



Caso clínico

Hiperparatiroidismo primario en edad pediátrica

Leticia M García-Morales,* Elisa Dávila,* Mirey Siuffi*

Resumen

El hiperparatiroidismo primario es una enfermedad muy rara en los niños, cuya principal causa es la presencia de un adenoma solitario o por hiperplasia multiglandular, raramente su etiología se debe a un carcinoma paratiroideo. El diagnóstico se establece por la presencia de hipercalcemia asociada a niveles de parathormona elevados, sin embargo en muchos pacientes el diagnóstico se sospecha por el daño en órganos susceptibles a los efectos de la hipercalcemia, como el riñón y el hueso. Se comenta el caso de un adolescente de 14 años en quien el diagnóstico se establece por haber presentado litiasis renal, demostrándose la existencia de un adenoma paratiroideo. Aunque dicha enfermedad es rara en niños produce gran morbilidad, por lo que la sospecha temprana y el tratamiento oportuno permitirá evitar secuelas serias y permanentes.

Palabras clave: Hiperparatiroidismo primario, adenoma paratiroideo.

Abstract

Primary hyperparathyroidism is a rare disease in children. It can be caused by a solitary adenoma, or by multiglandular hyperplasia, and is rarely caused by parathyroid carcinoma. The diagnosis is made when there are hypercalcemia and high serum parathyroid hormone concentrations, but in many patients the end organ damage is the first manifestation. We report the case of a male adolescent who presented nephrolithiasis and a parathyroid adenoma. Although an uncommon illness, it carries a high morbidity, an early diagnostic and treatment is necessary to prevent serious and permanent sequelae.

Key words: Primary hyperparathyroidism, parathyroid adenoma.

Introducción

Hasta 1975, sólo 60 niños menores de 16 años habían sido reportados como portadores de hiperparatiroidismo primario. En Japón, desde 1980 hasta 1989, el hiperparatiroidismo primario se diagnosticó en 1,241 pacientes, de los cuales el 3% tenía menos de 10 años.¹

Son cuatro las glándulas paratiroides, y éstas a través de la secreción de la hormona paratiroidea, regulan las concentraciones de calcio sérico y el metabolismo óseo. En condiciones normales la concentración sérica de calcio regula la secreción de hormona paratiroidea a través de un mecanismo de retroalimentación negativa, sin embargo, existen condiciones patológicas en las cuales este meca-

nismo no se lleva a cabo y la secreción de parathormona es inapropiadamente alta dando lugar a lo que se conoce como hiperparatiroidismo primario.

La nefrocalcinosis está presente en más de la mitad de los casos de hiperparatiroidismo primario en pacientes menores de 30 años, lo que sugiere que un lito renal puede ser un importante signo de hiperparatiroidismo primario.

Los adenomas paratiroideos solitarios representan el 85 por ciento de los casos de hiperparatiroidismo primario.

Caso clínico

Paciente masculino de 14 años, 4 meses de edad, originario y residente del estado de Querétaro, enviado de hospital

* Departamento de Endocrinología, Hospital Infantil de México «Federico Gómez».

de 2° nivel por haber presentado litiasis renal, documentándose además hipercalcemia de 12.8 mg/dL. Al interrogatorio dirigido niega constipación, parestesias, dolor abdominal u óseo. Refiere astenia y adinamia dos meses previos al diagnóstico de litiasis renal y pérdida de peso de 2 kg.

Antecedentes familiares: Madre de 43 años, analfabeta, con hipertensión arterial sin tratamiento; padre de 46 años, campesino, sano. Siete hermanos aparentemente sanos. Abuelo materno fallecido por, abuelo paterno fallecido por CA de próstata. Niega DM, HAS, enfermedades renales, tiroideas, autoinmunes, malformaciones congénitas.

Antecedentes perinatales: Producto de la gesta 8, embarazo normoevolutivo con control prenatal regular, de término, obtenido por cesárea por presentación transversa, peso al nacer: 2,800 g, se ignora la talla y el APGAR aunque se niegan datos de asfixia perinatal. Egresado con la madre sin complicaciones.

Antecedentes personales no patológicos: Alimentado al seno materno por 1 año 3 meses, ablactación a los 4 meses, integrado a la dieta familiar al año. Inmunizaciones completas para su edad. Desarrollo psicomotor normal. Actualmente su dieta es deficiente en cantidad y calidad.

Antecedentes personales patológicos: En junio de 2008 presentó cólico renoureteral, detectándose litiasis renal; realizándose posteriormente litotripsia extracorpórea. Cuatro meses previos a su envío se le realiza gammagrama paratiroideo con MIBI Tc 99 detectándose un probable adenoma en glándula paratiroidea inferior izquierda.

Quirúrgicos: Le colocaron en dos ocasiones catéter en J, por litos renales.

Exploración física: Peso: 37.5 kg (< percentila 5 para edad y sexo), talla: 150 cm (< percentila 5) IMC: 16.6 (percentila 5). TA: 90/60 mmHg, FC: 90 x', FR 16 x', hipotrófico, piel y mucosas hidratadas, cuello con tiroides palpable y normal en tamaño y consistencia. No se pal-

pan masas. Adenopatías cervicales de 0.5 cm en cadenas cervicales posteriores, cardiopulmonar y abdomen sin compromiso, abdomen con cicatriz de quemadura antigua en cara lateral. Genitales masculinos, Tanner púbico y genital III, pene de 9 cm de longitud x 9.5 cm de circunferencia, testículos de 15 cc de volumen. Exploración neurológica normal. Se buscaron datos sugestivos de hipersecreción de hormonas hipofisarias, así como datos adrenérgicos y síntomas gastrointestinales, siendo todos negativos.

Exámenes de laboratorio: Ca sérico: 11.9 mg/dL, Ca urinario: 17.6 mg/dL, Ca orina 24 h: 232.30 mg/24 h, calciuria positiva: 6.19 mg/kg/h. Creatinina sérica 0.70 mg/dL. Fósforo sérico: 4.6 mg/dL, fósforo urinario: 34 mg/dL, fósforo orina 24 h: 448 mg/24 h = 11.96 mg/kg/h (NL). Parathormona: 155 pg/mL, EGO: Densidad 1.015, pH7, eritrocitos negativos, leucocitos 10 – 15/campo, cristales abundantes de oxalato de calcio.

Rx. De huesos largos: zonas de osteopenia en huesos largos del brazo que en región de la muñeca sugieren una formación quística, si bien no se observan francos tumores pardos en falanges o en otros huesos.

Gammagrama paratiroideo con MIBI-Tc 99: Zona de hipercaptación en glándula paratiroidea inferior izquierda en relación a probable adenoma paratiroideo (*Figura 1*).

Comentario: El paciente presenta hipercalcemia asociada a niveles elevados de parathormona, lo que apoya el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario dada la falta de inhibición de la secreción de parathormona ante niveles elevados de calcio sérico. Además de la hipercalcemia, el paciente presenta datos de daño a órganos periféricos como riñón y hueso manifestado por calciuria y el antecedente de litiasis renal, así como datos de osteopenia. Cuenta además con un gammagrama con MIBI-Tc99 que muestra una zona compatible con adenoma paratiroideo. Al interrogatorio y exploración física dirigida no se encuentran datos que sugieran la presencia de neoplasia endocrina múltiple (NEM) y no hay

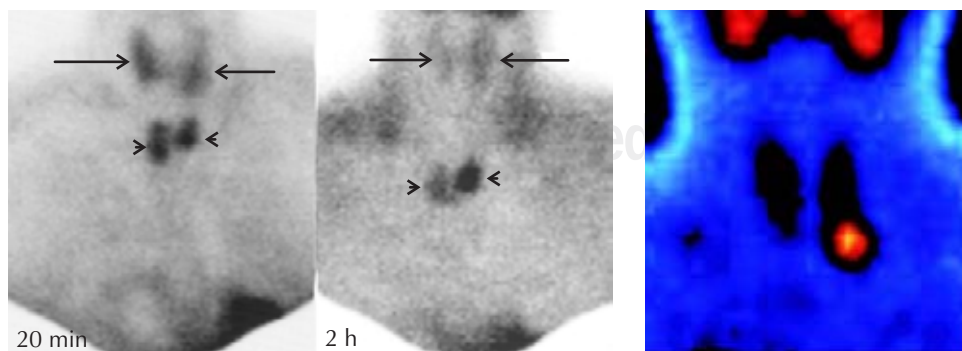


Figura 1. Gammagrama con MIBI-Tc 99. Zona de hipercaptación en glándula paratiroidea inferior izquierda.

además antecedentes familiares. El paciente fue enviado a cirugía para resección de paratiroides, y a nefrología para iniciar manejo para protección renal por la nefrocalcinosis. Se solicitan niveles séricos de cortisol, hormona adrenocorticotrópica, hormona de crecimiento y prolactina, y se envía a estudio a los padres, para descartar datos que sugieran asociación NEM.

Discusión

Un abordaje inicial razonable en todo caso de hipercalcemia, consiste en determinar inicialmente si la hipercalcemia es secundaria a una disfunción propia de la glándula paratiroidea o si ésta se presenta a pesar de una supresión adecuada de parathormona (PTH).

En el hiperparatiroidismo primario una alteración de la glándula paratiroidea lleva a una secreción inapropiada de PTH causando aumento en la reabsorción renal de calcio, fosfatúria, síntesis de 1-25(OH)2D, con incremento en la resorción ósea. Estas acciones de la PTH originan el cuadro clínico clásico de los pacientes con hiperparatiroidismo: hipercalcemia, hipofosfatemia, alteraciones en la densidad mineral ósea, más visibles en el hueso cortical e hipercalciuria.

El paciente presenta hiperparatiroidismo primario demostrado por niveles de PTH de 155 pg/mL francamente incrementada, con calciuria e hipercalcemia, teniendo además el antecedente de nefrolitiasis, lo que sugiere aumento en la reabsorción renal de calcio y presenta también franca disminución de la densidad mineral ósea.

El hiperparatiroidismo primario afecta predominantemente a adultos con una incidencia de 1 en 1,000, sin embargo, en los niños es una entidad muy rara en la edad pediátrica, con una incidencia de 2-5 en 100,000 incluyendo hiperparatiroidismo primario, secundario y terciario. Algunos estudios muestran discreto predominio de la enfermedad en mujeres. Lawson y Loh, han mostrado mayor ocurrencia en la adolescencia, lo que coincide con otros reportes en la literatura. La presencia de adenoma paratiroideo se observa en un 74 a 88% de los casos en adolescentes y es muy raro encontrarlo en menores de 10 años.²

Además de la baja frecuencia de esta entidad en los niños, es raro que los pediatras investiguen intencionadamente niveles de PTH cuando evalúan a niños con síntomas inespecíficos como poliuria, fatiga, hiporexia, pérdida de peso, dolor abdominal, náusea y vómito, lo que frecuentemente retrasa el diagnóstico, el cual en ocasiones se establece a partir de las complicaciones que la hipercalcemia origina en distintos órganos, como ocurrió en este paciente, en quien la primera medición de PTH se realizó posterior al descubrimiento de la litiasis renal, a pesar de que el paciente presentaba astenia, adinamia y pérdida de peso 2 meses antes.³

El hiperparatiroidismo primario puede ser causado por una hiperplasia glandular única (adenoma) y menos frecuentemente por hiperplasia multiglandular (hiperplasia, adenomas múltiples e hiperfunción policlonal), raramente su etiología se debe a un carcinoma paratiroideo (menos del 1% en adultos). Si bien en niños el hiperparatiroidismo generalmente se presenta de forma esporádica, y la primera causa es el adenoma paratiroideo, también puede presentarse como parte de los síndromes de neoplasia endocrina múltiple (NEM-I ó II), ya sea esporádicos o familiares.⁴ Allo y colaboradores en una serie de 53 pacientes, encontraron 35 mujeres alrededor de los 19 años de edad. El hiperparatiroidismo esporádico se encontró en 33 pacientes.⁵

El adenoma paratiroideo es un tumor benigno y constituye la causa más frecuente de hiperparatiroidismo en niños. Los adenomas paratiroides, tanto solitarios como asociados a síndromes multiglandulares son generalmente monoclonales u oligoclonales, ocasionados por mutaciones somáticas o germinales que condicionan un sobrecrecimiento de células primitivas paratiroides; sin embargo estas mutaciones se logran identificar en muy pocos tumores.⁶

Como en otros tumores se ha postulado que pueden originarse de la mutación de dos o más genes, muchos de estos genes son probablemente genes supresores, de tal forma que participan en la formación tumoral a través de una inactivación secuencial de ambas copias de genes.⁷

En algunos adenomas paratiroides se han encontrado mutaciones activadoras del gen de la ciclina D1 (CCND1), ocasionando una sobreexpresión de la proteína.⁸

No se han encontrado mutaciones en los genes que codifican al receptor sensible al calcio ni en el receptor de vitamina D en adenomas paratiroides, a pesar de su gran impacto en la inhibición de la función paratiroidea, si bien las células paratiroides en hiperparatiroidismo primario y secundario tienen menor sensibilidad a la inhibición mediada por calcio, se ha considerado que esto sea más bien una consecuencia y no una causa de la enfermedad.⁹

Aproximadamente en 20% de los pacientes con hiperfunción paratiroidea multiglandular el trastorno es hereditario. La neoplasia endocrina múltiple (NEM), tanto en su presentación familiar como no familiar constituye el 30 al 50% de los casos en el paciente pediátrico. En algunos estudios se reporta en un 10 a 50% en niños que presentan hipercalcemia, en contraste con el adenoma que tiene una baja incidencia de hipercalcemia familiar, sin embargo se recomienda realizar estudio genético a todos los pacientes con hipercalcemia y sus familiares incluso en ausencia de historia previa de enfermedad glandular.¹⁰

La neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM1) se constituye por la presencia de tumores enteropancreáticos (síndrome de Zollinger-Ellison), adenomas hipofisarios, insulinomas, entre otros, además de la presencia de hiperparatiroidismo, es causada por una mutación inactivante en la línea germinal de un gen supresor tumoral, el gen MEN1 (por sus siglas en inglés), que se hereda con un patrón autosómico dominante. Si bien mutaciones adquiridas o somáticas en la segunda copia del gen pueden favorecer proliferación celular con el riesgo de desarrollar tumores.^{9,11}

En la neoplasia endocrina múltiple tipo 2a (NEM 2a) además de encontrarse feocromocitoma y carcinoma medular de tiroides puede ocurrir hiperparatiroidismo primario, sin embargo éste se presenta alrededor de la séptima década de la vida.⁹

Existen otras formas de hipercalcemia no neoplásica en la edad pediátrica, como la hipercalcemia hipocalciúrica familiar, en la cual se presenta hipercalcemia que persiste a lo largo de toda la vida, con excreción urinaria de calcio normal. Su forma de herencia también es autosómica dominante. Es causado por una mutación germinal inactivante del gen del receptor sensible al calcio, por lo que las células paratiroides son insensibles a la inhibición mediada por niveles de calcio sérico, lo que ocurre también en el riñón, explicando esto la ausencia de hipercalcemia.¹² La presencia de litiasis renal en el paciente que se discute descarta la posibilidad de hipercalcemia hipocalciúrica familiar.

Los efectos de la excesiva secreción de PTH se observan predominantemente en el hueso, debido al incremento del recambio mineral óseo con la consiguiente pérdida de masa ósea, en el tracto gastrointestinal debido al aumento de la absorción intestinal de calcio, y en el riñón.

Kollars y colaboradores, en una serie de 52 pacientes pediátricos, reportaron síntomas en el 79% de ellos, siendo los síntomas más frecuentes: fatiga y letargo en un 35%, seguido de cefalea y nefrolitiasis en el 33%, náusea (29%), dolor abdominal (25%), vómito (23%), y polidipsia (21%). Los pacientes con NEM-1 fueron los que se presentaron más sintomáticos.

Mientras que en esta serie se pudo documentar un tiempo de 24 meses (Rango de 1-60 meses) desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico.¹³

En la serie de Kollars, 44% de los pacientes presentaron datos de daño en órganos periféricos; de los 11 niños en los que se encontró osteopenia, 5 tuvieron fracturas y el resto evidencia radiológica de osteopenia u osteólisis, como lo observamos en nuestro paciente, evidenciándose en las radiografías deshilachamiento de la cortical de huesos largos y franca osteopenia. Se ha reportado que las manifestaciones esqueléticas son más

frecuentes en los pacientes más jóvenes (15.3 vs 17.3 años $p = 0.02$).¹³

Los efectos del hiperparatiroidismo en los huesos de los niños son más frecuentes que en el adulto, en donde se observan sólo en un 10%. La enfermedad esquelética conocida como osteítis fibrosa quística caracterizada por reabsorción subperióstica de la falange distal. La desmineralización del hueso es la complicación más común del hiperparatiroidismo.⁹

La presencia de nefrocalcinosis asociada a adenoma paratiroideo ha sido reportada entre un 30% y un 70%.⁶ La urolitiasis en niños es menos común que en el adulto con una incidencia entre 0.7 a 1.6% en Japón,¹⁴ los niños con urolitiasis pueden presentar otras anomalías metabólicas: tales como cistinemia, oxalosis.⁸

Conclusión

Se trata de un adolescente masculino con un cuadro clásico de hiperparatiroidismo primario y lesiones en órganos blanco susceptibles a los efectos de la hipercalcemia, como nefrolitiasis y osteopenia. En este paciente se corroboró la presencia de adenoma en una de las glándulas paratiroides, siendo ésta la causa más frecuente de hiperparatiroidismo en la edad pediátrica. Además del tratamiento quirúrgico y del manejo oportuno para evitar la formación de más cálculos renales, en este niño y en su familia se debe realizar un seguimiento periódico ante la posibilidad de que se trate de un síndrome de neoplasia endocrina múltiple. Por otro lado, la búsqueda de mutaciones en genes tumorales supresores en las células tumorales será de gran utilidad para el seguimiento y prevención de complicaciones en el paciente y su familia.

Bibliografía

1. Rappaport D, Ziv Y, Rubin M, Humminer D, Dintsman M. Primary hyperparathyroidism in children. *J Pediatr Surg* 1986; 21: 395-397.
2. Lawson ML, Miller SF, Ellis G, Filler RM, Kooh SW. Primary hyperparathyroidism in a paediatric hospital. *OJM* 1996; 89: 921-932.
3. Makhdooni KR, Chalmers J, Campbell IW, Browning GG. Delayed diagnosis of juvenile primary hyperparathyroidism. *J R Coll Surg Edinb* 1996; 41: 351.
4. Mannix H Jr. Primary hyperparathyroidism in children. *Am J Surg* 1975; 129: 528-531.
5. Allo M, Thompson NW, Harness JK, Nishiyama RH. Primary hyperparathyroidism in children, adolescents and young adults. *World J Surg* 1982; 6: 771-776.
6. Tahara H, Smith AP, Gaz RD, Cryns VL, Arnold A. Genomic localization of novel candidate tumor suppressor gene loci

- in human parathyroid adenomas. *Cancer Res* 1996; 56: 599-605.
7. Farnebo F, Kytola S, The BT et al. Alternative genetic pathways in parathyroid tumorigenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3775-80.
 8. Motokura T, Bloom T, Kim HG et al. A novel cyclin encoded by a bc/1-linked candidate oncogene. *Nature* 1991; 350: 512-5.
 9. Marx SJ. Hyperparathyroidism and hypoparathyroidism disorders. *N Engl J Med* 2001; 344: 1863-75.
 10. Hsu SC, Levine MA. Primary hyperparathyroidism in children and adolescents: the Johns Hopkins Children's Center experience 1984-2001. *J Bone Miner Res* 2002; 17(Suppl 2): N44-N50.
 11. Heppner C, Kester MB, Agarwal SK et al. Somatic mutation of the MEN-1 gene in parathyroid tumours. *Nat Genet* 1997; 16: 375-8.
 12. Brown EM, Pollak M, Herbert SC. The extracellular calcium-sensing receptor: its role in health and disease. *Annu Rev Med* 1998; 49: 15-29.
 13. Kollars J, Zarroug AE, van Heerden J et al. Primary hyperparathyroidism in pediatric patients. *Pediatrics* 2005; 115: 974-980.
 14. Ohata Y, Yamamoto T, Kitai Y et al. A case of primary hyperparathyroidism in childhood found by a chance hematuria. *Clin Pediatr Endocrinol* 2007; 16: 11-16.

Correspondencia:

Dra. Leticia García Morales

Dr. Márquez Núm. 162, Col. Doctores,
México, D.F.

5228-9917-1190.

letygarcia17@yahoo