado que la mayoría de los CP presentan un crecimiento lento y muestran poca infiltración local y metástasis remotas, se recomienda una actitud quirúrgica agresiva para el control del tumor<sup>33</sup>. El pronóstico del CP es pobre, siendo la mayoría de las muertes por hipercalcemia y no por crecimiento del tumor. Por ello el pronóstico de los pacientes en diálisis es mejor que el de los CP en pacientes con hiperparatiroidismo primario, dado el mejor control de los niveles de calcio en diálisis.

En resumen; el diagnóstico del CP es más difícil de sospechar en los pacientes en hemodiálisis ya que estos suelen presentar un hiperparatiroidismo secundario y no hay hallazgos clínicos preoperatorios que lo distinguen claramente del PC. La combinación de valores muy elevados de calcio, fósforo, PTHi y FA sérica debería hacer sospechar la presencia de CP. Se deberían realizar rápidamente estudios para la localización del tumor ya que una resección en bloque de forma temprana es la única posibilidad de curación. Posteriormente debe realizarse un seguimiento de los niveles de calcio y PTHi para detectar posibles recidivas. En estos últimos casos se recomienda una nueva exploración cervical ya que facilita el manejo de las complicaciones metabólicas.

## BIBLIOGRAFÍA

- Berland Y, Olmer M, Lebreuil G, Grisoli J: Parathyroid carcinoma, adenoma and hyperplasia in a case of chronic renal insufficiency on dialysis. *Clin Nephrol* 18: 154-158, 1982.
- Anderson BJ, Samaan NA, Vassilopoulou-Sellin R, Ordóñez NG, Hickey RG: Parathyroid carcinoma: features and difficulties in diagnosis and management. *Surgery* 94: 906-915, 1983.
- Ireland JP, Fleming SJ, Levison DA, Cattell WR, Baker LRI: Parathyroid carcinoma associated with chronic renal failure and previous radiotherapy to the neck. *J Clin Pathol* 38: 1114-1118, 1985
- Sherlock DJ, Newman J, Holl-Allen RTJ: Parathyroid carcinoma presenting as tertiary hyperparathyroidism. *Postgrad Med J* 61: 243-244, 1985
- Krishna GG, Méndez M, Levy B, Ritchie W, Marks A, Narins RG: Parathyroid carcinoma in a chronic hemodialysis patient. *Nephron* 52: 194-195, 1989.
- Kodama M, Ikegami M, Imanishi M, Uemura T, Takada M, Kohri K, Kurita T: Parathyroid carcinoma in a case of chronic renal failure on dialysis. *Urol Int* 44: 1 10112, 1989.
- Iwamoto N, Yamazaki S, Fukuda T, Kondo M, Yamamoto N, Ono T, Hiratake Y, Yasui A: Two cases of parathyroid carcinoma in patients on long-term hemodialysis. *Nephron* 55: 429-431, 1990.

## CARCINOMA DE PARATIROIDES E HIPERPARATIROIDISMO

8. Rademaker P, Meijer S, Oosterhuis JW, Verney A, Zwiestra R, Vd Hem G, Geerlings W: Successful surgical treatment of parathyroid carcinoma in two hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 5: 545-548, 1990.
9. Tominaga Y, Numano M, Uchida K, Sato K y cols.: Lung metastasis from parathyroid carcinoma causing recurrent renal hyperparathyroidism in a hemodialysis patient: report of a case. *Surg Today* 25: 984-986, 1995.
10. Miki H, Sumimoto M, Inoue H, Kita S, Monden Y: Parathyroid carcinoma in patients with chronic renal failure on maintenance hemodialysis. *Surgery* 120: 897-901, 1996
11. Liou MJ, Lin JD, Huang MJ, Hyang JY y cols.: Parathyroid carcinoma with postoperative prolonged hypocalcemia in a patient with chronic renal failure. *J Formos Med Assoc* 95: 337-341, 1996.
12. Djema AI, Mahmoud MD, Collin P, Heymann MF: Tertiary hyperparathyroidism: parathyroid cancer with liver metastases in a hemodialyzed patient. *Nephrologie* 19: 121-123, 1998.
13. Takami H, Hameyama K, Nagakubo I: Parathyroid carcinoma in a patient receiving long-term hemodialysis. *Surgery* 125: 239-240, 1999.
14. Boyle NH, Oggs CS, Hartley RB, Owen WJ: Parathyroid carcinoma secondary to prolonged hyperplasia in chronic renal failure and in coeliac disease. *Eur J Surg Oncol* 25: 100-103, 1999.
15. Jayawardene S, Owen WJ, Goldsmith DJA: Parathyroid Carcinoma in a Dialysis Patient: Case Report. *American Journal of Kidney Diseases* 36: 1-5, 2000.
16. Srouji IA, Resouly A, Cree IA: Case of thymic parathyroid carcinoma in a haemodialysis patient: application of tumour chemosensitivity testing. *J Laryngol Otol* 118: 162-164, 2004,
17. Kuji T, Kitamura H, Yasuda G, Umemura S y cols.: Different pathological findings in each of four parathyroid glands in a long-standing hemodialysis patient. *Clin Nephrol* 54: 413-417, 2000.
18. Ou HY, Hung CJ, Hsu WH, Yu EH y cols.: Variability of clinical presentations in three cases of parathyroid carcinoma. *J Formos Med Assoc* 102: 266-269, 2003.
19. Dent CE, Jones PE, Mullan DP: Masked primary (or tertiary) hyperparathyroidism. *Lancet* 7971: 1161-4, 1975.
20. Drüeke TB: The pathogenesis of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure. *Kidney Int* 48, 259-272, 1995.
21. Shane E: Parathyroid Carcinoma. Clinical Review 122. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 485-493, 2001.
22. Kebebew E, Clark OH: Parathyroid adenoma, hyperplasia, and carcinoma: localization, technical details of primary neck exploration, and treatment of hypercalcemic crisis. *Surg Oncol Clin N Am* 7: 721-748, 1998.
23. Schantz A, Castleman B: Parathyroid carcinoma: a study of 70 cases. *Cancer* 31: 600-605, 1973.
24. Cryns VL, Thor A, Xu HJ y cols.: Loss of the retinoblastoma tumor-suppressor gene in parathyroid carcinoma. *N Engl J Med* 330: 757-761, 1994.
25. Dotzenrath C, Teh BT, Farnebo F y cols.: Allelic loss of the retinoblastoma tumor suppressor gene: a marker for aggressive parathyroid tumors? *J Clin Endocrinol Metab* 81: 3194-3196, 1996.
26. Levin K, Chew K, Ljung B, Mayall B, Siperstein A, Clark O: Deoxyribonucleic acid flow cytometry helps identify parathyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 67: 779-784, 1988.
27. Hsi DE, Zukerberg LR, Yang WI, Arnold A: Cyclin D1/PRAD1 expression in parathyroid adenomas: an immunohistochemical study. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 1736-1739, 1996.
28. Bradwell AR, Harvey TV: Control of hypercalcemia of parathyroid carcinoma by immunisation. *Lancet* 353: 370-373, 1999.
29. Collins MT, Skarulis MC, Bilezikian JP, Silverberg SJ, Spiegel AM, Marx SJ: Treatment of Hypercalcemia to Parathyroid Carcinoma with a Novel Calcimimetic Agent. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 1083-1098, 1998.
30. Cordeiro AC, Montenegro FL, Lulcsar MA, Dellanegra LA, Tavares MR, Michaluart P, Ferraz AR: Parathyroid carcinoma. *Am J Surg* 175: 52-55, 1998.
31. Fujimoto Y, Obara T, Ito Y: How to recognize and treat parathyroid carcinoma. *Surg Clin North Am* 63: 347-357, 1987.
32. Levin KE, Galante M, Clark OH: Parathyroid carcinoma versus parathyroid adenoma in patients with profound hypercalcemia. *Surgery* 101: 649-660, 1987.
33. Fujimoto Y, Obara T, Ito Y, Kanazawa K y cols.: Surgical treatment of ten cases of parathyroid carcinoma: importance of an initial en bloc tumor resection. *World J Surg* 8: 392-400, 1984.