CASOS CLÍNICOS

Hiperparatiroidismo primario en el adolescente. Caso clínico

Patricio Salman M^{1,2}, Gilberto González V¹,
Carlos Grant del R², Hernán González D³, Eugenio Arteaga U¹.

Primary hyperparathyroidism in an adolescent. Report of one case

We report a 13 year-old male with a history of multiple fractures and kidney stones. The laboratory showed a hypercalcemia of 11.5 mg/dl, a PTH of 112.6 pg/ml and 24 hour urinary calcium of 571 mg. Bone densitometry showed spine and femur Z scores of -2.9 and -1.6, respectively, kidney ultrasound showed nephrocalcinosis and a MIBI-SPECT scintigram showed a higher uptake in the right lower parathyroid gland. The diagnosis of primary hyperparathyroidism was made and the patient was operated, excising the right lower parathyroid gland. After surgery, serum calcium and PTH levels returned to normal values. In children, the proportion of cases with parathyroid hyperplasia is higher than in adults. Therefore, during surgery all four parathyroid glands must be explored. There is also a higher frequency of ectopic adenomas. Family history must be explored to discard the presence of a multiple endocrine neoplasia (MEN I or II), a familial hyperparathyroidism or a syndrome of primary hyperparathyroidism associated to mandibular tumor (Rev Méd Chile 2008; 136: 1301-6).

(Key words: Hyperparathyroidism primary; Multiple endocrine neoplasia; Nephrocalcinosis)

Recibido el 13 de noviembre, 2007. Aceptado el 16 de enero, 2008.

¹Departamento de Endocrinología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile. ²Sección Endocrinología, Departamento de Medicina Interna, Universidad de Concepción. Chile. ³Sección de Cirugía Oncológica de Cabeza y Cuello, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

El hiperparatiroidismo primario (HPT 1°) puede ocurrir a cualquiera edad, pero la gran mayoría de los casos se diagnostica en mayores de 45 años, afectando 2 veces más frecuentemente a mujeres que a hombres y presentándose en la actualidad habitualmente como un hallazgo incidental en un sujeto asintomático¹. En contraste, el HPT 1° es una entidad muy infrecuente en la infancia y la adolescencia^{2,3}. El primer caso fue

reportado en 1930 por Pemberton en un niño de 14 años con hipercalcemia, hipercalciuria, vómitos, constipación y poliuria⁴. Tiene una prevalencia de 2-5 casos por cada 100.000 adolescentes⁵. El HPT 1° en el adolescente tiene importantes diferencias con el adulto en la clínica, diagnóstico y terapéutica, que deben ser consideradas en el manejo de estos pacientes. En Chile, según nuestro mejor conocimiento, no existen publicaciones de HPT 1° en adolescentes. Por ello, nuestro objetivo es presentar el caso de un adolescente de 13 años con HPT 1° y discutir las particularidades de esta patología en este grupo etario.

Correspondencia a: Dr. Eugenio Arteaga.
E mail: arteaga@med.puc.cl

CASO CLÍNICO

Varón de 13 años, previamente sano, que el año 2004 presentó cuatro fracturas consecutivas en pulgar derecho e izquierdo y meñique derecho e izquierdo, respectivamente, todas relacionadas a trauma menor. En 2005 presentó una fractura de la tibia derecha, y en 2006 tuvo una nueva fractura en la misma tibia, también en relación a un trauma menor. En todas estas oportunidades hubo demostración radiológica de las fracturas con reparación completa de ellas post inmovilización. Al ser consultada dirigidamente, la madre relataba que desde 3 años antes presentaba mayor irritabilidad y cansancio fácil. En febrero de 2007 presentó intenso dolor abdominal asociado a hematuria, diagnosticándose litiasis renal y nefrocalcinosis. Posteriormente, eliminó cálculo urinario en forma espontánea. Se inició estudio pesquisándose hipercalcemia de 12,0 mg/dL (valor normal (VN): 8,5-10,5), siendo referido al Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile para completar estudio. Presentaba antecedentes quirúrgicos de herniorrafia inguinal bilateral, tonsilectomía y apendicectomía. Entre sus antecedentes familiares destacó su madre con cáncer

papilar de tiroides, un tío con sarcoma de pierna y una tía con cáncer cervicouterino. No recibía ningún medicamento hasta el inicio de los síntomas.

Al examen físico destacó un joven en buenas condiciones generales con peso de 65 kg, talla 172 cm, presión arterial de 118/62 mm de Hg, tiroides normal, vello púbico Tanner II, testículos normales de 12 cm³ y pene normal.

El estudio bioquímico y la densitometría ósea se presentan en las Tablas 1 y 2, respectivamente. Otros estudios: cálculo urinario constituido por oxalato de calcio (90%) y fosfato de calcio (10%). Ecotomografía renal: urolitiasis yuxtavesical derecha no obstructiva y signos sugerentes de nefrocalcinosis. Ecotomografía cervical: pequeña lesión nodular (7 x 4 mm) en situación infratiroidea derecha, con abundante flujo vascular en su interior, compatible con adenoma paratiroideo (Figura 1). Cintigrama de paratiroides MIBI-SPECT compatible con glándula paratiroides inferior derecha hiperfuncionante (Figura 2).

Con el diagnóstico de HPT 1° se realizó exploración cervical, pesquisándose paratiroides inferior derecha aumentada, la cual fue resecada. El monitoreo de PTH intraoperatoria mostró evolución típica de curación quirúrgica de HPT 1°, desde valor basal de

Tabla 1. Estudio bioquímico

Parámetro	Paciente	Valor normal
Calcemia (mg/dL)	11,5	8,5-10,5
PTH (pg/mL)	122,6	15-65
Fosfemia (mg/dL)	5,0	2,9-5,4
Albúmina (g/dL)	4,9	3,5-5,0
Fosfatasas alcalinas totales (UI/L)	328	74-390
25 OHD (ng/mL)	19,2	20-60
Calciuria (mg/24 h)	571	25-300 (ó 4 mg/kg)
Creatininuria (g/24 h)	1,16	0,90-1,60
Sodio urinario (mEq/24 h)	236	40-220

Tabla 2. Densitometría ósea (DPX, Lunar)

Localización	g/cm ²	score Z
Columna lumbar L2-L4	0,603	-2,9
Cuello femoral izquierdo	0,751	-1,6
Cuello femoral derecho	0,600	-3,1

Figura 1. Adenoma paratiroideo a la ecotomografía cervical, observándose su forma ovalada y abundante flujo central al doppler (flecha).

Figura 2. Cintigrama paratiroides que evidencia captación de paratiroides inferior derecha, bajo el lóbulo derecho tiroideo (círculos).

PTH (promedio de 2 muestras) de 153 pg/mL a valores de 21 y 19,9 pg/mL a los 5 y 10 min post paratiroidectomía, respectivamente, lo que corresponde a una caída de 88,6%. El paciente evolucionó favorablemente en el postoperatorio inmediato, observándose normocalcemia a las 24 h y fue dado de alta en buenas condiciones generales. La biopsia informó un adenoma paratiroideo de 440 mg.

DISCUSIÓN

El HPT 1° es una enfermedad endocrina frecuente en adultos, con una prevalencia del 3/1.000 en la

población general, que se eleva hasta 21/1.000 en la mujer postmenopáusica⁶. En las grandes series, sin embargo, la ocurrencia de HPT 1° en niños o adolescentes no supera 2%^{2,3}.

Nuestro paciente se presentó clínicamente con muchas de las manifestaciones clásicas de un HPT 1° avanzado, con gran compromiso óseo manifestado por déficit de masa ósea, múltiples fracturas ante traumas menores y compromiso renal manifestado por urolitiasis y nefrocalcinosis. La revisión de la literatura confirma que alrededor de 80% de los HPT 1° en niños y adolescentes son sintomáticos al momento del diagnóstico^{5,7-9}, lo que contrasta con las experiencias en adultos,

donde la forma de presentación más frecuente es la asintomática por hallazgo de hipercalcemia en exámenes de rutina¹⁰⁻¹². La explicación para la mayor proporción de formas sintomáticas de HPT 1° en pacientes jóvenes no es totalmente conocida, pero tendría relación con mayor proporción de formas familiares (de más rápida evolución) y un diagnóstico más tardío, similar a lo que ocurría en adultos antes de la masificación de las determinaciones automatizadas de calcemia³.

Los síntomas principales de presentación del HPT 1° en adolescentes son: fatiga, letargia, cefalea, depresión, nefrolitiasis, dolor abdominal, vómitos, polidipsia, poliuria y retraso en el crecimiento^{5,8,9,12}, todos ellos relacionados con hipercalcemia significativa. Muchos de estos síntomas son inespecíficos, lo que probablemente es responsable del diagnóstico tardío. A este respecto cabe destacar que el tiempo medio entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico es mayor a dos 2 años^{5,8}, como también se observó en nuestro caso. Por otro lado, en el momento de la presentación aproximadamente 40% de los pacientes jóvenes presenta daño en un órgano blanco (nefrocalcinosis, nefrolitiasis, enfermedad ósea, pancreatitis)⁵.

Respecto a la etiología, también hay diferencias en la presentación del HPT 1° en niños en comparación con los adultos. En niños y adolescentes existe una mayor proporción de formas familiares y por tanto de hiperplasia o enfermedad multiglandular. Así, un estudio muestra que alrededor de 50% corresponden a adenomas, 39% a hiperplasia de las 4 paratiroides (repartidos entre enfermedad esporádica, neoplasia endocrina múltiple (NEM) tipo I y II A), 3% de carcinoma paratiroideo y en 8% no se encuentra lesión paratiroidea en la primera cirugía⁷. Un hecho destacable y con implicancias terapéuticas es que cuando existe una historia familiar de HPT 1°, ello se relaciona fuertemente con hiperplasia de paratiroides y excepcionalmente con adenomas^{4,5}. Nuestro paciente no tenía antecedentes familiares de la enfermedad y presentó un adenoma único, basado en los hallazgos quirúrgicos e histológicos y en el hecho que después de su extirpación, la curva de descenso de PTH cumplió los criterios de curación de la enfermedad¹³.

El diagnóstico bioquímico del HPT 1° en el adolescente no presenta diferencias respecto del

que se realiza en el adulto, basándose en la presencia de hipercalcemia, en concomitancia con PTH elevada (85% de las veces) o inapropiadamente normal (15% restante), asociada a hipercalcemia. A diferencia del adulto, la determinación rutinaria de calcemia es menos frecuente y por ello requiere de un mayor índice de sospecha, recomendándose su determinación cuando se está frente a uno de los síntomas o complicaciones mencionadas.

En cuanto a la utilidad de los métodos de imagen en el HPT 1° hay controversia respecto a su uso rutinario en el preoperatorio de pacientes adultos, dado que existe una tasa no despreciable de falsos positivos y negativos y se ha establecido el concepto que el "mejor método de localización" de la lesión paratiroidea en pacientes operados por primera vez, es un cirujano experto¹⁴. No obstante, en la edad pediátrica, se sugiere realizar de rutina estudios de imagen complementarios en el preoperatorio debido a la alta tasa de hiperplasias paratiroides y adenomas ectópicos, lo que se asocia a una elevada frecuencia de reoperaciones (20%-25%)^{5,7,8}. Un estudio mostró 9% de adenomas paratiroides mediastínicos en edad pediátrica⁹ y en estos casos la cintigrafía sería de especial utilidad dado que identificaría 100% de estas localizaciones extracervicales⁸. La ecotomografía cervical presenta una sensibilidad de 86%, especificidad de 67% y valor predictivo positivo de 95%^{5,8,15}. De esta forma, los estudios imagenológicos recomendados son el cintigrama MIBI-SPECT y la ecotomografía cervical de alta resolución.

Una vez certificado bioquímicamente un HPT 1° en niños o adolescentes, realizada la imagenología respectiva y el estudio de los órganos o sistemas comprometidos, debe procederse a efectuar el diagnóstico etiológico preciso. El espectro diagnóstico va desde HPT 1° esporádico, NEM I, NEM IIA, HPT 1° familiar no-NEM y síndrome HPT 1° asociado a tumor mandibular¹⁶. La diferenciación entre estas entidades tiene por objeto descartar compromisos genéticos que puedan asociarse a otras patologías (NEM) y estudiar a los demás componentes de la familia en dichos casos¹⁷. La determinación final de la etiología del HPT 1° en estos casos dependerá de la historia familiar, hallazgos de la presentación clínica, histología y evolución de cada individuo.

Un hecho que ha cobrado más importancia en los últimos años es la alta frecuencia de déficit de vitamina D en los pacientes con HPT 1°, situación que también afectó a nuestro paciente¹⁸. El mecanismo involucrado sería un consumo exagerado de 25OHD por conversión a 1,25(OH)₂D a causa de las altas concentraciones de PTH que induce más actividad de la 1 α hidroxilasa renal¹⁹. La normalización de los niveles del 25OHD mediante suplementos orales en sujetos con HPT 1° leve (calcemia menor a 12 mg/dL) no exacerba la hipercalcemia y puede disminuir los niveles de PTH y recambio óseo.

En todo paciente con HPT 1° en niños o adolescentes, el tratamiento de elección es la cirugía. Para ello se recomienda una exploración cervical bilateral de rutina, dada la mayor frecuencia de hiperplasia multiglandular. Las técnicas unilaterales o mínimamente invasivas han sido evaluadas en adultos, pero no han sido validadas en población pediátrica⁷. En el caso de NEM Tipo I, se recomienda una paratiroidectomía subtotal o total con reimplante de tejido paratiroideo en el antebrazo. En el caso de NEM tipo IIA, la estrategia quirúrgica depende de la presentación clínica, estudio de localización e historia familiar de cáncer

medular de tiroides^{5,7}. Los elementos que nos deben hacer sospechar las formas familiares de HPT 1° son una historia familiar positiva, la edad (a menor edad mayor es la posibilidad de una forma familiar), hallazgo de hiperplasia paratiroidea, compromiso multiglandular y asociación con otros tumores (hipofisarios, tiroideo, enteropancreáticos, feocromocitoma, mandibular, etc). Las diferencias principales entre HPT 1° del adolescente y del adulto se presentan en la Tabla 3.

En conclusión, presentamos un caso de HPT 1°, en un adolescente, variedad de HPT 1° no comunicada previamente en nuestro medio. A raíz de este caso, destacamos lo frecuente de las formas sintomáticas de esta enfermedad en este grupo etario con mayor compromiso renal y esquelético, mayor frecuencia de hiperplasia y de adenomas ectópicos y la probabilidad de que formen parte de una patología genética con transmisión familiar. Por ello, los conceptos aplicados en el estudio y tratamiento del HPT 1° de adultos no son siempre adecuados en caso de niños y adolescentes, lo que debe tenerse presente para evitar errores terapéuticos y minimizar la alta tasa de reoperaciones comunicada en este grupo.

Tabla 3. Análisis comparativo entre el HPT 1° juvenil y del adulto

Parámetro (referencia)	HPT 1° juvenil	HPT 1° adulto
Frecuencia ⁵	2-5/100.000	300/1.000
Sexo ²	mujer/hombre (2:3)	mujer/hombre (2:1)
Etiología ⁷	39% hiperplasias 50% adenomas	13% hiperplasias 84% adenomas
Glándulas ectópicas ⁹	~9%	Raro
Síntomas al diagnóstico ⁵	>80	~20%
Daño de órgano blanco ⁵	Principalmente renal	Principalmente óseo
Estudio localización ⁹	Se recomienda de rutina	Existe controversia en primera cirugía
Cirugía ⁷	Exploración cervical bilateral	Puede ser cirugía mínimamente invasiva
Reoperaciones ⁵	20%-25%	~1%

REFERENCIAS

1. WERMERS RA, KHOSLA S, ATKINSON EJ, ACHENBACH SJ, OBERG AL, GRANT CS, MELTON LJ 3RD. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993-2001: an update on the changing epidemiology of the disease. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 171-7.
2. GARCÍA GARCÍA E, LÓPEZ MORENO MD, VALENZUELA SERRANO MI, LÓPEZ SIGUERO JP. Parathyroid adenoma in pre-school age children. *An Esp Pediatr* 2000; 53: 277-9.
3. SORIANO GUILLÉN L, MUÑOZ CALVO MT, TORRIJOS ROMÁN C, SÁNCHEZ-PRÍETO EI, POZO ROMÁN J, ARGENTE OLIVER J. Renal lithiasis as a manifestation of primary hyperparathyroidism. *An Esp Pediatr* 2001; 55: 277-81.
4. ALLO M, THOMPSON N, HARNES J, NISHIYAMA R. Primary hyperparathyroidism in children, adolescents and young adults. *World J Surg* 1982; 6: 771-6.
5. KOLLARS J, ZARROUG A, VAN HEERDEN J, LTEIF A, STAVLO P, SUÁREZ L ET AL. Primary hyperparathyroidism in pediatric patients. *Pediatrics* 2005; 115: 974-80.
6. ADAMI S, MARCOCCI C, GATTI D. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe. *J Bone Miner Res* 2002; Suppl 2: 18-23.
7. CUPISTI K, RAFFEL A, DOTZENRATH C, KRAUSCH M, RÖHER HD, SCHULTE KM. Primary hyperparathyroidism in the young age group: Particularities of diagnostic and therapeutic schemes. *World J Surg* 2004; 28: 1153-6.
8. MITCHELL D, RYBAK L, GLATZ F. Hyperparathyroid crisis in a pediatric patient. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2004; 68: 237-41.
9. HARMAN C, VAN HEERDEN J, FARLEY D, GRANT C, THOMPSON G, CURLEE K. Sporadic primary hyperparathyroidism in young patients. A separate disease entity? *Arch Surg* 1999; 134: 651-6.
10. LÓPEZ JM, SAPUNAR J, CAMPUSANO C, ARTEAGA E, RODRÍGUEZ JA, LEÓN A ET AL. Changes in the clinical presentation of primary hyperparathyroidism. Analysis of 84 cases. *Rev Méd Chile* 1993; 121: 265-72.
11. ARTEAGA E, GONZÁLEZ G. Diagnostic errors in primary hyperparathyroidism. *Rev Méd Chile* 2003; 131: 573-5.
12. JOSHUA B, FEINMESSER R, ULANOVSKI D, GILAT H, SULKES J, ESHED V ET AL. Primary hyperparathyroidism in young adults. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2004; 131: 628-32.
13. IRVIN G, CARNEIRO D. Management changes in primary hyperparathyroidism. *JAMA* 2000; 248: 934-6.
14. BILEZIKIAN J, SILVERBERG S. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 2004; 350: 1746-51.
15. REYES C, CHAMORRO A, ARTEAGA E, RODRÍGUEZ JA, LÓPEZ JM, SOTO JR ET AL. Primary hyperparathyroidism: usefulness of high resolution echography in local diagnosis. *Rev Méd Chile* 1989; 117: 411-5.
16. ALLGROVE J. Parathyroid disorders. *Current Pediatrics* 2001; 11: 357-63.
17. CARRASCO C, GONZÁLEZ A, CARVAJAL C, CAMPUSANO C, OESTREICHER E, ARTEAGA E ET AL. Novel intronic mutation of NEM 1 gene causing familial isolated primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4124-9.
18. SILVERBERG SJ, SHANE E, DEMPSTER DW, BILEZIKIAN JP. The effects of vitamin D insufficiency in patients with primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 1999; 107: 561-7.
19. CLEMENTS MR, DAVIES M, HAYES ME, HICKEY CD, LUMB GA, MAWER EB, ADAMS PH. The role of 1,25-dihydroxyvitamin D in the mechanism of acquired vitamin D deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 37: 17-27.
20. GREY A, LUCAS J, HORNE A, GAMBLE G, DAVIDSON JS, REID IR. Vitamin D repletion in patients with primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2122-6.