

# Hiperparatiroidismo primario y cáncer papilar de tiroides: nuestra experiencia en una asociación no tan infrecuente

## *Papillary thyroid cancer in patients with primary hyperparathyroidism: our experience in a not so uncommon association*

Julia BERNAL TIRAPO\*<sup>ORCID</sup>, Carmen SÁNCHEZ GARCÍA\*, Francisco Javier GUADARRAMA GONZÁLEZ\*, Pedro YUSTE GARCÍA\*, Eduardo FERRERO HERRERO\*

\* Hospital Universitario 12 de Octubre. Unidad de Cirugía Endocrina. Madrid, España

### Autor de correspondencia:

Julia Bernal Tirapo.  
julia.bernal@salud.madrid.org.  
ORCID: 0000-0003-0321-4437.  
Hospital Universitario 12 de Octubre.  
Unidad de Cirugía Endocrina. Madrid, España

Recibido: 29-03-2022  
Revisado: 04-05-2022  
Aceptado: 17-05-2023  
Publicado: 12-09-2023

### Conflicto de interés:

Los autores declaran no tener conflicto de intereses económicos, personales o profesionales.

## Resumen

**Introducción:** La asociación sincrónica de patología tiroidea con el hiperparatiroidismo primario (HPTP) no es lo habitual, su incidencia oscila del 17.8% al 84.3%, siendo del 2.7% al 9.5% en el caso de cáncer de tiroides bien diferenciado. **Material y métodos:** se revisan 103 pacientes que fueron sometidos a cirugía paratiroidea. **Resultados:** 82 mujeres y 21 hombres. Todos tenían diagnóstico preoperatorio de HPTP. La patología tiroidea concomitante fue investigada mediante el examen físico, ecografía y/o Tomografía computarizada. 10 pacientes (9,7%) presentaron cáncer papilar de tiroides. Todos los pacientes eran eutiroideos. El análisis anatomopatológico posterior reveló 6 carcinomas T1a (60%), 1 T1b (10%), 1 T2 (10%), 1 T3 (10%) y 1 T4a (10%). 2 pacientes presentaron metástasis ganglionares cervicales (20%) y en 4 pacientes se detectaron focos de microcarcinoma (40%). El carcinoma fue unifocal en 6 pacientes (60%) y unilateral en 8 pacientes (80%). En la mayoría de los casos se realizó una tiroidectomía total (n=8, 80%), con 2 casos de hemitiroidectomía (20%). En un único caso fue necesario realizar una disección laterocervical. No hubo complicaciones postoperatorias. **Discusión:** La coexistencia del cáncer papilar de tiroides en pacientes con HPTP puede ser muy frecuente, y esto a menudo causa dificultades en el diagnóstico y tratamiento del HPTP. El examen tiroideo pre e intraoperatorio se debe realizar en todos los pacientes con diagnóstico de HPTP para evitar pasar por alto importantes patologías tiroideas, y del mismo modo en aquellos pacientes con sospecha o diagnóstico de carcinoma tiroideo, se debe realizar un despistaje de HPTP.

**Palabras clave:** hiperparatiroidismo, cáncer papilar tiroides, sincrónico, despistaje.

## Abstract

**Introduction:** Synchronous association of thyroid pathology with primary hyperparathyroidism (PHPT) is not usual, its incidence ranges from 17.8% to 84.3%, being from 2.7% to 9.5% in case of coexistent well-differentiated thyroid cancer. **Material and methods:** 103 patients who underwent parathyroid surgery were reviewed. **Results:** 82 women and 21 men. All had preoperative diagnosis of PHPT. Coexistent thyroid pathology was investigated by physical examination, ultrasound or CT scan. 10 patients (9.7%) had papillary thyroid cancer. All patients were euthyroid. The histopathologic exam revealed 6 T1a (60%), 1 T1b (10%), 1 T2 (10%), 1 T3 (10%) and 1 T4a (10%) carcinomas. 2 patients had cervical lymph node metastases (20%) and in 4 microcarcinoma were detected (40%). The carcinoma was unifocal in 6 patients (60%)



and unilateral in 8 patients (80%). Total thyroidectomy was performed in most cases (n=8, 80%), with 2 cases of hemithyroidectomy (20%). Laterocervical dissection was necessary in only one case. There were no postoperative complications. **Discussion:** The coexistence of papillary thyroid cancer in patients with PPH can be very frequent, and this often causes difficulties in the diagnosis and treatment of PHPT. Preoperative and intraoperative thyroid examination should be performed in all patients with a diagnosis of PHPT to avoid overlooking important thyroid pathologies, and likewise in those patients with a suspicion or diagnosis of thyroid carcinoma, screening for PHPT should be performed.

**Key words:** hyperparathyroidism, papillary thyroid cancer, synchronous, screening.

## Lista de abreviaturas

HPTP: .....	Hiperparatiroidismo primario.
CPT: .....	Carcinoma papilar de tiroides.
PTH: .....	Hormona paratiroidea (parathormona).
Mg/dL: .....	miligramos/decilitro.
Pg/dL: .....	picogramos/decilitro.
ASA: .....	clasificación de riesgo anestésico de la American Society of Anesthesiologists.
Mm: .....	milímetros.
MF: .....	multifocal.
UF: .....	unifocal.
UL: .....	unilateral.
BL: .....	bilateral.
TT: .....	tiroidectomía total.
HT: .....	hemitiroidectomía.
DL: .....	disección laterocervical.
PAAF: .....	punción-aspiración con aguja fina.
MEN: .....	neoplasia endocrina múltiple.

## Introducción

El Hiperparatiroidismo primario (HPTP) es una enfermedad que afecta a todos los grupos de edad, y cuya prevalencia está en aumento, se calcula en el 1 por 1.000 en varones y en el 2-3 por 1.000 en mujeres, siendo esta diferencia entre géneros mayor al aumentar la edad <sup>(1)</sup>. Se considera la primera causa de hipercalcemia en la comunidad y suele ser una enfermedad esporádica en el 90% de los casos causada por un adenoma paratiroideo solitario en la mayoría de los pacientes. El tratamiento de elección es la extirpación quirúrgica de la glándula hiperfuncionante tras su localización <sup>(2)</sup>. El abordaje selectivo o mínimamente invasivo es el de elección en los casos de localización precisa preoperatoria de la glándula afecta <sup>(3)</sup>.

El carcinoma papilar de tiroides (CPT) constituye más del 80% de las neoplasias tiroideas, siendo

el cáncer más común del tiroides y en las últimas décadas ha aumentado su incidencia en todo el mundo, siendo mayor en mujeres. Su detección y tratamiento temprano favorece el buen pronóstico <sup>(4)</sup>.

La asociación sincrónica de patología tiroidea con HPTP no es lo habitual, y su incidencia oscila del 17.8% al 84.3%, siendo el rango en el caso de cáncer de tiroides bien diferenciado del 2.7% al 15% en la mayoría de las series <sup>(5)</sup>. El HPTP fue generalmente la patología primaria y se diagnosticó antes de la identificación del carcinoma de tiroides que generalmente fue un hallazgo anatomopatológico incidental <sup>(6)</sup>.

La presencia de un carcinoma de tiroides asociado en estos pacientes puede causar dificultades en el diagnóstico, localización y tratamiento del HPTP, complicando el manejo del paciente debido a la hipercalcemia no tratada, al cáncer de tiroides no reconocido y a la necesidad de una segunda

cirugía si no se examinan cuidadosamente ambas enfermedades.

## Material y métodos

Realizamos un estudio retrospectivo y observacional en el que se revisan de forma 103 pacientes que fueron sometidos a cirugía paratiroidea en nuestro Servicio de forma consecutiva.

## Resultados

El grupo estaba compuesto por 82 mujeres y 21 hombres, con una edad media de 60,17 años (rango: 26-84). Todos los pacientes tenían el diagnóstico preoperatorio de HPTP y se les había realizado una evaluación radiológica que incluía ecografía y gammagrafía con Tc99-sestamibi para ayudar a localizar el tejido paratiroideo involucrado. La calcemia preoperatoria media fue de  $11.6 \pm 1.6$  mg/dL y los niveles de hormona paratiroidea (PTH) preoperatoria de 230.4 pg/mL (rango: 73.2-1107). La patología tiroidea concomitante fue investigada mediante el examen físico, ecografía y/o Tomografía computarizada.

En nuestra muestra, encontramos 10 pacientes (9,7%) que presentaron un carcinoma papilar de ti-

roides asociado, con una relación mujer : hombre de 7:3. La edad media en estos pacientes fue de 60 años (rango: 39-81). Como antecedentes personales en dichos pacientes destacaban, en orden de frecuencia: hipertensión arterial (60%), osteoporosis (50%), artalgias (50%), dislipemia (40%), Diabetes Mellitus (20%), fracturas óseas (20%), nefrolitiasis (10%) y pancreatitis aguda (10%). Todos los pacientes eran eutiroideos y la mayoría presentaban un riesgo anestésico bajo, ASA I-II (70%). El análisis anatómopatológico posterior reveló 6 carcinomas papilares T1a (60%), 1 carcinoma T1b (10%), 1 carcinoma T2 (10%), 1 carcinoma T3 (10%) y 1 carcinoma T4a (10%), con un tamaño medio tumoral de 13,1 mm (rango: 2-30). 2 pacientes presentaron metástasis ganglionares cervicales (20%) y en 4 pacientes se detectaron focos de microcarcinoma (40%). El carcinoma fue unifocal en 6 pacientes (60%) y unilateral en 8 pacientes (80%). En la mayoría de los casos se realizó una tiroidectomía total (n=8, 80%), con 2 casos en los que se optó por una hemitiroidectomía (20%), realizando una incisión de Kocher en todos los casos. En un único caso fue necesario realizar una disección laterocervical por la afectación ganglionar. Las principales características de estos pacientes se recogen en la **Tabla 1**. No hubo complicaciones postoperatorias inmediatas en ninguno de los casos y todos los pacientes fueron dados de alta tras una estancia media de 3 días (rango 2-4). Durante el seguimiento postoperatorio en las consultas tampoco

	T	N	TAMAÑO (mm)	MF	UF	UL	BL	CIRUGÍA
1	T1a	N0	10	X		X		TT
2	T1a	N0	3		X		X	TT
3	T3	N1a	15	X			X	TT
4	T1a	N0	3		X	X		HT
5	T1a	N0	3		X	X		HT
6	T1a	N0	7	X		X		TT
7	T4a	N1b	10	X		X		TT+DL
8	T1b	N0	20		X	X		TT
9	T2	N0	30		X	X		TT
10	T1a	N0	2		X	X		TT

**Tabla 1.** Características histopatológicas de los pacientes con carcinoma papilar de tiroides asociado.



## Discusión

La correlación entre la enfermedad tiroidea y el HPTP se ha observado en varios estudios desde que Ogburn y Black informaron de los primeros casos en 1956 (7). Los datos sobre la asociación entre el HPTP y el CPT son más limitados y se han notificado fundamentalmente casos esporádicos. Hoy en día, el número de expertos que proponen la exploración quirúrgica bilateral rutinaria del cuello ha disminuido, siendo la cirugía de elección en los casos de HPTP la paratiroidectomía mínimamente invasiva, que ofrece una exposición más limitada de la glándula tiroidea, lo que dificulta la detección de una neoplasia tiroidea concomitante durante la cirugía. Para evitar este problema es fundamental realizar una ecografía preoperatoria para descartar patología tiroidea concomitante en estos pacientes. Es importante destacar que la presencia de un nódulo tiroideo concomitante preoperatorio actúa hasta en el 52% de los casos como posible causa de dificultad de localización preoperatoria en el HPTP (8) lo que puede condicionar el tipo de abordaje quirúrgico.

El HPTP se ha asociado a varios tipos de cáncer en el pasado, y en los últimos años se ha destacado como un factor de riesgo para el CPT (9), pero su relación patogénica todavía no se entiende claramente. Las hipótesis se basan en el hecho de que los mismos genes y factores de transcripción están implicados en el desarrollo de ambos órganos debido a sus orígenes embriológicos comunes. Además, algunos estudios han sugerido que los niveles elevados de PTH, el bajo nivel de vitamina D y la hipercalcemia contribuyen a la carcinogénesis tiroidea al promover la liberación de factores de crecimiento que pueden mostrar efectos mitogénicos y diferenciales en los folículos tiroideos y efectos angiogénicos en las células endoteliales (10). En primer lugar, los niveles elevados de PTH afectan a la fagocitosis, la sensibilidad de las células T y la función de las células B, lo que contribuye a la disfunción inmunitaria de los pacientes y aumenta la incidencia del cáncer (11). En segundo lu-

gar, la exposición a largo plazo al calcio sérico elevado es carcinógena ya que provoca una inhibición de la síntesis de tiroxina. Y en tercer lugar, varios estudios han sugerido que los niveles bajos de vitamina D son un factor de riesgo de cáncer de tiroides asociado a mayor incidencia y peor pronóstico (12) pero no se dispone de pruebas concluyentes en la literatura.

La mayoría de los pacientes con HPTP y CPT concomitantes son mujeres, posiblemente debido a la mayor incidencia de ambas patologías en las mujeres, pero esta coexistencia también se ha notificado en hombres (13). Además, a los pacientes jóvenes (menores a 30 años de edad) y a aquellos con una historia familiar de patología tiroidea que requiere cirugía se les debe ofrecer un cribado genético para los síndromes MEN.

La ecografía tiroidea es la primera técnica de imagen utilizada en la localización preoperatoria del CPT. Cualquier nódulo tiroideo de aspecto sospechoso debe ser evaluado con una punción-aspiración con aguja fina (PAAF). La mayoría de los casos publicados de cáncer de tiroides en estos pacientes corresponden con la variante clásica del CPT, generalmente de menos de 1 cm. La multifocalidad y la afectación de los ganglios linfáticos es rara (14), como hemos podido comprobar con los datos de nuestra serie.

La principal limitación de este estudio es el diseño retrospectivo. Además los pacientes fueron valorados e intervenidos por distintos cirujanos. El grupo de CPT aislado de nuestra muestra es un grupo heterogéneo, ya que incluye pacientes diagnosticados incidentalmente con CPT (la mayoría) y aquellos diagnosticados con metástasis ganglionares de manera preoperatoria.

## Conclusiones

La coexistencia del cáncer papilar de tiroides en pacientes con HPTP puede ser muy frecuente sobre todo en las zonas de bocio endémico y en el caso de mujeres, y esto a menudo causa dificultades en el diagnóstico y tratamiento del HPTP. El examen tiroideo pre e intraoperatorio se debe realizar en todos los pacientes con diagnóstico de HPTP y cualquier nódulo tiroideo sospechoso debe so-



meterse a una PAAF antes de la cirugía para evitar pasar por alto importantes patologías tiroideas y si se detecta malignidad se debe realizar un estudio de imagen para la estadificación preoperatoria. Del mismo modo en aquellos pacientes con sospe-

cha o diagnóstico de carcinoma tiroideo, se debe realizar un despistaje de HPTP, ya que un retraso en el diagnóstico y en el tratamiento quirúrgico va a conllevar un aumento de la morbilidad asociado a una segunda exploración cervical.

## Bibliografía

1. Silva BC, Cusano NE, Bilezikian JP. Primary Hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2018;28:101247.
2. Fraser ED. Hyperparathyroidism. *Lancet* 2009;374:145–58.
3. Ryan S, Courtney D, Timon C. Coexistent thyroid disease in patients treated for primary hyperparathyroidism: Implications for clinical management. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014;272:419–23.
4. Ricardo VL, Darya B, Elham K. Papillary thyroid carcinoma variants. *Head Neck Pathol* 2011;5:51–6.
5. Yazici P, Mihmanli M, Bozdog E, Aygun N, Uludag M. Incidental finding of papillary thyroid carcinoma in the patients with primary hyperparathyroidism. *Eurasian J Med* 2015;47: 194–8.
6. Bentrem DJ, Angelos P, Talamonti MS, Nayar R. Is preoperative investigation of the thyroid justified in patients undergoing parathyroidectomy for hyperparathyroidism? *Thyroid* 2002;12:1109–12.
7. Ogburn PL, Black BM. Primary hyperparathyroidism and papillary adenocarcinoma of the thyroid: report of four cases. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1956;31:295–8.
8. Murray SE, Sippel RS, Chen H. Incidence of concomitant hyperparathyroidism in patients with thyroid disease requiring surgery. *J Surg Res* 2012;178:264–267.
9. Beebejaun M, Chinnasamy E, Wilson P, et al. Papillary carcinoma of the thyroid in patients with primary hyperparathyroidism: Is there a link? *Medical Hypotheses* 2017 (103);100–104.
10. Çetin K, Sıkar HE, Temizkan Ş, et al. Does Primary Hyperparathyroidism Have an Association with Thyroid Papillary Cancer? A Retrospective Cohort Study. *World J Surg.* 2019;43(5):1243–1248.
11. Geara AS, Castellanos MR, Bassil C, et al. Effects of parathyroid hormone on immune function. *Clin Dev Immunol* 2010;2010:418695.
12. Kim JR, Kim BH, Kim SM, Oh MY, Kim WJ, Jeon YK, et al. Low serum 25 hydroxyvitamin D is associated with poor clinicopathologic characteristics in female patients with papillary thyroid cancer. *Thyroid* 2014;24:1618–24.
13. Wright MC, Jensen K, Mohamed H, et al. Concomitant thyroid disease and primary hyperparathyroidism in patients undergoing parathyroidectomy or thyroidectomy. *Gland Surg* 2017;6:368–74.
14. Chaiho Jeong C, Kwon H, Baek H, et al. Association of Hyperparathyroidism and Papillary Thyroid Cancer: A Multicenter Retrospective Study. *Endocrinol Metab* 2020;35:925–32.:925–932

