

Revisión

Comportamiento agresivo y curso clínico del carcinoma de paratiroides: a propósito de un caso y revisión de literatura

Carolina Plata Upegui ¹, Andrea Juliana Hernández Caicedo ¹, Luis Jhonatan Plata Upegui ²

¹Universidad de Santander, UDES, Bucaramanga, Colombia

²Fundación Universitaria Sanitas, Unisanitas, Bogotá, Colombia

Cómo citar: Plata-Upegui C, Hernández-Caicedo AJ, Plata-Upegui LJ. Comportamiento agresivo y curso clínico del carcinoma de paratiroides: a propósito de un caso y revisión de literatura. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2022;9(2):e690. <https://doi.org/10.53853/encr.9.2.690>

Recibido: 28/Octubre/2021

Aceptado: 02/Junio/2022

Publicado: 09/Junio/2022

Resumen

Contexto. El hiperparatiroidismo primario es el tercer trastorno endocrino más frecuente y que rara vez es ocasionado por el carcinoma paratiroideo, una entidad infrecuente, de difícil diagnóstico y con una alta tasa de recurrencia y mortalidad.

Objetivo. Dar a conocer el curso clínico y el abordaje del carcinoma paratiroideo, haciendo énfasis en los criterios de sospecha clínica prequirúrgica que son determinantes en la planificación quirúrgica inicial.

Metodología. Se presentó el caso de una mujer joven con hipercalcemia severa por carcinoma paratiroideo. Se documentó el comportamiento de la enfermedad, las complicaciones e intervenciones recibidas y se realizó la correlación con la revisión de la literatura en cuanto a manifestaciones clínicas, diagnóstico, opciones terapéuticas e importancia del seguimiento.

Resultados. Se realizó la retroalimentación de las acciones tomadas con la paciente. Se resaltaron los criterios de sospecha prequirúrgica en contraste con los estudios imagenológicos disponibles, resaltando las ventajas y las desventajas de estos. Se identificaron las repercusiones sobre la hipercalcemia y sobre las intervenciones farmacológicas y quirúrgicas.

Conclusiones. El carcinoma de paratiroides es una neoplasia de difícil diagnóstico y de alto impacto sobre la vida de los pacientes. La sospecha clínica prequirúrgica es determinante para el abordaje quirúrgico inicial, ya que la eliminación completa de la enfermedad es el objetivo terapéutico. La supervivencia está relacionada con el control de la hipercalcemia y el seguimiento clínico a largo plazo, ya que se disponen diversas intervenciones terapéuticas para mejorar la expectativa de vida.

Palabras clave: hiperparatiroidismo, carcinoma, hipercalcemia, neoplasia paratiroidea, osteoporosis, diabetes *mellitus*.

Destacados

- Informar acerca de la existencia y la importancia de las variables clínicas prequirúrgicas que aumentan la sospecha de carcinoma de paratiroides
- Dar a conocer las ventajas y las desventajas de los estudios imagenológicos disponibles a la hora de abordajes diagnóstico y terapéutico de los pacientes.
- Hacer una retroalimentación sobre el carcinoma de paratiroides, recordar que, a pesar de su infrecuencia, su existencia tiene un alto impacto sobre la calidad de vida de los pacientes; por ello, más allá del diagnóstico y tratamiento quirúrgico inicial, el seguimiento es determinante para el control de la hipercalcemia y la supervivencia de los pacientes.

 **Correspondencia:** Carolina Plata Upegui, Clínica Chicamocha SA. Calle 40 27A-22, Mejoras Públicas, Bucaramanga, Santander, Colombia. Correo-e: caroplau2797@gmail.com

Aggressive behavior and clinical course of parathyroid carcinoma: a case report and review of the literature

Abstract

Context. Primary hyperparathyroidism, is the third most frequent endocrine disorder. It is rarely caused by parathyroid carcinoma, an infrequent entity, difficult to diagnose and with a high recurrence and mortality rate.

Purpose. To present the clinical course and approach to parathyroid carcinoma, emphasizing the pre-surgical clinical suspicion criteria, which are determinant in the initial surgical planning.

Methodology. The case of a young woman with severe hypercalcemia due to parathyroid carcinoma was presented. The behavior of the disease, complications and interventions received were documented. Correlation was made with the literature review, in terms of clinical manifestations, diagnosis, therapeutic options and importance of follow-up.

Results. The feedback of the actions taken with the patient was performed. The pre-surgical suspicion criteria were highlighted, in contrast with the available imaging studies, highlighting their advantages and disadvantages. The repercussions on hypercalcemia, which pharmacological and surgical interventions have, were identified.

Conclusions. Parathyroid carcinoma is a neoplasm of difficult diagnosis and high impact on patients' lives. Pre-surgical clinical suspicion is determinant for the initial surgical approach, since the complete elimination of the disease is the therapeutic objective. Survival is related to the control of hypercalcemia and long-term clinical follow-up, due to several therapeutic interventions are available to improve life expectancy.

Keywords: Hyperparathyroidism, carcinoma, hypercalcemia, parathyroid neoplasia, osteoporosis, Diabetes Mellitus.

Highlights

- To inform about the existence and importance of pre-surgical clinical variables that increase the suspicion of parathyroid carcinoma.
- To inform about the advantages and disadvantages of the available imaging studies in the diagnostic and therapeutic approach to patients.
- To make a feedback on parathyroid carcinoma, remembering that, despite its infrequency, its existence has a high impact on the quality of life of patients; therefore, beyond the diagnosis and initial surgical treatment, follow-up is crucial for the control of hypercalcemia and survival of patients.

Introducción

El hiperparatiroidismo primario (HPTP) es el tercer trastorno endocrino más frecuente (1) y una de las patologías más comunes del metabolismo de los minerales; caracterizado por la secreción anormal de la hormona paratiroidea (PTH) y el incremento de los niveles de calcio en la sangre (2). Su etiología es principalmente benigna y, en raras ocasiones, es secundaria a una entidad maligna denominada carcinoma paratiroideo (3).

El carcinoma paratiroideo (CP) es considerado un reto diagnóstico, teniendo en cuenta que es una neoplasia infrecuente con una prevalencia estimada del 0,005% de todos los tipos de cáncer (4) que tienen un comportamiento de crecimiento lento, una alta tasa de recurrencia (60%) y una alta tasa de mortalidad (35%) (5). El CP afecta por igual tanto a hombres como a mujeres (6) entre la cuarta a la quinta década

de la vida y tiene la particularidad de tener una presentación inicial muy similar a formas benignas del hiperparatiroidismo (7-8).

En cuanto a las manifestaciones clínicas, las más frecuentes son la nefrolitiasis y la enfermedad ósea (9), pero también incluyen un espectro de alteraciones cardiovasculares y metabólicas, síntomas neuropsiquiátricos y cambios cognitivos, así como manifestaciones neuromusculares y gastrointestinales (10), que por sí solas son inespecíficas a la hora de pensar en CP, ya que están presentes en variantes del hiperparatiroidismo y en otras condiciones clínicas (11).

El diagnóstico del CP se realiza mediante el estudio histopatológico e inmunohistoquímico, además de tener en cuenta la presencia inequívoca de los signos de invasión local y de metástasis (12), por su parte, la resección quirúrgica completa, cuando se sospecha malignidad, es la única intervención curativa conocida para el

CP, específicamente la resección en bloque con márgenes limpios (13-15), ya que ha demostrado disminuir el riesgo de recurrencia de la enfermedad (14) e impactar sobre los desenlaces de la hipercalcemia en el organismo (15).

Presentación del caso

Paciente femenina de 30 años con antecedente de hipertensión arterial de 10 años de evolución y de etiología desconocida, quien en el 2016 presentó clínica de seis meses de dolor lumbar

intermitente, irradiado a extremidades, la paciente fue manejada ambulatoriamente con analgesia por hallazgo ecográfico de nefrolitiasis, con respuesta regular. Consultó nuevamente por agudización de lumbalgia severa, parestesias en extremidades, astenia, adinamia y un marcado compromiso para la marcha. Se le realizó una radiografía lumbosacra que documentó fractura por acúñamiento del cuerpo vertebral a nivel de L1, con signos de mielopatía evidentes en resonancia magnética (figura 1), además de compromiso de la función renal (Cr: 2,23 mg/dl).

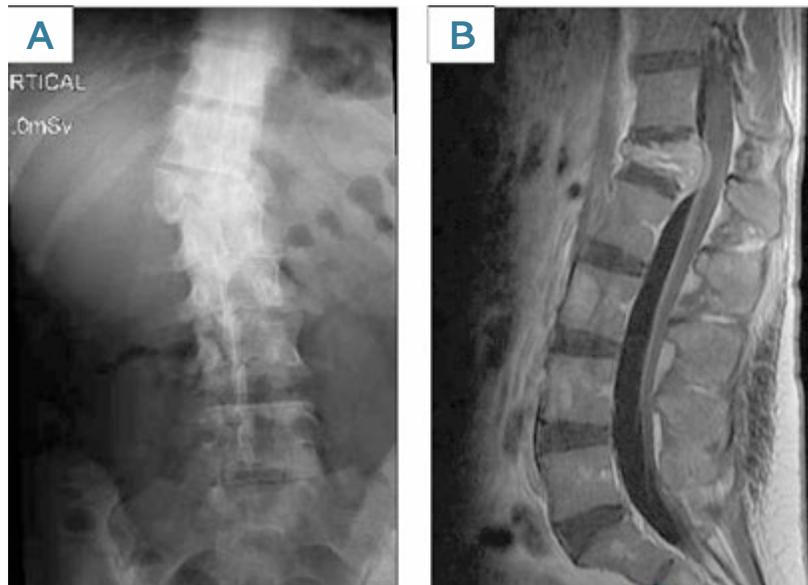


Figura 1. Hallazgo imagenológico de fractura de cuerpo vertebral

Notas aclaratorias: A. inicial hallazgo radiográfico de fractura por acúñamiento de cuerpo vertebral L1. B Colapso del cuerpo vertebral de L1 con retropulsión de muro posterior hacia el canal central, que genera moderada estenosis del saco dural y comprime el cono medular.

Fuente: estudios imagenológicos facilitados por la paciente.

Ante la sospecha de metástasis ósea y malignidad se realizó un aspirado de medula ósea, cuyo reporte descartó mieloma múltiple y que hasta el momento había sido la principal sospecha diagnóstica; sin embargo, en estudios complementarios se identificó hipercalcemia severa (calcio colorimétrico: 16,5 mg/dl) y niveles elevados de la PTH (1107 pg/ml); documentando hiperparatiroidismo primario. Se le dio manejo con hidratación intensa, diurético y primera dosis

de ácido zoledrónico (4 mg) con respuesta regular (Ca: 15,8 mg/dl).

En búsqueda de una lesión estructural se realizó una ecografía de tiroides (figura 2) que reportó lesión nodular en polo inferior de lóbulo tiroideo izquierdo que sugería adenoma paratiroideo (AP). Asimismo, se realizó una gammagrafía de paratiroides con 99mTc-MIBI (figura 3) que reportó una hipercaptación en el

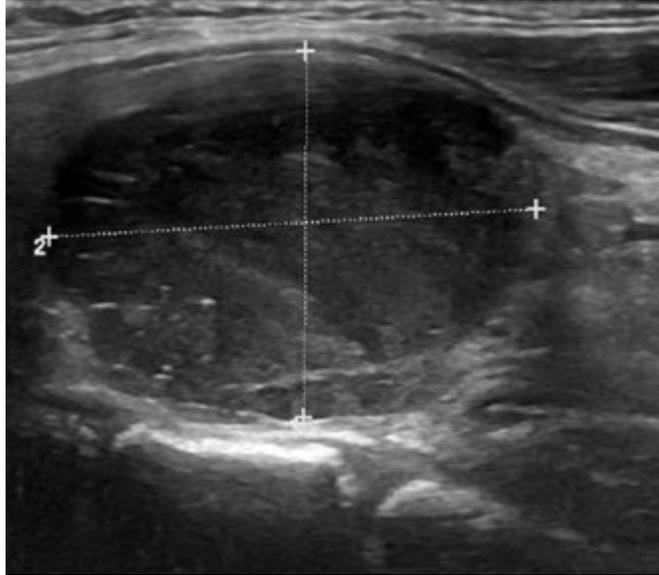


Figura 2. Lesión nodular de 29mm x 22mm x 25mm

Nota aclaratoria: lesión subyacente al polo inferior del lóbulo tiroideo izquierdo que dado la sospecha clínica de la paciente sugiere la presencia adenoma paratiroideo.

Fuente: estudios imagenológicos facilitados por la paciente.



Figura 3. Gammagrafía de paratiroides con 99mTc-MIBi

Nota aclaratoria: captación en el polo inferior del lóbulo tiroideo izquierdo con lesión de aspecto redondeado. Estudio compatible con adenoma de paratiroides.

Fuente: estudios imagenológicos facilitados por la paciente.

polo inferior del lóbulo tiroideo izquierdo, que igualmente sugería que se trataba de un adenoma paratiroideo. Se adicionó entonces manejo con calcitonina sintética (4 u/kg cada 12 h), logrando la disminución en los niveles de calcio (11,07 mg/dl) y se programó para la realización de la resección quirúrgica; sin embargo, previo al procedimiento, cursó con nueva hospitalización por lumbalgia severa, adicional de trombosis venosa profunda y un primer episodio de pancreatitis secundario a hipercalcemia.

La paciente fue llevada a cirugía con persistencia de hipercalcemia severa (Ca iónico: 2,67 mmol/l). El reporte quirúrgico describió la presencia de una gran masa en el polo inferior de la tiroides izquierda, de más de 4 cm de diámetro, totalmente adherida a la tiroides y parcialmente al nervio laríngeo recurrente izquierdo, el cual se liberó y obligó a realizar hemitiroidectomía izquierda, disminuyendo calcemia postoperatoria, tanto a las 24 horas (Ca iónico: 2,4 mmol/l), como a las 96 horas (Ca iónico: 1,47 mmol/l). El resultado de la patología fue compatible con carcinoma de paratiroides, con compromiso linfovascular, sin compromiso perineural, ni ganglionar, ni de tejido

tiroideo o peritiroideo. La inmunohistoquímica dio positiva para PTH, ciclina D1 y un ki-67 del 65% en las células tumorales.

En el seguimiento posquirúrgico, la paciente presentó un episodio de hipocalcemia atribuido a síndrome del hueso hambriento, manejado con suplencia de calcio y vitamina D con posterior mejoría clínica, recuperación de función renal (Cr: 1,18mg/dl), un progresivo control de las cifras de tensión arterial y de control bioquímico (Ca: 8,8 mg/dl y PTH: 166 pg/ml) que perduró hasta el 2017 (Ca: 9,2 mg/dl y PTH: 42 pg/ml); sin embargo, en el 2018 requirió una nueva hospitalización por sintomatología osteomuscular y reaparición de hipercalcemia (Ca: 13,4 mg/dl - PTH: 94,6 mmol/l) manejada con bifosfonatos. Dado que el rastreo gammagráfico fue negativo (figura 4), se solicitó PET Scan con 18-fluorodesoxiglucosa (FDG-F18) que evidenció adenopatías cervicales hipermetabólicas, sospechosas de recurrencia tumoral. Se realizó una toma de muestra por aspirado con aguja fina (ACAF) con reporte de fondo hemorrágico, sin componente de ganglio linfático y se reportó negativa para malignidad.

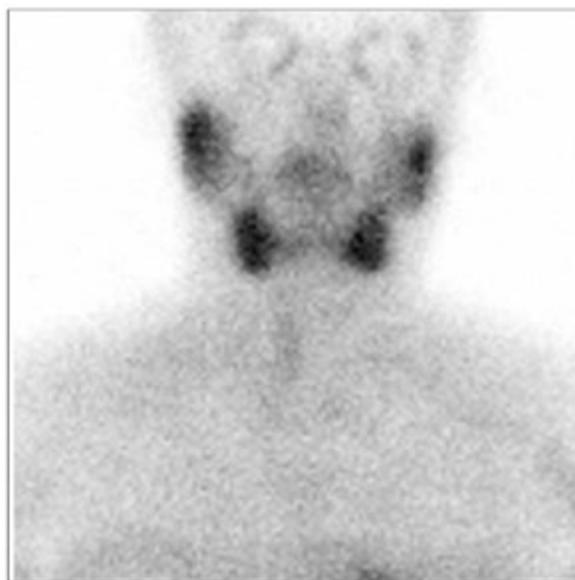


Figura 4. Gammagrafía de paratiroides con ^{99m}Tc -MIBi

Nota aclaratoria: no hay presencia de nódulos hipercaptantes que sugieran adenoma de paratiroides. Estudio negativo para adenoma de paratiroides.

Fuente: estudios imagenológicos facilitados por la paciente.

La paciente presentó complicaciones secundarias a la hipercalcemia, entre ellas, pancreatitis a repetición (tres ocasiones), con requerimiento de estancia prolongada en unidad de cuidados intensivos, diabetes *mellitus* insulino-requiriente por disfunción pancreática, hipertensión arterial de difícil manejo y adicional deterioro de función renal (2,9 mg/dl).

En el 2019 se realizó una nueva PET-TC (FDG-F18) con hallazgo de áreas de engrosamiento difuso y pseudonodular, con actividad metabólica de baja intensidad a nivel paratraqueal izquierdo. Dada la persistencia de hipercalcemia (Ca: 12,5 mg/dl y PTH: 232 mmol/l), se intentó control farmacológico con el cinacalcet (60 mg día), pero frente a intolerancia por náuseas y vomito, se rotó el manejo con bifosfonatos (ácido ibandronico 150 mg/mes

por tres meses), sin cambios significativos, implementando posteriormente el denosumab (120 mg/mes).

En junta médica se consideró a la paciente candidata para resección de la lesión paratraqueal y durante la intervención se encontró una gran masa tumoral de 4 cm en surco traqueoesofágico izquierdo, infiltrando el nervio laríngeo-recurrente y capas musculares del esófago. Se resecó la masa descrita, con histología positiva para CP, logrando normalización de niveles de calcio (9,01 mg/dl) y PTH (51,4 mmol/l).

La paciente presentó una nueva recidiva de localización mediastínica tratada con cirugía en el 2020 y una recaída local paratraqueal derecha intervenida quirúrgicamente en el 2021. En cada una de ellas se logró la normalización transitoria de los parámetros bioquímicos (figuras 5 y 6).

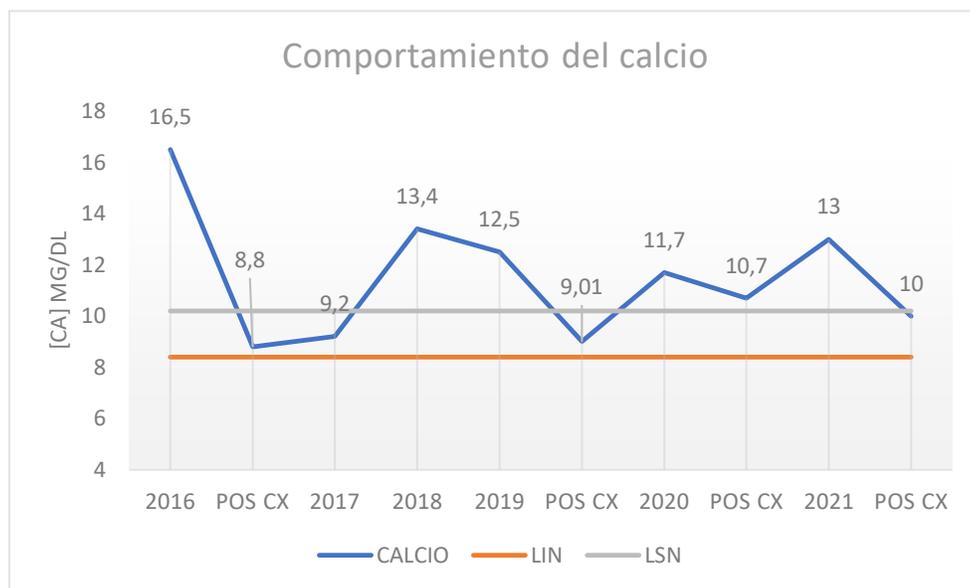


Figura 5. Comportamiento del calcio (Ca) a lo largo de los años

Nota aclaratoria: se resaltan los cambios posquirúrgicos (POS CX), LIN: límite inferior normal y LSN: límite superior normal.

Fuente: elaboración propia.

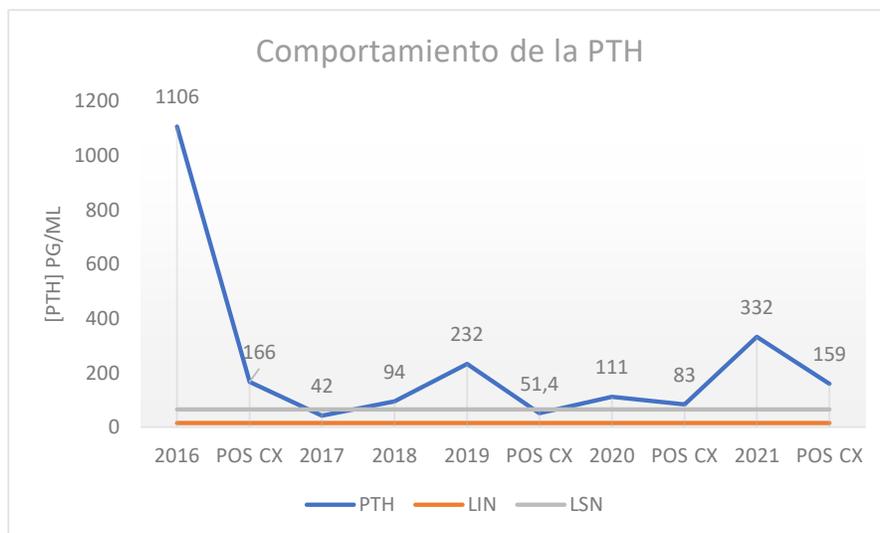


Figura 6. Comportamiento de la hormona paratiroidea (PTH), a lo largo de los años

Nota aclaratoria: se resaltan los cambios posquirúrgicos (POS CX), LIN: límite inferior normal y LSN: límite superior normal.

Fuente: elaboración propia.

Discusión

El carcinoma de paratiroides es un tumor maligno infrecuente de la glándula paratiroidea, responsable de menos del 1% de las etiologías del hiperparatiroidismo primario (16-17), es usualmente sospechado frente a niveles elevados de calcio en sangre, pero cuya confirmación diagnóstica se realiza mediante el análisis histopatológico tras la intervención quirúrgica; que es actualmente el único tratamiento eficaz y curativo de la enfermedad (18).

Es importante tener en cuenta que, de acuerdo con el momento en que se realiza el diagnóstico del carcinoma paratiroideo, si no existe una sospecha prequirúrgica de malignidad, un paciente pueda ser llevado a cirugía bajo un diagnóstico presuntivo de un adenoma paratiroideo (6). Esto es de gran importancia al tener en cuenta que la cirugía conservadora en el contexto de un CP se asocia con una tasa de recurrencia 13 veces mayor en comparación con la resección en bloque de las lesiones (11).

Por ello, al tener en cuenta que la mayoría de los CP son funcionales (90%), recientemente se han descrito hallazgos o criterios clínicos que

aumentan la probabilidad prequirúrgica de esta neoplasia, entre ellos se encuentran los niveles elevados de PTH por encima de 10 veces el límite superior de lo normal (19), así como la llamada regla de $> 3 + > 3$, que implica la presencia de una masa palpable (> 3 cm) junto con el hallazgo de hipercalcemia grave (> 12 mg/dl) (20), así como otras manifestaciones y condiciones clínicas que se han relacionado con CP (21) (tabla 1).

En el caso de la paciente, basados en el marcado compromiso óseo axial y la notable hipercalcemia con la que debutó, se sospechó como primera etiología el mieloma múltiple (MM), teniendo en cuenta que es una neoplasia cuyas manifestaciones características incluyen lesiones osteolíticas, insuficiencia renal, anemia e hipercalcemia (22), sin embargo, el aspirado de medula ósea fue negativo para neoplasia de células plasmáticas.

Posterior a ello se documentó hiperparatiroidismo primario con una lesión estructural cervical izquierda, por lo cual la paciente fue llevada a procedimiento quirúrgico con resultado histopatológico e inmunohistoquímico, los cuales confirmaron el diagnóstico de carcinoma paratiroideo.

Tabla 1. Criterios de sospecha clínica de cáncer paratiroideo

Edad de 44 a 54 años
Calcemia superior a 14 mg/dl
PTH 10 a 15 veces mayor al máximo normal
Crisis hipercalcémica
Masa palpable del cuello (lesión > 3 cm)
Enfermedad ósea metabólica
Enfermedad renal
Pancreatitis
Antecedentes personales o familiares de hipercalcemia o síndromes genéticos (HPT-JT, MEN)
Tumor de la mandíbula concomitante
Infiltración o calcificaciones en ultrasonido de cuello
Sospecha de enfermedad metastásica en Sesta MIBI o TAC

Nota aclaratoria: PTH: Hormona paratiroidea, HPT-JT: hiperparatiroidismo asociado a tumor mandibular, NEM: neoplasia endocrina múltiple y TAC: tomografía axial computada.

Fuente: adaptado de (21).

De este caso se resalta la importancia de tener en cuenta los criterios de sospecha clínicos del CP y su respectivo complemento con las diversas modalidades de imágenes diagnósticas disponibles, ya que son de gran utilidad a la hora de valorar el comportamiento y la extensión preoperatoria de las lesiones, así como para identificar la localización de recidivas y con ello definir el abordaje quirúrgico pertinente.

Estudios imagenológicos

Se han descrito recomendaciones con respecto a la implementación de recursos imagenológicos como parte del abordaje inicial del carcinoma paratiroideo, la combinación de dos tipos de imágenes diagnósticas, especialmente, la ecografía de cuello y la gammagrafía con sestamibi (23) que, en conjunto, aumentan la sensibilidad y la precisión diagnóstica en cuanto a la localización de las lesiones, pero con

limitaciones al evaluar el potencial maligno de las mismas (24).

El enfoque con el ultrasonido se basa en la identificación anatómica del tejido paratiroideo anormal (25) y la gammagrafía, por su parte, tiene la capacidad de identificar metástasis locales y a distancia; gracias a la captación mitocondrial del sestamibi en el tejido paratiroideo anormal (26), sin embargo, carece de capacidad para diferenciar las lesiones malignas de las benignas (27), ya que se ha visto que las lesiones paratiroides quísticas son una causa reconocida de falsos negativos y la captación de sestamibi dentro de la glándula tiroides es una fuente potencial de falsos positivos (28-29).

Otro estudio con limitaciones diagnósticas es la biopsia por aspiración con aguja fina (ACAF), la cual no se recomienda como estudio inicial frente a la sospecha de CP, ya que la citología es pobre para distinguir la malignidad en un tumor

paratiroideo y por el riesgo de diseminación de las células neoplásicas (30), sin embargo, se ha documentado que podría realizarse para confirmar la presencia de lesiones metastásicas, como se realizó con la paciente, pero generalmente se hace con una prueba del aspirado de PTH-hormona que confirmaría el tejido secretor de PTH (31).

Por otro lado, la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética nuclear (RMN) son útiles en el estudio de la invasión de tejidos circundantes (32) y se deben contemplar en zonas como el cuello, el mediastino, el tórax y el abdomen, frente a la sospecha de recidiva o diseminación metastásica (33).

Por su parte, la tomografía por emisión de positrones (PET) se ha empleado cuando el resto de las técnicas diagnósticas resultan equívocas o no concluyentes (33), ello debido al potencial diagnóstico de neoplasias, especialmente malignas, como consecuencia del aumento en el metabolismo de la glucosa en estas patologías, correlacionado una mayor disposición de proteínas transportadoras de glucosa (34).

A pesar de ello, la PET presenta limitaciones en cuanto a los falsos positivos que surgen en la inflamación aguda o crónica, los abscesos, la linfadenopatía inflamatoria y las reacciones inespecíficas posradioterapia que pueden simular tejido tumoral en las exploraciones con PET (35). Por su lado, la técnica híbrida, PET/TC, ofrece ventajas adicionales debido a la doble información anatómica y funcional que permite detectar pequeños depósitos tumorales, pero con poco rendimiento sobre las micrometástasis (36), no obstante existen estudios que han demostrado el mérito diagnóstico del PET/TC en el contexto del carcinoma paratiroideo.

Ello es demostrable tanto en el caso de la paciente como en otros casos reportados por Arslan y Rydzewski (37) y Gardner *et al.* (38), donde la PET/TC, realizada en el contexto postoperatorio de pacientes con reaparición de niveles elevados de PTH y calcemia, logró demostrar focos de actividad tumoral, susceptibles de estudio, en los que se confirmó la recidiva por carcinoma de paratiroides.

Cabe resaltar que la desoxiglucosa marcada con flúor (F18-FDG) es el radiofármaco más

utilizado en PET (21), sin embargo, podría ser más útil la implementación de la colina marcada con carbono o flúor (PET con 18F-colina) (39), ya que ha demostrado ser útil en la localización preoperatoria de las masas paratiroides (40), ello debido a que es un precursor de la fosfatidilcolina, componente fosfolipídico de la membrana celular, cuyo metabolismo está aumentado en células neoplásicas de próstata y paratiroides (21).

Informes de casos aislados han demostrado que los CP son positivos a la 18F-Colina-PET (41-42), sin embargo, los tumores marrones también son 18F-Colina PET positivos, lo que se debe tener en cuenta para no confundirlos con metástasis (41). Hasta el momento, la evidencia considera a la 18F-Colina-PET como una alternativa diagnóstica en el HPT para pacientes que han tenido estudios de primera línea negativos o discordantes, ello debido a la capacidad para evaluar el comportamiento de las lesiones de manera distintiva que permitan identificarlas de manera altamente sugestiva (42), sin embargo, son hallazgos preliminares, sin olvidar que es un método imagenológico de mayor costo y menor disponibilidad (43).

Tratamiento

En cuanto al tratamiento, este debe estar dirigido a la extirpación del tumor primario, de sus posibles recurrencias o metástasis, y al control de la hipercalcemia, que es la principal causa de morbimortalidad (44). Dichas intervenciones se reflejaron en el control bioquímico de la paciente (figuras 5 y 6), resaltando que otras intervenciones como la quimioterapia y la radioterapia rara vez proporcionan una respuesta alentadora en estos pacientes (45).

El enfoque estándar es la cirugía radical con una resección en bloque de la lesión primaria al momento de la operación inicial, con la escisión de los lóbulos tiroideos ipsilaterales y las estructuras adyacentes implicadas (5-23), incluyendo el nervio laríngeo, que, en caso de estar infiltrado, será necesario su sacrificio. Por otro lado, la disección de ganglios cervicales solo se recomienda en caso de metástasis, ya que su resección profiláctica no mejora el pronóstico, sino que puede aumentar la morbilidad (46).

El éxito de la cirugía suele ir seguido de una grave hipocalcemia e hipofosfatemia (también denominada "síndrome del hueso hambriento"), que requiere manejo farmacológico con calcio y vitamina D activada (47), asimismo se puede realizar la valoración intraoperatoria de una muestra congelada con márgenes negativos. De lo contrario, si los márgenes son positivos, una evaluación de niveles PTH y calcio intraoperatorio son indicativos de enfermedad persistente o residual, la cual debe ser localizada y eliminada quirúrgicamente lo más pronto posible (14).

En cuanto a las intervenciones farmacológicas, estas son empleadas en la disminución de la hipercalcemia, no solo como requisito en el contexto preoperatorio, sino también como intervención coadyuvante en los casos de enfermedad recurrente o metastásica (48), así como en las crisis de hipercalcemia; sin embargo, como ocurre en la mayoría de las terapias médicas, el efecto del tratamiento se debilita con el tiempo y es poco probable que proporcionen un alivio a largo plazo (49).

Como tratamiento de elección, se encuentran los bifosfonatos, como el ácido zoledrónico, que inhibe la actividad de los osteoclastos, sin embargo, tienen la limitante de estar restringidos en pacientes con aclaramiento de creatinina inferiores a 30 mL/minuto (50); diferente al denosumab, un anticuerpo monoclonal con alta afinidad para unirse al ligando RANK, que al inhibir la maduración, la activación y la función de los osteoclastos, logra disminuir el calcio sérico en más del 60% de los pacientes con hipercalcemia persistente de origen maligno, a pesar del tratamiento intravenoso con bifosfonatos (51).

En el caso de las crisis hipercalcémicas, el tratamiento consiste en la hidratación con solución salina, diuréticos de asa y bifosfonatos, pero en caso de no tener respuesta, se implementan los calcimiméticos, como el cinacalcet (52), un modulador alostérico del receptor sensor del calcio que, al aumentar su actividad, reduce la secreción de la PTH; de hecho, este se administró en 29 pacientes con CP inoperable, logrando reducir la hipercalcemia en aproximadamente dos tercios de los pacientes de dicha muestra. Teniendo a consideración que se titula de acuerdo con la

calcemia y la tolerancia a los efectos secundarios asociados (náuseas, vomito, cefalea) (53).

Seguimiento

Una vez se alcanza el control metabólico, el objetivo del seguimiento es la detección precoz de recidivas loco-regionales o metástasis (54), para ello los pacientes deben continuar con el respectivo seguimiento de por vida, tanto de los niveles de calcio y PTH, como el control imagenológico, teniendo en cuenta que la supervivencia a largo plazo es posible, oscilando entre el 85 y el 91% a los 5 años y entre el 49 y el 87,6% a los 10 años (55).

La explicación del control riguroso se debe a que la principal manifestación clínica de la recurrencia es la hipercalcemia y usualmente los pacientes afectados por CP recaen en un plazo de dos a cinco años desde la intervención inicial (56-57), aunque las metástasis a distancia de localizaciones más notificadas son los pulmones (40%), el hígado (10%) y, en unos pocos casos, los huesos, la pleura y el páncreas (58). La recidiva es típicamente regional, lo que representa aproximadamente dos tercios de las recaídas y es difícil de detectar, ya sea por ser pequeño, multifocal o por que se localice en la cicatriz dejada por la cirugía anterior (59-60).

Por lo anteriormente mencionado, la eliminación completa de la enfermedad sigue siendo el objetivo principal, a través de la resección quirúrgica de las recurrencias, tantas veces como sea posible y abordable quirúrgicamente, sin olvidar el efecto paliativo aun en el contexto de las metástasis, ya que logra impactar sobre hipercalcemia en el organismo, mitigando los síntomas asociados y aumentando la supervivencia de los pacientes (52).

Conclusiones

El carcinoma de paratiroides continúa siendo una entidad infrecuente, de difícil diagnóstico y de alto impacto sobre la vida de los pacientes. Es una patología en la cual el desafío gira en torno a la sospecha diagnóstica prequirúrgica que requiere de la correlación de los hallazgos clínicos y paraclínicos, así como la adecuada implementación de los recursos imagenológicos disponibles, con

el fin de realizar una adecuada planificación y enfoque del abordaje quirúrgico inicial.

La eliminación completa de la enfermedad es el objetivo terapéutico, pero cuando la lesión no logra ser reseca completamente, la implementación de las terapias farmacológicas y la resección quirúrgica de las recurrencias durante el seguimiento a largo plazo de los pacientes contribuyen al control de la hipercalcemia, a mitigar los síntomas asociados y a incrementar la expectativa de supervivencia.

Declaración de fuentes de financiación

Los autores de este artículo niegan recibir algún tipo de financiación.

Conflicto de interés

Los autores niegan tener algún tipo de conflicto de interés.

Referencias

- [1] Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet*. 2009 jul.;374(9684):145–58. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60507-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60507-9)
- [2] Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, Cusano NE. Hyperparathyroidism. *Lancet*. 2018 sept.;391(10116):168–78. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31430-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31430-7)
- [3] Takenobu M, Moritani S, Kawamoto K, Yoshioka K, Kitano H. Parathyroid carcinoma coexisting with multiple parathyroid adenomas: a case report. *Endocr J*. 2020 sept. 28;67(9):963–7. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ20-0139>
- [4] Dudney WC, Bodenner D, Stack Jr B. Parathyroid Carcinom. *Otolaryngol Clin N Am*. 2010;43(2):441–53. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2010.01.011>
- [5] Talat N, Schultze KM. Clinical presentation, staging and long-term evolution of parathyroid cancer. *Ann Surg Oncol*. 2010 mzo.; 17(8):2156–74. <https://doi.org/10.1245/s10434-010-1003-6>
- [6] Betea D, Potorac L, Beckers A. Parathyroid carcinoma: challenges in diagnosis and treatment. *Ann Endocrinol*. 2015;76(2):169–77. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2015.03.003>
- [7] Quinn CE, Healy J, Lebastchi AH, Brown T, Stein J, Prasad M, et al. Modern experience with aggressive parathyroid tumors in a high-volume New England referral center. *J Am Coll Surg*. 2015;220:1054. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2014.10.007>
- [8] Hsu P, Liu CY, Chen MH. Refractory hypercalcemia due to hyperparathyroidism in a patient with metastatic parathyroid carcinoma. *J Cancer Res Pract*. 2018 en.;5(2):84–7. <https://doi.org/10.1016/j.jcrpr.2018.01.002>
- [9] Silverberg SJ, Bilezikian JP. Evaluation and management of primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 jun.;81(6):2036–40. <https://doi.org/10.1210/jcem.81.6.8964825>
- [10] Walker MD, Rubin M, Silverberg SJ. Nontraditional Manifestations of Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Densitom*. 2013;16(1):40–7. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2012.11.008>
- [11] Quaglino F, Manfrino L, Cestino L, Giusti M, Mazza E, Piovesan N, et al. Parathyroid Carcinoma: An Up-to-Date Retrospective Multicentric Analysis. *Int J Endocrinol*. 2020;2020:7048185. <https://doi.org/10.1155/2020/7048185>
- [12] Mohebati A, Shaha A, Shah J. Parathyroid Carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2012;26(6):1221–38. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2012.08.009>
- [13] Sadler C, Gow KW, Beierle EA, Doski JJ, Langer M, Nuchtern JG, et al. Parathyroid carcinoma in more than 1,000 patients: A population-level analysis. *Surgery*. 2014 dic.;156(6):1622–30. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.08.069>
- [14] Schulte KM, Talat N. Diagnosis and management of parathyroid cancer. *Nat*

- Rev Endocrinol. 2012;8(10):612–22. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.102>
- [15] Schulte KM, Gill AJ, Barczynski M, Karakas E, Miyauchi A, Knoefel WT, et al. Classification of parathyroid cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(8):2620–8. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2306-6>
- [16] Yip L, Seethala RR, Nikiforova MN, Nikiforov YE, Ogilvie JB, Carty SE, et al. Loss of heterozygosity of selected tumor suppressor genes in parathyroid carcinoma. *Surgery*. 2008;144(6):949–55. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2008.08.030>
- [17] Givi B, Shah JP. Parathyroid carcinoma. *Clin Oncol*. 2012 abr.;22(6):498–507. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2010.04.007>
- [18] Basceken S, Genc V, Ersoz S, Sevim Y, Celik S, Bayram I. Is local resection sufficient for parathyroid carcinoma? *Clinics*. 2015;70(4):247–9. [https://doi.org/10.6061/clinics/2015\(04\)05](https://doi.org/10.6061/clinics/2015(04)05)
- [19] Rodrigo JP, Hernández JC, Randolph GW, Zafereo ME, Hartl DM, Silver CE, et al. Parathyroid cancer: An update. *Cancer Treat Rev*. 2020;86:102012. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102012>
- [20] Campenni A, Ruggeri RM, Sindoni A, Giovinazzo S, Calbo E, Ieni A, et al. Parathyroid carcinoma presenting as normocalcemic hyperparathyroidism. *J Bone Miner Metab* 2012;3:367–72. <https://doi.org/10.1007/s00774-011-0344-y>
- [21] Barberán M, Campusano C, Salman P, Trejo P, Silva A, Rivera S, et al. An update on parathyroid carcinoma. *Rev Méd Chil*. 2021;149(3):399–408. <https://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872021000300399>
- [22] Jo IH, Paik CN. Acute Pancreatitis with Hypercalcemia as Initial Manifestation of Multiple Myeloma. *Korean J Gastroenterol*. 2020 abr. 25;75(4):220–224. <https://doi.org/10.4166/kjg.2020.75.4.220>
- [23] Wei CH, Harari A. Parathyroid carcinoma: update and guidelines for management. *Curr Treat Options Oncol*. 2012;13(1):11–23. <https://doi.org/10.1007/s11864-011-0171-3>
- [24] Haring A, Avatinka W, Fernandez–Ranvier G, Hwang J, Suh I, Mitmaker E, et al. Parathyroid carcinoma: a 43–year outcome and survival analysis. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2001;96(12):3679–86. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1571>
- [25] NICE guideline. Hyperparathyroidism (primary): diagnosis, assessment, and initial management. United Kingdom; 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng132>
- [26] Hetrakul N, Civelek AC, Stagg CA, Udelsman R. In vitro accumulation of technetium–99m–sestamibi in human parathyroid mitochondria. *Surgery*. 2001 dic.;130(6):1011–8. <https://doi.org/10.1067/msy.2001.118371>
- [27] Kitapçı MT, Tastekin G, Turgut M, Caner B, Kars A, Barista I, et al. Preoperative localization of parathyroid carcinoma using Tc–99m MIBI. *Clin Nucl Med*. 1993 dic;18(3):217–9. <https://doi.org/10.1097/00003072-199303000-00007>
- [28] Chen CC, Holder LE, Scovill WA, Tehan AM, Gann DS. Comparison of parathyroid imaging with technetium–99m–pertechnetate/sestamibi subtraction, double–phase technetium–99m–sestamibi and technetium–99m–sestamibi SPECT. *J Nucl Med*. 1997;38(6):834–9.
- [29] Johnson NA, Yip L, Tublin ME. Cystic Parathyroid Adenoma: Sonographic Features and Correlation With 99mTc–sestamibi SPECT findings. *Am J Roentgenology*. 2010;195(6):1385–90. <https://doi.org/10.2214/AJR.10.4472>
- [30] Agarwal G, Dhingra S, Mishra SK, Krishnani N. Implantation of parathyroid carcinoma along fine needle aspiration track. *Langenbecks Arch Surg*. 2006;391:623–6. <https://doi.org/10.1007/s00423-006-0095-8>
- [31] Harari A, Waring A, Fernández–Ranvier G, Hwang J, Suh I, Mitmaker E, et al.

- Parathyroid carcinoma: a 43-year outcome and survival analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:3679–86. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1571>
- [32] Sidhu PS, Talat N, Patel P, Mulholland N, Schulte KM. Ultrasound features of malignancy in the preoperative diagnosis of parathyroid cancer: a retrospective analysis of parathyroid tumours larger than 15 mm. *Eur Radiol.* 2011;21(9):1865–73. <https://doi.org/10.1007/s00330-011-2141-3>
- [33] Kebebew E, Arici C, Duh QY, Clark OH. Localization and reoperation results for persistent and recurrent parathyroid carcinoma. *Arch Surg.* 2001;136(8):878–85. <https://doi.org/10.1001/archsurg.136.8.878>
- [34] Poeppel TD, Krause BJ, Heusner TA, Boy C, Bockisch A, Antoch G. PET/CT for the staging and follow-up of patients with malignancies. *Eur J Radiol.* 2009;70(3):382–92. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2009.03.051>
- [35] Jones RL, Cunningham D, Cook G, Ell PJ. Tumour vaccine associated lymphadenopathy and false positive positron emission tomography scan changes. *Br J Radiol.* 2004;77(913):74–5. <https://doi.org/10.1259/bjr/19323466>
- [36] Evangelista L, Sorgato N, Torresan F, Merante I, Pennelli G, Saladini G, et al. FDG-PET/CT and parathyroid carcinoma: Review of literature and illustrative case series. *World J Clin Oncol.* 2011;2(10):348–54. <https://doi.org/10.5306/wjco.v2.i10.348>
- [37] Arslan N, Rydzewski B. Detection of a recurrent parathyroid carcinoma with FDG positron emission tomography. *Clin Nucl Med.* 2002;27(3):221–2. <https://doi.org/10.1097/00003072-200203000-00022>
- [38] Gardner CJ, Wiesmann H, Gosney J, Carr HM, Macfarlane IA, Cuthbertson DJ. Localization of metastatic parathyroid carcinoma by 18F FDG PET scanning. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(11):4844–5. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1479>
- [39] Christakis I, Vu T, Chuang HH, Fellman B, Figueroa AMS, Williams MD, et al. The diagnostic accuracy of neck ultrasound, 4D-Computed tomography and sestamibi imaging in parathyroid carcinoma. *Eur J Radiol.* 2017;95:82–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.07.026>
- [40] Huber G, Hüllner M, Schmid C, Brunner A, Sah B, Vetter D, et al. Benefit of 18 F-fluorocholine PET imaging in parathyroid surgery. *Eur Radiol.* 2018;28:2700–7. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-5190-4>
- [41] Deandreis D, Terroir M, Al Ghuzlan A, Berdelou A, Lacroix L, Bidault F, et al. 18Fluorocholine PET/CT in parathyroid carcinoma: a new tool for disease staging? *Eur J Nucl Med Mol Imag.* 2015;42:1941–2. <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3130-6>
- [42] Boccalatte LA, Gómez NL, Musumeci M, Galich AM, Collaud C, Figari MF. PET/TC 4D 18F-colina en el hiperparatiroidismo: correlación entre datos bioquímicos y parámetros del estudio. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2020;39(5):273–8. <https://doi.org/10.1016/j.remnm.2020.03.017>
- [43] Quak E, Blanchard D, Houdu B, Le Roux Y, Ciapuccini R, Lireux B, et al. F18-choline PET/CT guided surgery in primary hyperparathyroidism when ultrasound and MIBI SPECT/CT are negative or inconclusive: the APACH1 study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45(4):658–66. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3911-1>
- [44] Sillero A, Atienza MA. Manejo diagnóstico-terapéutico del carcinoma de paratiroides. *An Med Inter.* 2002;19(12):48–52. <https://doi.org/10.4321/S0212-71992002001200010>
- [45] Hsu P, Liu CY, Chen MH. Refractory hypercalcemia due to hyperparathyroidism in a patient with metastatic parathyroid carcinoma. *J Cancer Res Pract.* 2018;5(2):84–7. <https://doi.org/10.1016/j.jcrpr.2018.01.002>
- [46] Brandi ML. Parathyroid Disorders. Focusing on Unmet Needs. *Front Horm Res.*

- 2019;51:63–76. <https://doi.org/10.1159/isbn.978-3-318-06409-4>
- [47] Rathi MS, Ajjan R, Orme SM. A case of parathyroid carcinoma with severe hungry bone syndrome and review of literature. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2008;116(8):487–90. <https://doi.org/10.1055/s-2007-992155>
- [48] Shane E. Clinical review 122: Parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(2):485–93. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.2.7207>
- [49] Duan K, Ozgur M. Parathyroid carcinoma: diagnosis and clinical implications. *Turkish J Pathol*. 2015;31(supl. 1):80–97. <https://doi.org/10.5146/tjpath.2015.01316>
- [50] US Food and Drug Administration (FDA). FDA Drug Safety Communication: New contraindication and updated warning on kidney impairment for Reclast (zoledronic acid) [Internet]. Silver Spring, Estados Unidos: U.S. Food and Drug Administration; 2011. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm270199.htm>
- [51] Minisola S, Pepe J, Piemonte S, Cipriani C. The diagnosis and management of hypercalcaemia *BMJ*. 2015;350:h2723. <https://doi.org/10.1136/bmj.h2723>
- [52] Long KL, Sippel RS. Current and future treatments for parathyroid carcinoma. *Int J Endocr Oncol*. 2018;5(1). <https://doi.org/10.2217/ije-2017-0011>
- [53] Silverberg SJ, Rubin MR, Faiman C, Peacock M, Shoback DM, Smallridge RC, et al. Cinacalcet hydrochloride reduces the serum calcium concentration in inoperable parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:3803–8. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0585>
- [54] Vaira V, Elli F, Forno I, Guarnieri V, Verdelli C, Ferrero S, et al. The microRNA cluster C19MC is deregulated in parathyroid tumours. *J Mol Endocrinol*. 2012;49(2):115–24. <https://doi.org/10.1530/JME-11-0189>
- [55] Hsu KT, Sippel RS, Chen H, Schneider DF. Is central lymph node dissection necessary for parathyroid carcinoma? *Surgery*. 2014;156(6):1336–41. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.08.005>
- [56] Gao WC, Ruan CP, Zhang JC, Liu HM, Xu XY, Sun YP, et al. Nonfunctional parathyroid carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2010;136(7):969–74. <https://doi.org/10.1007/s00432-009-0740-z>
- [57] Wilkins BJ, Lewis JS. Nonfunctional parathyroid carcinoma: a review of the literature and report of a case requiring extensive surgery. *Head Neck Pathol*. 2009;3(2):140–9. <https://doi.org/10.1007/s12105-009-0115-4>
- [58] Ferraro V, Sgaramella LI, Di Meo G, Prete FP, Logoluso F, Minerva F, et al. Current concepts in parathyroid carcinoma: a single Centre experience. *BMC Endocr Disord*. 2019;19(supl. 1):46. <https://doi.org/10.1186/s12902-019-0368-1>
- [59] De Pasquale L, Bulfamante AM, Felisati G, Castellani L, Ghilardi G, Saibene AM. Management and Outcome of Parathyroid Carcinoma-Induced Primary Hyperparathyroidism: A Single-Centre Experience. *Int J Endocrinol*. 2021;2021:5397941. <https://doi.org/10.1155/2021/5397941>
- [60] Sandelin K, Tullgren O, Farnebo LO. Clinical course of metastatic parathyroid cancer. *World J Surg*. 1994;18:594–8. <https://doi.org/10.1007/BF00353773>