

Carcinoma paratiroideo: caso clinico e revisione della letteratura

A.M. ROMANI, A. PANARESE, D. PIRONI, K. P. ZERI, S. CANDIOLI, A. MANIGRASSO, A. FILIPPINI

Riassunto: Carcinoma paratiroideo: caso clinico e revisione della letteratura.

A.M. ROMANI, A. PANARESE, D. PIRONI, K.P. ZERI, S. CANDIOLI, A. MANIGRASSO, A. FILIPPINI

Introduzione. Il carcinoma paratiroideo è una neoplasia endocrina rara, di difficile inquadramento clinico ed istopatologico. È responsabile di meno del 1% dei casi di iperparatiroidismo primitivo.

Caso clinico. Viene presentato il caso di un paziente di 20 anni, con situs viscerum inversus (dextrocardia), che riferiva la recente comparsa di una sintomatologia, rapidamente ingravescente, caratterizzata da astenia, oliguria, nausea, vomito, mialgie, parestesie degli arti inferiori e confusione mentale; i valori di calcemia e PTH erano molto elevati. Gli esami di laboratorio eseguiti nel corso del ricovero (PTH 580 pg/ml; Ca 12.40 mg/dl; P 1.9 mg/dl) e le indagini strumentali (ecografia, TC e scintigrafia paratiroidea), in associazione con i dati clinici, sostenevano l'ipotesi diagnostica, confermata poi all'esame istologico, di carcinoma paratiroideo. Il trattamento chirurgico è stato efficace determinando la normalizzazione dei livelli di calcio e PTH e conseguentemente la risoluzione della sintomatologia. A due anni dall'intervento il paziente non presenta segni certi di recidiva locale, ma sono stati evidenziati micronoduli polmonari di incerto significato patologico.

Discussione e conclusione. Nessun indice clinico o biumorale consente con certezza la diagnosi pre-operatoria di carcinoma paratiroideo. Solo l'esame istologico definitivo, con l'ausilio dell'immunoistochimica, dirime il dubbio diagnostico differenziando l'adenoma dal carcinoma. La chirurgia rappresenta l'unica forma di trattamento. La neoplasia tende a recidivare, dapprima localmente e tardivamente a distanza. Per tale motivo i pazienti devono essere sottoposti, dopo l'intervento chirurgico, ad uno stretto follow-up con dosaggio del PTH e della calcemia.

Summary: Parathyroid carcinoma: case report and review of literature.

A.M. ROMANI, A. PANARESE, D. PIRONI, K.P. ZERI, S. CANDIOLI, A. MANIGRASSO, A. FILIPPINI

Introduction. Parathyroid carcinoma is a rare endocrine neoplasm, difficult to define clinically and histopathologically.

Case report. The case concerns of a 20 years old male with situs viscerum inversus (with dextrocardia), and symptoms: asthenia, oliguresis, nausea, emesis, myalgia, lower limb paresthesia and very high levels of calcium and PTH. Laboratory findings (PTH 580 pg/ml; Ca 12.40 mg/dl; P 1.9 mg/dl), echography, TC, and parathyroid scintigraphy, associated with clinical data, have suggested hypothesis of parathyroid carcinoma confirmed by histological examination and immunochemistry. Surgery was efficacious with normalization of Calcium and PTH levels, and disappearance of symptoms. After two years no signs of local recurrence were present, but imaging show pulmonary micronodulations of uncertain pathological meaning.

Discussion and conclusion. No clinical or bio-humoral data allows a preoperative diagnosis of parathyroid carcinoma. Only with definitive pathology and immunohistochemistry it is possible to differentiate an adenoma from a carcinoma. Surgery is the only effective therapy and therefore should be always performed. This neoplasm usually relapses, locally first and later with distant metastases. For this reason after surgery the patients should always undergo a strict follow-up programme including evaluation of PTH and calcemia.

KEY WORDS: Carcinoma paratiroideo - Diagnosi - Trattamento - Follow-up.
Parathyroid carcinoma - Diagnosis - Management - Follow-up.

Introduzione

Il carcinoma delle paratiroidi è una neoplasia endocrina rara, generalmente iperfunzionante, di diffi-

cile inquadramento clinico ed istopatologico. La prima osservazione si deve a De Quervain, che nel 1909 descrisse un tumore con caratteristiche macroscopiche di malignità, non associato però a iperparatiroidismo. Il primo tumore funzionante fu descritto, invece, da Meyer nel 1939. Da allora i casi riportati nella letteratura restano rari.

Il carcinoma delle paratiroidi è responsabile di un numero molto esiguo di iperparatiroidismi primitivi negli Stati Uniti e nei paesi Europei, anche se in Giappone ed in Italia l'incidenza è in aumento, fino

Università degli Studi di Roma "La Sapienza"
Policlinico Umberto I
Dipartimento di Scienze Chirurgiche
U.O.C. Chirurgia Generale ed Endocrina
(Direttore: Prof. A. Filippini)

al 5%, probabilmente a causa di differenze geografiche o di difformi criteri diagnostici utilizzati dai patologi, in assenza di parametri istologici univoci, salvo omamento il riscontro di metastasi a distanza o di recidive cliniche della malattia (1). La fascia di età più colpita è compresa tra il terzo e quarto decennio di vita, senza significative differenze tra i sessi.

Sebbene siano stati descritti carcinomi paratiroidei non funzionanti (10% del totale), tali neoplasie esprimono solitamente un'intensa attività ormonale, tanto che clinicamente prevalgono gli effetti endocrino-metabolici della lesione, mentre difficilmente interpretabili sono gli aspetti della malignità. Nessun indice clinico o biumorale consente con certezza la diagnosi preoperatoria, che peraltro è difficile anche da un punto di vista anatomopatologico ed immunostochimico. Il trattamento è esclusivamente chirurgico, mirato alla più accurata radicalità.

Presentiamo il caso di un giovane di 20 anni in cui la sintomatologia eclatante e i dati strumentali hanno supportato il sospetto clinico, confermato poi all'istologia e all'immunostochimica, di carcinoma paratiroideo. In questo caso il trattamento chirurgico è risultato efficace determinando la normalizzazione dei livelli di calcio, fosforo e PTH e conseguentemente la risoluzione della sintomatologia.

Caso clinico

Paziente di 20 anni, con *situs viscerum inversus* (destrocardia). Da circa un mese comparsa di una sintomatologia caratterizzata da intensa astenia, oliguria, nausea, vomito, anoressia, mialgie e parestesie agli arti inferiori. Nel novembre 2003 veniva ricoverato d'urgenza per il peggioramento dei sintomi descritti e la comparsa di confusione mentale. Gli esami ematochimici rilevavano un quadro di insufficienza renale acuta con severa ipercalcemia (calcemia totale 26 mg%, calcio ionizzato 12,7 mg%, creatininemia 3,2 mg%), ipokaliemia, ipofosfatemia e aumento della fosfatasi alcalina. Si trattava, quindi, il paziente con fluidoterapia e furosemide allo scopo di aumentare l'escrezione renale di calcio.

Dopo miglioramento del quadro clinico, il paziente veniva sottoposto a dosaggio del PTH, che risultava elevato (579 pg/ml), e quindi ad esame ecografico, TC e scintigrafia. L'ecografia del collo e la TC evidenziavano la presenza di un gozzo multinodulare e di un nodulo di circa 5 cm che "dislocava" il lobo tiroideo sinistro e che risultava ipercaptante alla scintigrafia con TC-sestamibi.

Nel dicembre dello stesso anno il paziente si ricoverava presso il nostro Istituto con diagnosi di iperparatiroidismo primitivo e tireopatia plurinodulare. Gli esami strumentali da noi effettuati confermavano la presenza di un gozzo multinodulare e di una formazione nodulare bilobata, delle dimensioni di circa 4 cm, ipercaptante alla scintigrafia, localizzata nella "loggia" tiroidea sinistra. Gli esami ematici mostravano una calcemia di 12,40 mg/dl, una fosforemia di 1,9 mg/dl e un PTH di 580 pg/ml.

Il paziente veniva quindi operato. Si repertava un lobo sinistro della tiroide "dislocato" in alto e a destra da una formazione plurilobata, del diametro longitudinale di circa 5 cm, da identificarsi come paratiroide inferiore di sinistra, tenacemente aderente alla tiroide. Le altre paratiroidi apparivano normali. L'esame isto-

logico estemporaneo deponeva per iperplasia della paratiroide con dubbio di malignità e patologia benigna della tiroide. Si decideva, pertanto, di procedere a tiroidectomia totale e asportazione della formazione paratiroidea.

L'esame istologico definitivo deponeva per iperplasia nodulare multipla della tiroide e carcinoma paratiroideo. L'esame immunostochimico risultava positivo per Ki 67.

Nell'immediato post-operatorio il paziente presentava ipocalcemia transitoria sintomatica, trattata con calcio e vitamina D per os, con normalizzazione della calcemia (8,8 mg%) in VI giornata. Il paziente veniva dimesso in VII giornata in buone condizioni generali e con terapia ormonale tiroidea sostitutiva.

Dopo 15 giorni dall'intervento i valori di PTH risultavano nella norma (46 pg/ml), così come creatininemia, calcemia e fosforemia (creatinina 1 mg/dl, Ca 10,5 mg/dl; P 3,7 mg/dl), con risoluzione completa della sintomatologia clinica.

Il paziente è stato sottoposto a uno stretto follow-up, mediante dosaggio ogni 3 mesi dei valori di calcemia, fosforemia e PTH. Il PTH, inizialmente nella norma, mostrava un progressivo incremento fino al valore massimo di 119 pg/ml, a distanza di un anno. I valori di calcemia (9,9 mg/dl) e fosforemia (3,8 mg/dl) restavano, invece, nella norma. Veniva quindi effettuato uno studio strumentale morfologico che non evidenziava segni macroscopici di recidiva di malattia a livello locoregionale, mentre documentava la presenza di noduli polmonari bilaterali di incerto significato patologico. Un approfondimento diagnostico mediante PET "total body" non mostrava, tuttavia, evidenti aree ad atteggiamento ipermetabolico. Risultati analoghi si sono avuti a distanza di due anni.

Attualmente il paziente gode di relativo benessere e non presenta segni macroscopici di recidiva di malattia.

Discussione

Il carcinoma paratiroideo è un tumore endocrino raro, responsabile dello 0,5 - 5% dei casi di iperparatiroidismo primitivo. Più raramente (0-0,8%) viene diagnosticato in pazienti affetti da iperparatiroidismo secondario o terziario. Sporadicamente la neoplasia è non scernente (2).

Poco si sa riguardo l'eziologia. Sono considerati fattori di rischio l'esposizione del collo a radiazioni e una predisposizione genetica. Esistono, infatti, forme familiari di iperparatiroidismo che predispongono all'insorgenza del carcinoma; ci riferiamo alle MEN di tipo 1 e 2, all'ipercalcemia ipocalcemia familiare (FHH), all'iperparatiroidismo "jaw tumor" (HPTJT) e all'iperparatiroidismo familiare isolato (FIHP) (3).

Nessun indice clinico o biumorale consente con certezza la diagnosi preoperatoria, diagnosi che peraltro risulta difficile anche all'istologia e all'immunostochimica.

Le caratteristiche suggestive di carcinoma sono l'elevazione marcata della calcemia (>3 mmol/l rispetto la norma), una formazione cervicale palpabile dura e solidale con la ghiandola tiroidea, adenopatie latero-cervicali e compromissione dello stato generale, determinate dalle alterazioni metaboliche.

Rilievi intraoperatori possono aiutare a distinguere

un adenoma da un carcinoma. Tipicamente gli adenomi sono di consistenza molle-elastica, a margini netti e di colorito rosso-brunastro. Il carcinoma, invece, è lobulato, di consistenza duro-ligneo, di dimensioni maggiori e tendente ad infiltrare le strutture contigue (4).

Istologicamente può essere difficoltoso distinguere tra tumore benigno e maligno. I criteri istologici di malignità comunemente accettati sono quelli proposti nel 1973 da Shantz e Castleman (5), ovvero: 1) invasione locale delle strutture contigue; 2) metastasi linfonodali o a distanza; 3) invasione capsulare o vascolare; 4) aspetto trabecolare con bande fibrose spesse; 5) mitosi; 6) cellule pleomorfe. L'immunostochimica rappresenta uno strumento utile per una diagnosi più affidabile di carcinoma paratiroideo. Altri elementi caratteristici sono: bassa espressione del gene oncosoppressore *p27*, alta espressione dei marker proliferativi *Ki67* e ciclina *D1*, mutazione inattivante o delezione dei geni *RB* o *BRCA2*.

Il trattamento del carcinoma paratiroideo è chirurgico. Si asporta la formazione, limitando al minimo la manipolazione nel rispetto delle regole oncologiche, insieme al lobo tiroideo, omolaterale, all'istmo tiroideo, al cellulare lasso e ai muscoli pretiroidei (paratiroidectomia "en bloc"). Il sacrificio del nervo ricorrente è accettabile solo se infiltrato dal tumore. Le opinioni sull'estensione della linfectomia sono controverse. È doverosa, inoltre, l'esplorazione di tutte le paratiroidi, dal momento che il carcinoma paratiroideo può associarsi ad iperplasia o ad un adenoma delle altre ghiandole. Dalla letteratura risulta che in un'elevata percentuale di casi (fino all'86% secondo Shantz) la diagnosi "estemporanea" di malignità non è certa, con conseguente rischio di un atto chirurgico non adeguato e necessità di un reintervento.

Nell'immediato post-operatorio si devono monitorare i livelli sierici di calcio perché è possibile la cosiddetta "hungry bone syndrome", che si manifesta con una ipocalcemia sintomatica. Tale ipocalcemia, trattata con la somministrazione di calcio e calcitriolo, si risolve gradualmente con la ripresa funzionale delle restanti paratiroidi e con il ristabilimento del normale metabolismo osseo. Un'ipercalcemia persistente è invece indice di persistenza e/o disseminazione della malattia per cui si rendono necessari ulteriori accertamenti. La recidiva, infatti, si manifesta di solito con ipercalcemia, sintomatica o non, e il tempo di comparsa varia ampiamente (da 1 a 10 anni). La recidiva dopo il primo intervento è del 30-67% (6).

I pazienti con alterazioni umorali o con recidiva devono essere sottoposti ad un accurato studio strumentale al fine di evidenziare lesioni sia a livello loco-regionale che a distanza. In assenza di lesioni evidenti, una nuova esplorazione del collo non è opportuna.

La radioterapia sembra diminuire la percentuale di recidiva locale e migliorare l'intervallo libero da malattia, particolarmente nei pazienti ad alto rischio. La chemioterapia, invece, si è dimostrata inefficace nei pochi casi in cui è stata realizzata (7, 4). La causa di morte è di solito imputabile alle complicanze metaboliche dell'ipercalcemia, piuttosto che all'invasività della malattia stessa. La terapia, pertanto, è mirata al controllo dell'ipercalcemia attraverso diuretici e farmaci che inibiscono il riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti (calcitonina e bisfosfonati) (7).

La prognosi del carcinoma paratiroideo è variabile. Una diagnosi precoce e una resezione completa al primo intervento garantiscono le migliori sopravvivenze. L'intervallo medio tra il primo intervento e la recidiva di malattia è di circa 3 anni. Una volta che il tumore ha recidivato, una cura radicale è improbabile.

La percentuale di sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con carcinoma paratiroideo trattati è del 44-69% (8).

Conclusione

Il carcinoma delle paratiroidi è una neoplasia endocrina rara, di difficile inquadramento clinico ed istopatologico. Il nostro caso mostrava alcune caratteristiche, quali valori elevati di calcemia e PTH, rapidità di insorgenza e sintomatologia ingravescente, suggestive per carcinoma. L'imaging (ecografia, TC, scintigrafia del collo), utile per localizzare la lesione, non permette una diagnosi differenziale tra adenoma e carcinoma. Nonostante queste difficoltà è indispensabile all'atto operatorio ipotizzare il carcinoma; se il sospetto di malignità è forte, si impone un intervento radicale che prevede anche la resezione dei muscoli pretiroidei, la lobectomia tiroidea ed il sacrificio del nervo laringeo ricorrente ove sia interessato dalla neoplasia.

La diagnosi differenziale tra tumore benigno e maligno risulta difficile all'esame con criostato. Solo l'esame istologico definitivo con l'ausilio dell'immunostochimica può dirimere il dubbio.

L'evoluzione tipica della neoplasia è quella di recidivare, dapprima localmente e solo tardivamente a distanza, benché talvolta siano proprio le metastasi iperfunzionanti il primo segno della recidiva. I pazienti devono pertanto essere sottoposti a stretto follow-up mediante dosaggio del PTH e della calcemia.

Il nostro paziente presenta a distanza di due anni valori di PTH elevati e calcemia ai limiti superiori della norma senza evidenza di recidiva locale, mentre di incerto significato patologico restano i noduli polmonari.

Bibliografia

1. Obara T, Fujimoto Y. Diagnosis and treatment of patients with parathyroid carcinoma: an update and review. *World J Surg* 1991;15:738-744.
2. Pelizzo MR, Piotto A et al. Il carcinoma delle paratiroidi. *Min Endocrinol* 2001;26(1):23-29.
3. De Lellis RA. Parathyroid carcinoma. An overview. *Adv Anat Pathol* 2005;12(2):53-61.
4. Mittendorf EA, Mc Henry CR. Parathyroid carcinoma. *J Surg Oncol* 2005;89:136-142.
5. Schantz A, Castleman B. Parathyroid carcinoma: a study of 70 cases. *Cancer* 1973;31:600-605.
6. Delaney SE, Wermers RA et al. Mediastinal parathyroid carcinoma. *Endocrine Pract* 1999;5(3):133-136.
7. Busaidy NL, Jimenez C et al. Parathyroid carcinoma: a 22-year experience. *Head and Neck* 2004;26:716-726.
8. Kulkarni PS, Parikh PM. The carcinoma of parathyroid gland. *Indian J Cancer* 2004;41(2):51-59.
9. Schmidt JL, Perry RC et al. Intrathyroidal parathyroid carcinoma presenting with only hypercalcemia. *Otolaryngology-Head and Neck surgery*, 2002;127(4):352-353.
10. Weymouth MD, Serpell JW et al. Palpable parathyroid adenomas presenting as clinical solitary thyroid nodules and cytologically as follicular thyroid neoplasm. *ANZ J Surg* 2003; 73(1-2):36-39.
11. Shane E. Parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:485-493.
12. Cordeiro AC, Montenegro FL, Kulcsar MA et al. Parathyroid carcinoma. *Am J Surg* 1998;175:52-55.
13. Levin K, Galante M, et al. Parathyroid carcinoma versus parathyroid adenoma in patients with profound hypercalcemia. *Surgery* 1987;101:647-660.
14. Trigonis C, Cedemark B, Willems J et al. Parathyroid carcinoma. Problems in diagnosis and treatment. *Clin Oncol* 1984; 10:11-19.
15. Sandelin K. Parathyroid carcinoma. *Cancer Treat Res* 1997; 89: 183-192.
16. Sandelin K, Auer G, Bondeson L. Prognostic factors in parathyroid cancer. *World J Surg* 1992;16:724-731.
17. Wang CA, Gaz RD. Natural history of parathyroid carcinoma: diagnosis, treatment, and result. *Am J Surg.* 1985; 149: 522-527.
18. Koea JB, Shaw JH. Parathyroid cancer: biology and management. *Surg Oncol* 1999; 8:155-165.
19. Saha AR, Shah JP. Parathyroid carcinoma. A diagnostic and therapeutic challenge. *Cancer* 1999;86:378-80.
20. Fraker DL. Update on the management of parathyroid tumors. *Curr Opin Oncol* 2000;12:41-8.
21. Gasparri G, Papotti M. Il carcinoma delle paratiroidi: studio clinico ed immunoistochimico di 9 casi. *Chirurgia* 1995; 8: 446-8.