

Coexistencia de hiperparatiroidismo primario y carcinoma diferenciado del tiroides en tres casos clínicos

Macarena Arias Th.^{1a}, Francisco Cordero A.¹, Francisco Rodríguez M.² y Verónica Araya Q.¹

Coexistence of a primary hyperparathyroidism and a differentiated thyroid carcinoma. Report of three cases

¹Sección Endocrinología Hospital Clínico Universidad de Chile.

²Departamento de Cirugía Hospital Clínico Universidad de Chile.

^aBecaria Residente de Endocrinología.

Correspondencia:

Verónica Araya Q.

Sección Endocrinología Hospital Clínico Universidad de Chile. Santos Dumont 999 - Independencia.

Fono/fax: 56-2-7776891

E-mail: varaya@redclinicauchile.cl

Macarena Arias Thormann

Fono: 09-3192975

E-mail: macarena3010@hotmail.com

Recibido: 02 de Junio de 2010

Aceptado: 10 de Septiembre de 2010

In 15% of patients with primary hyperparathyroidism subjected to parathyroid surgery, a coexistent differentiated thyroid carcinoma is found. We report three female patients aged 57, 53 and 57 years with a primary hyperparathyroidism and ultrasonographic thyroid nodules. During parathyroid surgery, a thyroidectomy was performed, confirming the presence of a differentiated thyroid carcinoma. Two patients had a microcarcinoma measuring 1 and 2 mm in diameter and other had a follicular thyroid carcinoma, and parathyroid carcinoma whose association with primary hyperparathyroidism is even more uncommon.

Key words: Primary hyperparathyroidism, differentiated thyroid carcinoma, thyroid microcarcinoma.

Introducción

La coexistencia de hiperparatiroidismo primario (HPTP) con un carcinoma (Ca) diferenciado del tiroides, no diagnosticado previamente, se ha descrito con baja frecuencia en la literatura.

Se desconoce la asociación etiológica entre ambas entidades, pero ella generalmente se presenta en pacientes con el antecedente de radiación de cabeza y cuello¹.

Se describen tres casos clínicos en los que encontramos asociación de HPTP y cáncer tiroideo diferenciado, sin historia de radiación cervical.

Caso 1

Mujer de 57 años, con antecedentes de litiasis renal y osteoporosis diagnosticada a los 37 años por densitometría ósea (DO). En el año 2004, a raíz de procedimiento de litotricia, se constató PTH elevada (98,1 pg/mL; VN <70 pg/dL). Retrospectivamente, se comprobó que desde 2003 presentaba calcemias fluctuantes entre 10,9 y 11,2 mg/dL e hi-

pofosfemia. La DO informó osteoporosis de columna lumbar ("score" T -4,1) y osteopenia de cadera ("score" T -2,4).

La ecografía cervical mostró en el lóbulo tiroideo izquierdo un nódulo de 11 mm, isoecogénico de límites imprecisos y en el lóbulo derecho un nódulo retrotiroideo de 25 mm. Se realizó una paratiroidectomía derecha y lobectomía tiroidea izquierda. La anatomía patológica confirmó un adenoma de paratiroides de 18 x 16 x 6 mm y un microcarcinoma papilar de 2 mm, sin compromiso capsular ni permeación vascular.

Un año después la DO muestra mejoría: "score" T -3,6 en columna y -1,8 en cadera.

A los 5 años de seguimiento, mantiene calcemia de 8,8 mg/dL, fosfemia normal; no ha presentado cólicos renales y no hay evidencias de recidiva del cáncer tiroideo.

Caso 2

Mujer de 53 años con artritis reumatoide en tratamiento con metotrexato y leflunomida, y de hipotiroidismo primario en tratamiento con levotiroxina 100 ug/d.

En control habitual se detectó calcemia de 11,2 mg/dL,

Casos Clínicos

fosfatasa alcalinas levemente elevadas (137 UI/L) y PTH de 129 pg/mL. La DO mostró "score" T de -2,3 en columna y -1,2 en cadera. La ecografía cervical evidenció en el tercio inferior y hacia posterior del lóbulo derecho, un nódulo hipocogénico, bien delimitado, con pequeñas imágenes ecogénicas puntiformes en su espesor, intensamente vascularizado, de 13 x 10 x 6,2 mm. En el lóbulo izquierdo, existía un nódulo de 12 mm, isoecogénico, con halo hipocogénico y vascularización tenue. El cintigrama de paratiroides evidenció un crecimiento anómalo de tejido paratiroideo a nivel del tercio inferior de la región cervical derecha. Se indicó la cirugía considerando la disminución de la densidad mineral ósea asociada a una artritis reumatoide activa. Se realizó la resección de un adenoma paratiroideo inferior derecho y tiroidectomía total por el aspecto multinodular del tiroides. La PTH basal era 185 pg/dL y a los 30 minutos post exéresis del adenoma 8,4 pg/mL. La biopsia informó un adenoma paratiroideo de 14 x 12 x 8 mm, hiperplasia nodular en 3 nódulos del lóbulo tiroideo izquierdo y un microcarcinoma papilar de 1 mm en el lóbulo derecho, sin compromiso capsular ni vascular.

Un año después la paciente tiene calcemias y PTH normales y no hay evidencia de recidiva del cáncer tiroideo.

Caso 3

Mujer de 57 años con antecedente de litiasis renal a repetición desde 1980. En 1995, se detecta calcemia de 14,9 mg/dL y M-PTH (RIA) de 49 ngEq/mL (VN < 7). La ecografía cervical mostraba un bocio multinodular, con un nódulo sólido, ubicado por detrás del polo inferior del lóbulo derecho, intensamente hipocogénico, con contenido ecogénico irregular en su espesor, de 18 x 16 x 15 mm. Se realizó paratiroidectomía derecha. Al tercer día postoperatorio la calcemia fue 12,4 mg/dL y la fosfemia 2,2 mg/dL, pero la paciente no continuó en control en ese centro y no se dispone de la histología. Desde 2007, presenta nuevos cólicos renales. En el 2008, tiene calcemia de 12,4 mg/dL, fosfemia de 2,9 mg/dL, fosfatasa alcalinas aumentadas: 247 UI/L y PTH 315 pg/mL. La ecografía tiroidea mostró en el lóbulo derecho 3 nódulos sólidos de 11, 7 y 24 mm. El nódulo mayor se punccionó bajo ecografía informándose hiperplasia nodular. La cintigrafía con Sesta MIBI fue negativa. La RN de cuello mostró un bocio multinodular con una formación sólida quística de ubicación posterior e inferior en el lóbulo derecho. Se realizó tiroidectomía total con resección en bloque de la paratiroides derecha debido al aspecto neoplásico macroscópico, refrendado por la biopsia intraoperatoria que informó sospecha de carcinoma de paratiroides y de neoplasia folicular oxifílica de tiroides. La PTH basal intraoperatoria fue 300 pg/mL y a los 60 minutos post paratiroidectomía 44,7 pg/mL. La histología informó: a) carcinoma de paratiroides con invasión de capsula en múltiples focos, de 13 x 10 mm, sin compromiso vascular; b) carcinoma folicular derecho invasor de la capsula de 9 mm y 24 linfonodos sin neoplasia.

Al alta, la calcemia fue 8,2 mg/dL, indicándose suplemento de calcio (1.200 mg/d) y vitamina D (800 U/día). Posteriormente, recibió 100 mCi de ¹³¹I.

Un año después de operada mantiene calcemias y PTH normales, no ha presentado cólicos renales y no hay evidencia de recidiva del cáncer de tiroides.

Discusión

La enfermedad tiroidea concomitante a un HPTP se presenta hasta en 50% de los casos^{2,3}, mientras que la frecuencia de HPTP en pacientes referidos para tiroidectomía no supera el 8%³⁻⁵.

Por otra parte, la coexistencia de cáncer tiroideo diferenciado en pacientes con diagnóstico de HPTP sometidos a cirugía de paratiroides, se ha descrito hasta en 15% de los casos^{2,3}. Una publicación japonesa que evaluó con ecografía tiroidea a 109 pacientes que iban a ser sometidos a paratiroidectomía, encontró que 52,3% de ellos tenía patología tiroidea concomitante: 17,4% nódulos malignos, 23,9% nódulos benignos y 11% bocio difuso. En la histología se encontró cáncer folicular en 22 pacientes y en uno cáncer papilar². Otra serie de 200 pacientes sometidos a paratiroidectomía en el Hospital John's Hopkins, USA, encontró nódulos tiroideos en 51%, y el 6% de estos correspondió a cáncer papilar de tiroides³. El microcarcinoma papilar también ha sido descrito con bastante frecuencia asociado a HPTP³⁻⁶.

Nuestros pacientes presentaban nódulos tiroideos mayores de 10 mm en la ecografía, uni o bilaterales, lo que motivó la tiroidectomía. En la histología se encontró un carcinoma folicular y dos microcarcinomas papilares no mayores de 2 mm, sin signos de invasión.

En cuanto a la posible relación etiológica, a diferencia de la asociación con el cáncer medular de tiroides en que la causa genética subyacente está bien demostrada⁷, para el caso del cáncer diferenciado no está aclarada. En las primeras series publicadas en los años 70, la historia de radiación de cabeza o cuello estaba presente en un porcentaje importante^{1,8}. Sin embargo, en series más recientes, al igual que en nuestros casos, este antecedente prácticamente es inexistente. Algunos autores han postulado que la PTH podría estimular la síntesis hepática de factores de crecimiento como el factor de crecimiento epitelial (EGF) y el factor de crecimiento insulino similar (IGF 1), lo que aumentaría la proliferación celular a nivel tiroideo. También se ha demostrado que algunos cánceres expresan receptores para PTH y péptidos relacionados a la PTH, los que están relacionados con señales mitogénicas^{2,9,10}; en cambio, otros autores plantean que esta es sólo una asociación casual¹.

De nuestras pacientes, una de ellas (Caso 3) tenía un bocio multinodular y presentó recurrencia o persistencia del HPTP. Es probable que haya mantenido niveles de PTH elevados por un tiempo prolongado y esto podría ser un factor que explicara, al menos en parte, la asociación con el carcinoma folicular que presentó. El Caso 1, tenía una historia de

20 años de litiasis renal y al menos 3 años con alteraciones del calcio y fósforo y, probablemente también, PTH elevada por varios años.

El carcinoma paratiroideo representa < 1% de los HPTP⁶. Al igual que para el carcinoma suprarrenal, su diagnóstico histológico es difícil y en nuestro caso se basó en la invasión de la cápsula. Su coexistencia con un cáncer diferenciado de tiroides es altamente infrecuente, existiendo sólo algunos casos publicados en los últimos 30 años¹¹⁻¹⁵. Generalmente, se asocia a cáncer papilar, y existe sólo un caso publicado en asociación con cáncer folicular, que difiere, respecto de nuestra paciente, en que primero manifestó el cáncer de tiroides y 5 años después, el HPTP y carcinoma de paratiroides¹⁶.

Aunque la asociación de patología tiroidea nodular maligna e HPTP es poco frecuente, por la alta prevalencia de ambas, sobre todo en mayores de 60 años^{3,4}, algunos grupos recomiendan el uso de la ecografía tiroidea preoperatoria en todo paciente que va a ser sometido a cirugía de HPTP^{2,6}. Además, si consideramos que la palpación detecta sólo el 5% de los nódulos, esta recomendación parece plausible³. Por otra parte, el uso del cintigrama con SESTAMIBI es cada vez más frecuente como herramienta de localización del adenoma paratiroideo, lo que ha determinado la tendencia a realizar cirugías mínimamente invasivas^{2,17,18}; por esto, es necesario descartar previamente la presencia de nódulos tiroideos potencialmente malignos.

La tiroidectomía total es ampliamente recomendada para el bocio multinodular y también en el bocio uninodular, dada la baja frecuencia de complicaciones en manos de cirujanos expertos (~1%). La probabilidad de recurrencia de nódulos en el tiroides remanente es alta y el riesgo de complicaciones y el costo, aumentan con una reintervención^{19,20}. En los últimos años, nuestro centro ha optado por esta conducta en los pacientes con bocio multinodular que serán sometidos a paratiroidectomía basados en que, el costo vs el rendimiento de la punción de más de un nódulo es elevado (Caso 3). Por otra parte, aunque en dos de nuestras pacientes el hallazgo fue un microcarcinoma, aún no está bien demostrado que la evolución sea favorable en todos los casos.

En suma, la asociación de cáncer diferenciado de tiroides y HPTP es poco frecuente y parece más bien incidental, por la alta frecuencia de la patología tiroidea nodular. Recomendamos en pacientes que serán sometidos a paratiroidectomía, principalmente aquellos mayores de 50 años, realizar una ecografía tiroidea que permita la correcta evaluación de los nódulos, y así seleccionar los casos que requieran además tiroidectomía total.

Referencias

- Burmeister L, Sandberg M, Carty SE, Watson CG. 1997. Thyroid Carcinoma Found at Parathyroidectomy, Association with Primary, Secondary, and Tertiary Hyperparathyroidism. *Cancer*; 79: 1611-1616.
- Masatsugu T, Yamashita H, Noguchi S, Nishii R, Koga Y, Watanabe S, et al. 2005. Thyroid evaluation in patients with primary hyperparathyroidism. *Endocrine Journal* 52: 177-182.
- Morita Y, Somervell H, Umbricht C, Dackiw A, Zeiger M. 2008. Evaluation for concomitant thyroid nodules and primary hyperparathyroidism in patients undergoing parathyroidectomy or thyroidectomy. *Surgery* 144: 862-867.
- Lumachi F, Marzola MC, Zucchetta P, Tregnaghi A, Cecchin D, Bui F. 2003. Hyperfunctioning parathyroid tumours in patients with thyroid nodules. Sensitivity and positive predictive value of high resolution ultrasonography and 99mTc-sestamibi scintigraphy. *Endocrine-Related Cancer* 10: 419-423.
- Sianesi M, Del Rio P, Arcuri M, Iapichino G, Giuseppe R. 2003. Hyperparathyroidism associated with thyroid pathology. *Am J Surg* 185: 58-60.
- Gates J, Benavides L, Shriver C, Peoples G, Stojadinovic A. 2009. Preoperative Thyroid Ultrasound In All Patients Undergoing Parathyroidectomy? *J Surg Res* 155: 254-260.
- Elisei R, Romei C, Cosci B, Agate L, Bottici V, Molinaro E, et al. 2007. RET genetic screening in patients with medullary thyroid cancer and their relatives: experience with 807 individuals at one center. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 4725-4729.
- Tisell LE, Hansson G, Lindberg S, Ragnhult I. 1978. Occurrence of previous neck radiotherapy among patients with associated non-medullary thyroid carcinoma and parathyroid adenoma or hyperplasia. *Acta Chir Scand* 144: 7-11.
- Maiorano E, Ambrosi A, Giorgino R, Fersini M, Pollice L, Ciampolillo A. 1994. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in multinodular goiters: a possible pathogenic factor. *Pathol Res Pract* 190: 1012-1016.
- McCarty MF. 2000. Parathyroid hormone may be a cancer promoter-an explanation for the decrease in cancer risk associated with ultraviolet light, calcium, and vitamin D. *Med Hypotheses* 54: 475-482.
- Lin S, Tu S, Hsu S, Chang I J, Yang J, Yang L. 2005. Synchronous Parathyroid and Papillary Thyroid Carcinoma. *J Chin Med Assoc* 68: 87-91.
- Kurita S, Mihashi S, Hirano M, Nakashima T, Tanimura. 1979. A Hyperfunctioning parathyroid carcinoma combined with papillary carcinoma of the thyroid gland-report of a case. *Nippon Gan Chiryo Gakkai Shi* 20; 14 (7): 1127-1135.
- Savli H, Sevinc A, Sari R, Ozen S, Buyukberber S, Ertas E. 2001. Occult parathyroid carcinoma in a patient with papillary thyroid carcinoma and Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest* 24: 42-44.
- Schoretsanitis G, Melissas J, Kafousi M, Karkavitsas N, Tsiatsis D. 2002. Synchronous Parathyroid and Papillary Thyroid Carcinoma: A Case Report. *Am J Otolaryngol* 23: 382-385.
- Chaychi L, Belbruno K, Golding A, Memoli V. 2010. An unusual presentation of parathyroid carcinoma in the setting of papillary thyroid cancer. *Endocr Pract* 3: 1-15.
- Bednarek-Tupikowska G, Tołłoczko T, Tupikowski W, Bogdańska M, Karwacki J, Medraś, et al. 2001. Coexistence of parathyroid carcinoma and non-medullary carcinoma of the thyroid. *Med Sci Monit* 7: 448-456.
- Ogawa T, Kammori M, Tsuji E, Kanauchi H, Kurabayashi R, Terada K, et al. 2007. Preoperative Evaluation of Thyroid

Casos Clínicos

- Pathology in Patients with Primary Hyperparathyroidism. *Thyroid* 17: 59-62.
18. Wang T, Roman S, Sosa J. 2009. The Management of Thyroid Nodules in Patients With Primary Hyperparathyroidism. *J Surg Res* 154: 317-323.
19. Hegedus L, Bonnema SJ, Bennedbæk FN. 2003. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocrine Reviews* 24: 102-132.
20. Efremidou EI, Papageorgiou MS, Liratzopoulos N, Manolas KJ. 2009. The efficacy and safety of total thyroidectomy in the management of benign thyroid disease: a review of 932 cases. *Can J Surg* 52: 39-44.