

Hiperplasia paratiroidea en un adolescente

Parathyroid hyperplasia in an adolescent

Dra. Sigrid Marichal Madrazo,^I MSc. Dr. Orlando Araujo Herrera,^I
MSc. Ernesto Gálvez Pérez,^{II} MSc. Eduardo Labrada Arjona,^I MSc. Vivian
Vialat Soto,^I Dra. Julieta Sáenz García^{III}

^IHospital Pediátrico Docente Centro Habana. La Habana, Cuba.

^{II}Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

^{III}Hospital Pediátrico "José Luis Miranda". Villa Clara, Cuba.

RESUMEN

El hiperparatiroidismo primario esporádico es una de las causas de hipercalcemia en la edad pediátrica. Constituye una entidad muy poco frecuente, más aún si es debido a hiperplasia paratiroidea. Se presenta el caso de un adolescente con historia de litiasis renal, hipercalcemia asociada a cifras elevadas de la hormona paratiroidea, e imágenes sugestivas de adenoma en paratiroide inferior izquierda por gammagrafía con sestamibi marcado con tecnecio-99m. Se realizó exéresis quirúrgica de la glándula afectada. El examen anatómico-patológico de la pieza arrojó hiperplasia paratiroidea. La presentación de este caso contribuye al reconocimiento del hiperparatiroidismo primario, entre las posibilidades diagnósticas al evaluar un paciente pediátrico con hipercalcemia.

Palabras clave: hiperparatiroidismo primario, hiperplasia paratiroidea, hipercalcemia, litiasis renal.

ABSTRACT

Sporadic primary hyperparathyroidism is one of the causes of hypercalcemia in pediatric ages. A very uncommon condition, it is even less frequent when caused by parathyroid hyperplasia. A presentation is provided of the case of an adolescent with a history of renal lithiasis, hypercalcemia associated to high parathyroid hormone values, and imaging suggestive of lower left parathyroid adenoma by

gammagraphy with sestamibi marked with technetium-99m. Surgical exeresis of the affected gland was performed. Anatomopathological examination of the piece revealed the presence of parathyroid hyperplasia. This case presentation contributes to the recognition of primary hyperparathyroidism as one of the diagnostic possibilities when evaluating a pediatric patient with hypercalcemia.

Key words: primary hyperparathyroidism, parathyroid hyperplasia, hypercalcemia, renal lithiasis.

INTRODUCCIÓN

El hiperparatiroidismo primario (HPTP) es un trastorno caracterizado por el incremento de la secreción de la hormona paratiroidea (PTH), y como consecuencia, la elevación de los niveles plasmáticos de calcio. Aunque constituye una causa frecuente de hipercalcemia en la adultez, con una incidencia estimada de 1:1 000, en la edad pediátrica representa solo el 1 % de los casos de hipercalcemia, y afecta a 0,02-0,05:1 000 individuos.¹⁻³

A diferencia del adulto, la mayoría de los niños y adolescentes con HPTP suelen presentar al diagnóstico manifestaciones clínicas severas y exhibir signos de daño en órganos diana. Esto parece ser resultado de una gran heterogeneidad en el cuadro clínico, caracterizado por manifestaciones inespecíficas que dificultan y retrasan el diagnóstico, sumado a la infrecuente indicación de exámenes de calcio sanguíneo en la práctica pediátrica.^{1,4}

Se establece el diagnóstico de HPTP en el contexto de una hipercalcemia asociada a cifras elevadas de PTH e hipofosfatemia concomitante. Sin embargo, existen algunos reportes de casos de HPTP por adenoma paratiroideo confirmados quirúrgicamente, con cifras normales, e incluso inapropiadamente bajas, de PTH, lo que puede hacer aún más difícil el diagnóstico de esta entidad.^{2,5,6}

Este reporte presenta un caso de HPTP diagnosticado tardíamente en el servicio de Endocrinología del Hospital Pediátrico Docente Centro Habana, precisamente por ofrecer dificultades para su reconocimiento y diagnóstico, entre ellas, cifras bajas de PTH, en presencia de manifestaciones clínicas severas e hipercalcemia demostrada.

PRESENTACIÓN DEL CASO

- Adolescente masculino, blanco, de 13 años de edad, procedente de Villa Clara, Cuba, remitido para estudio al servicio de Nefrología del Hospital Pediátrico Centro Habana, por cuadros reiterados de cólico nefrítico desde hacía 2 años.

- Antecedentes prenatales: gestación fisiológica, a término.

- Antecedentes perinatales: parto eutócico, peso de 3 650 g, talla de 50 cm, circunferencia cefálica (CC) de 34 cm, conteo de Apgar 9/9.
- Antecedentes posnatales: rinitis alérgica, litiasis renal con cuadros recurrentes de cólicos nefríticos de 2 años de evolución, y ureterocistostomía izquierda hace 7 meses.
- No se recogen antecedentes patológicos familiares.

El interrogatorio arrojó astenia, dolores óseos y articulares —más acentuados en miembros inferiores— náuseas y vómitos asociados a dolor abdominal frecuente, orinas abundantes y frecuentes que interrumpen el sueño nocturno, abundante ingesta de líquidos, anorexia y pérdida de peso ligera.

El examen físico señala peso de 39 kg, talla de 162 cm, peso ideal 51 kg, evaluación del peso para la talla < 3 percentil, peso para la edad 50-75 percentil, talla para la edad 90-97 percentil, palidez cutáneo-mucosa, cicatriz por herida quirúrgica (ureterocistostomía izquierda). No se encontraron alteraciones osteomioarticulares al examen físico.

Estudios bioquímicos: hemograma y estudios hemoquímicos (hemoglobina 106 g/L, anemia ligera); y la eritrosedimentación, la glucemia en ayunas, el colesterol total y los triglicéridos, la creatinina, la urea y el ácido úrico, las transaminasas, la gammaglutamiltransferasa, la fosfatasa alcalina e ionograma, dentro de parámetros normales. El calcio iónico plasmático estuvo elevado (3,6 mmol/L) (valor de referencia: 1,15-1,4 mmol/L). El fósforo plasmático estuvo disminuido (0,60 mmol/L) (valor de referencia: 1,0-2,1 mmol/L).

Estudios en orina: aumento severo de la excreción de calcio, aumento del índice calcio/creatinina, pH alcalino, aumento del producto de actividad de fosfato de calcio, e índice de riesgo de cristalización de oxalato elevado.

Estudios hormonales: ante la sospecha diagnóstica de un HPTP se realiza inicialmente una prueba de supresión de la calcemia con hidrocortisona endovenosa. Se obtiene reducción de los niveles de calcio plasmático (total e iónico) sin alcanzar valores normales. Se realiza coordinación para indicar PTH, la cual se encuentra en la primera muestra en 11,4 pg/mL, disminuida según los valores de referencia (15-65 pg/mL). Ante la persistencia del cuadro y la respuesta a la prueba de inhibición de la calcemia con esteroides, así como de las cifras elevadas de calcio plasmático, se decide repetir PTH, la cual mostró cifras francamente elevadas de 272,8 pg/mL.

Estudios imagenológicos:

- Survey óseo: normal.
- Ultrasonografía abdominal y renal: aumento de ecogenicidad de ambos riñones, dilatación ureteropielica bilateral y múltiples imágenes litiásicas.
- Ultrasonografía de cuello (alta resolución): tiroides normal, imagen muy vascularizada, con aspecto de adenomegalia de 20 x 6 mm, inmediatamente por debajo del polo inferior del lóbulo izquierdo tiroideo, y por delante del esófago.

- Gammagrafía de paratiroides con sestamibi marcado con tecnecio-99m (SMIBI-Tc 99): imagen sugestiva de adenoma/HPTP inferior izquierda (Fig. 1).

Se discute el caso en colectivo y se decide valoración por el servicio de Cirugía.

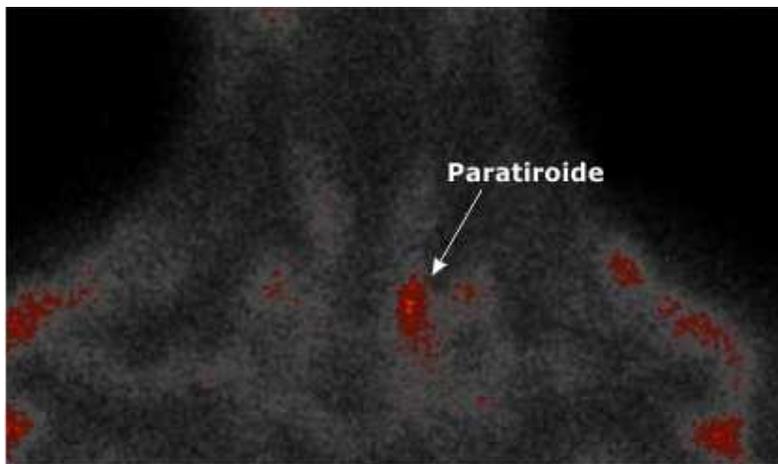


Fig. 1. Gammagrafía que muestra la captación de sestamibi marcado con tecnecio-99m: imagen correspondiente con adenoma/hiperplasia de paratiroides inferior izquierda.

Terapéutica

Se realizó tratamiento quirúrgico, con exposición de la glándula tiroides y las paratiroides, y se encuentra una glándula paratiroides inferior izquierda hiperémica y aumentada de volumen, con normalidad del resto de las paratiroides, por lo que se decide su exéresis (Fig. 2).

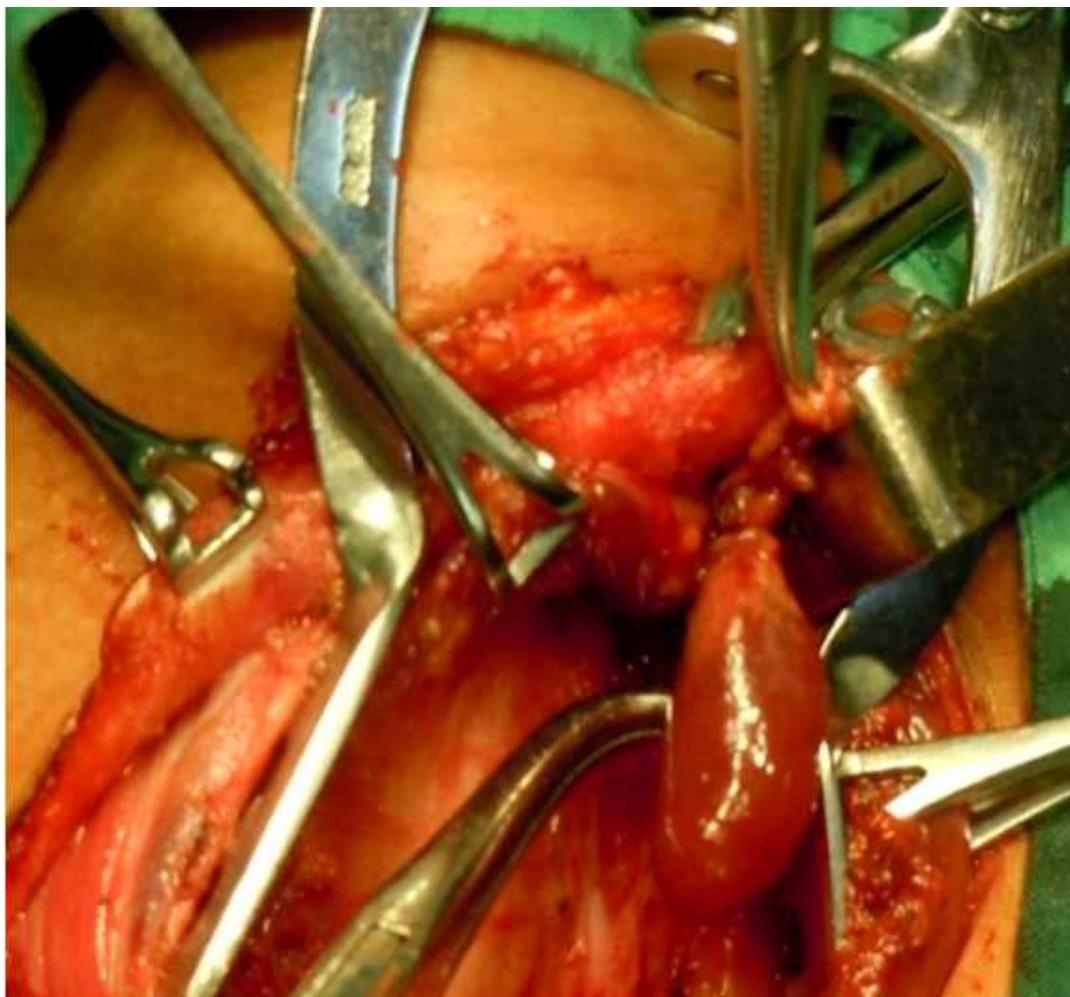


Fig. 2. Exéresis de paratiroides inferior izquierda. Aspecto macroscópico que muestra hiperemia y aumento de volumen correspondientes con hiperplasia de la glándula.

Resultados anatomopatológicos

Estos se exponen en las [figuras 3](#) y [4](#).⁷

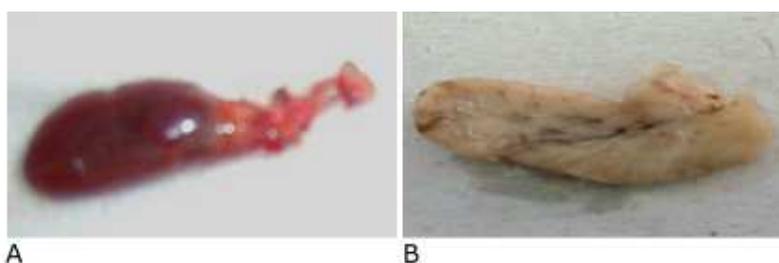


Fig. 3 A y B. Pieza que corresponde con glándula paratiroides. A: Paratiroides extraída con aspecto hiperplásico. B: Paratiroides normal (tomado de Junqueira L, Carneiro J. Histología básica. 4ta. ed. Barcelona: Masson, S.A.; 1996. p. 395).

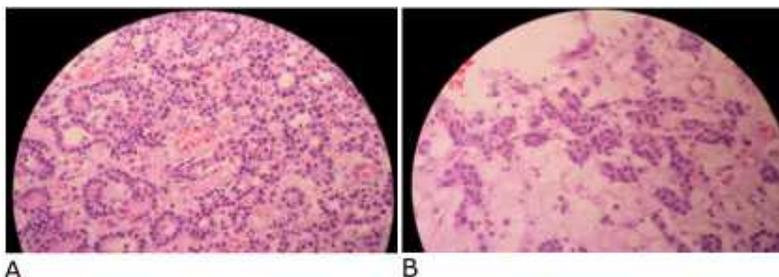


Fig. 4 A y B. Microscopía simple que corresponde con tejido paratiroideo. A: Paratiroides extraída con aspecto hiperplásico. Obsérvese el aumento de la celularidad respecto a la pieza B. B: Paratiroides normal (tomado de Junqueira L, Carneiro J. Histología básica. 4ta. ed. Barcelona: Masson, S.A.; 1996. p. 395).

DISCUSIÓN

El HPTP constituye un raro diagnóstico en la edad pediátrica, y suele afectar con mayor frecuencia a varones por encima de los 10 años de edad.⁴ Sin embargo, la mayoría de los reportes enuncian una incidencia superior en niñas que en varones, con proporciones 3:2.^{3,8,9} Se ha reportado en pacientes con rango de edad entre 3 y 19 años, y una edad promedio de 12,8 años al diagnóstico.^{3,9}

La forma más común de HPTP en niños y adolescentes es la esporádica, causada principalmente por un adenoma paratiroideo solitario (80 %); con menos frecuencia se presenta la hiperplasia (20 %), y rara vez la causa es un carcinoma paratiroideo.^{1-4,10} Puede, además, formar parte de un desorden genético con herencia autosómica dominante, caracterizado por una hiperplasia multiglandular conocida con las siglas MEN (neoplasia endocrina múltiple). El HPTP es con frecuencia (57 %) una de las manifestaciones iniciales más comunes del MEN tipo I; menos frecuentemente se manifiesta como parte de un MEN tipo II.^{3,8}

La presentación clínica en la infancia es muy variable, por lo que el diagnóstico se dificulta y con frecuencia se hace tardío. Sin embargo, la mayoría de los pacientes (79 %) presentan síntomas, y con frecuencia (44 %) muestran daño en órgano diana en el momento del diagnóstico.^{4,8} La forma de presentación más frecuente en la infancia está caracterizada por síntomas no específicos, como la astenia, la cefalea, las náuseas, el dolor abdominal, los vómitos, la pérdida de peso, la anorexia, la poliuria, la polidipsia, el dolor articular y óseo, la irritabilidad, el insomnio, la depresión y la disminución del rendimiento escolar, entre otros. La nefrolitiasis (33-54 %), la nefrocalcinosis (8-70 %) y la rarefacción ósea (27-34 %), son manifestaciones frecuentemente observadas al diagnóstico. Con menor frecuencia, la pancreatitis, también expresión de daño en órgano diana, se reporta en el 3 al 7 % de los pacientes al diagnóstico.^{1-6,11}

En el caso que se reporta las manifestaciones más notables fueron las nefrolitiásicas, las cuales comenzaron 2 años antes del diagnóstico de HPTP, e incluso, suscitaron el tratamiento quirúrgico en una oportunidad. Sin embargo, al ingreso en nuestro servicio, se encontraban en el paciente varias de las manifestaciones generales que hacen sospechar el diagnóstico de HPTP en la infancia. Estas manifestaciones inespecíficas eran referidas por el adolescente y su

madre desde aproximadamente un mes antes del primer cuadro litiásico, haciéndose cada vez más intensas; sin embargo, probablemente su inespecificidad hizo que fueran subvaloradas por parte del personal médico, respaldados por varios intentos de exámenes hematológicos generales que resultaban negativos.

Las dificultades para establecer el diagnóstico temprano del HPTP en la infancia son tratadas en la mayoría de los reportes sobre el tema, fundamentadas en la baja incidencia de esta entidad en niños y adolescentes, y la inespecificidad del cuadro clínico. Influye además la no determinación rutinaria de los niveles de calcio plasmático en infantes aparentemente sanos, así como la exclusión de la calcemia en la evaluación de pacientes pediátricos con cuadros de larga evolución, y/o cuadros agudos poco frecuentes e inespecíficos.^{1,3,11-14}

La hipertensión arterial, aunque puede estar presente, es una manifestación rara del HPTP en la infancia. Se ha reportado en menos del 14 % de los casos, y generalmente asociada a la afectación nefrourológica.^{3,4,12} Nuestro paciente no presentó cifras elevadas de tensión arterial, a pesar de tener importantes manifestaciones de enfermedad litiásica.

La osteítis fibrosa quística, clásica expresión de daño óseo en el HPTP, es rara, incluso en adultos, en quienes se ha reportado en menos de 10 % de los casos.^{1,15} Sin embargo, otras alteraciones esqueléticas, como la osteopenia, la osteoporosis y la resorción subperióstica, son con frecuencia encontradas en pacientes pediátricos (16-63 %), resultado del largo período de evolución y el diagnóstico tardío que caracterizan al HPTP en este grupo de edad.^{3,4,12} Otros autores reportaron en un grupo de 15 niños y adolescentes la presencia de dolor óseo (83 %), fracturas patológicas (60 %), e incluso, signos a la palpación de osteítis fibrosa quística (33,3 %), resultado posiblemente de las desfavorables condiciones geográficas y socioeconómicas de los individuos estudiados.¹⁶ Las alteraciones óseas fueron las manifestaciones más relevantes en los pacientes analizados en otros estudios,^{15,17} en los que no se encontraron diferencias significativas clínicas ni de laboratorio entre niños-adolescentes y adultos, a excepción de la insuficiencia renal reportada solo en adultos. Sin embargo, se encontró un tiempo de evolución menor en el grupo de infantes (12 meses como promedio) respecto al de los adultos (32 meses), por lo que se concluyó una mayor y más temprana repercusión esquelética del HPTP entre niños y adolescentes, atendiendo al tiempo de evolución de la enfermedad, en comparación con los adultos.

Nuestro paciente presentaba dolor óseo y articular generalizado, con predominio en los miembros inferiores, sin signos radiológicos típicos. No se descarta, sin embargo, que presentara alteraciones de la densidad mineral ósea, de haber sido posible la realización de una densitometría.

En el curso del HPTP se han descrito más raramente deformidades torácicas que predisponen a neumonía recurrente,¹⁸ así como anomalías cardíacas que pueden ocasionar problemas circulatorios, e incluso, la muerte en pacientes pediátricos con altos niveles de PTH.¹⁹ Ninguna de estas alteraciones se encontró en el paciente que se presenta.

La sospecha clínica de HPTP se confirma con valores elevados de calcio plasmático asociados a hipofosfatemia, y cifras típicamente elevadas de PTH. Es importante, no obstante, señalar que escasos reportes en adultos han estimado una incidencia del 5-33 % de casos con hipercalcemia, en quienes se confirma quirúrgicamente un adenoma paratiroideo, y tenían cifras normales de PTH.^{5,20} Recientemente, se ha reportado el primer caso pediátrico de una adolescente con hipercalcemia severa secundaria a un adenoma paratiroideo, con cifras bajas de PTH determinada por los

ensayos inmuno-radiométricos de PTH intacta (*immuliteintact PTH assay*), mientras la PTH resultó francamente elevada mediante un ensayo intraoperatorio turbo PTH (*turbo PTH assay*). Este hallazgo sugiere que pueden existir moléculas de PTH secretadas por adenomas paratiroides, no detectables con los ensayos inmuno-radiométricos comunes de PTH intacta, por lo que habría que tener cuidado al evaluar valores de PTH normales, o incluso, inapropiadamente bajos, en pacientes con alta sospecha clínica de HPTP e hipercalcemia demostrada.²

El paciente que se presenta tuvo cifras bajas de PTH en la primera determinación, y una tendencia a la disminución de la calcemia tras administración de hidrocortisona endovenosa. Si bien los niveles de calcio plasmático no alcanzaron la normalidad, indudablemente estos resultados no concuerdan con la respuesta esperada en el curso de un HPTP. Posteriormente, se detectaron cifras elevadas de PTH, que confirmaron el HPTP en este adolescente.

Un reciente artículo²¹ comparó *in vitro* la dinámica de la secreción de PTH regulada por calcio en adenomas, frente a hiperplasia de paratiroides. Este estudio concluyó que, *in vitro*, las glándulas paratiroides hiperplásicas disminuyen la secreción de PTH con mayor sensibilidad tras el aumento del calcio extracelular que los adenomas. En condiciones de hipercalcemia, las glándulas hiperplásicas son capaces de responder con la disminución, e incluso, la inhibición de la secreción de PTH, ante cifras menores de calcio extracelular en comparación con los adenomas, en quienes se requieren concentraciones muy superiores de calcio para provocar una mínima disminución en la secreción de PTH. En el paciente que se presenta se demostró anatomopatológicamente una hiperplasia de la paratiroides inferior izquierda, hallazgo que podría explicar las cifras disminuidas de PTH en la primera determinación. La progresión de la hiperplasia, con la elevación paulatina de la secreción de PTH, probablemente predominó sobre ese efecto, lo que seguramente influyó en las cifras de PTH típicamente altas de la segunda determinación.

La visualización de alteraciones a nivel paratiroideo con el ultrasonido de alta resolución, y con mayor eficacia mediante la realización de SMIBI-Tc 99, ayudó a confirmar el diagnóstico de HPTP. Aunque varios medios imagenológicos pudieran resultar de utilidad diagnóstica en el estudio del HPTP, la SMIBI-Tc 99 constituye en nuestros días el medio de elección, por su sencillez y efectividad para localizar masas paratiroides.²² Permite, además, la exploración intraoperatoria de las paratiroides, lo que ha dado paso a la implementación de procedimientos quirúrgicos basados en métodos de invasión mínima, que mejoran la evolución y acortan la estadía hospitalaria del paciente tras el tratamiento.^{7,23,24}

En este caso se realizó la cirugía convencional. A pesar de esta elección, el adolescente tuvo una excelente recuperación, y no requirió tras la cirugía de suplementos de calcio oral. Egresó a la semana de intervenido sin complicaciones y con normalización de los parámetros clínicos y bioquímicos. Tras 2 años de tratamiento definitivo, se encuentra asintomático y sin evidencias de HPTP.

CONSIDERACIONES FINALES

El HPTP es una entidad rara en la práctica pediátrica, y su diagnóstico puede ser realmente difícil por la variabilidad e inespecificidad de las manifestaciones clínicas más frecuentes en el niño. Generalmente el diagnóstico en Pediatría se retrasa, y condiciona el daño en órganos diana. La inclusión del HPTP en el diagnóstico diferencial y la indicación de calcio plasmático debe considerarse cuando se evalúen niños-adolescentes con cuadros caracterizados por síntomas inespecíficos, de largo

tiempo de evolución y dificultad diagnóstica. Los especialistas dedicados a la atención pediátrica deben ser enfáticos con la sospecha diagnóstica, incluso, cuando las cifras de PTH no sean concluyentes. Sirva este reporte de caso para tener en cuenta el reconocimiento del HPTP como entidad compleja en la práctica clínica pediátrica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Walczyk A, Szalecki M, Kowalska A. Primary hyperparathyroidism: a rare endocrinopathy in children. Two case reports. *Pol J Endocrinol.* 2011;62(4):346-50.
2. Benaderet AD, Burton BM, Clifton-Bligh R, Ashraf AP. Primary Hyperparathyroidism with Low Intact PTH Levels in a 14-Year-Old Girl. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(8):2325-9.
3. Kollars J, Zarroug AE, van Heerden J, Lteif A, Stavlo P, Suarez L, et al. Primary hyperparathyroidism in pediatric patients. *Pediatrics.* 2005;115:974-80.
4. Mallet E; Working Group on Calcium Metabolism. Primary hyperparathyroidism in neonates and childhood. The French experience (1984-2004). *Horm Res.* 2008;3:180-8.
5. Bhadada SK, Cardenas M, Bhansali A, Mittal BR, Behera A, Chanukya GV, et al. Very low or undetectable intact parathyroid hormone levels in patients with surgically verified parathyroid adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;69:382-5.
6. Gurrado A, Marzullo A, Lissidini G, Lippolis A, Rubini D, Lastilla G, et al. Substernaloxyphil parathyroid adenoma producing PTHrP with hypercalcemia and normal PTH level. *World J Surg Oncol.* 2008;6:24.
7. Junqueira L, Carneiro J. *Histología básica.* 4ta. ed. Barcelona: Masson, S.A.; 1996. p. 395.
8. Lietman SL, Germain-Lee EL, Levine MA. Hypercalcemia in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr.* 2010;22(4):508-15.
9. Hsu SC, Levine MA. Primary hyperparathyroidism in children and adolescents: the Johns Hopkins Children's Center experience 1984-2001. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2002;17(2):44-50.
10. Kim YS. Parathyroid carcinoma with lung metastasis in a thirteen-year-old girl. *J Korean Surg Soc.* 2012;82(6):385-8.
11. Dhamija B, Kombogiorgas D, Hussain I, Solanki GA. Posterior Fossa Arachnoid Cyst Masking a Delayed Diagnosis of Hyperparathyroidism in a Child. *Case Reports in Endocrinology.* 2012; 2012;93:1371.
12. Lawson ML, Miller SF, Ellis G. Primary hyperparathyroidism in a paediatric hospital. *QJM.* 1996;12:921-32.
13. Szmit-Domagalska J, Petriczko E, Chrupek M. Primary hyperparathyroidism in a 15 year-old boy. *Endocrinol Ped.* 2009;4:87-94.

14. Kołtątaj W, Szewczyk L. Primary hyperparathyroidism in a 15 year-old boy resembling a chronic gastrointestinal disease. *Endocrinol Ped.* 2008;1:81-5.
15. Gopal RA, Acharya SV, Bandgar T, Menon PS, Dalvi AN, Shah NS. Clinical profile of primary hyperparathyroidism from western India: A single center experience. *J Postgrad Med.* 2010;56:79-84.
16. George J, Acharya SV, Bandgar TR. Primary hyperparathyroidism in children and adolescents. *Indian J Pediatr.* 2010;2:175-8.
17. George J, Acharya S, Ganesh HK, Bandgar TR, Menon PS, Shah N. Primary hyperparathyroidism in children and adolescents. *Indian J Pediatr.* 2010;77:175-8.
18. Damiani D, Aguiar CH, Bueno BS. Primary hyperparathyroidism in children: patient report and review of the literature. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.* 1998;11:83-6.
19. Stefenelli T, Abela C, Frank H. Cardiac abnormalities in patients with primary hyperparathyroidism: implications for follow-up. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1997;82(1):106-12.
20. Mischis-Troussard C, Goudet P, Verges B, Cougard P, Tavernier C, Maillefert JF. Primary hyperparathyroidism with normal serum intact parathyroid hormone levels. *QJM.* 2000;93:365-7.
21. Durán CE, Torregrosa JV, Canalejo A. Dinámica *in vitro* de la secreción de hormona paratiroidea regulada por calcio y efecto sobre el ciclo celular: adenoma frente a hiperplasia paratiroidea. *Nefrología.* 2010;30(4):413-9.
22. Reiners C, Farahati J, Lassmann M. *In vivo* Diagnostic Methods of Imaging and Testing of Endocrine Function with Radionuclides. En: Ranke MB, Mullis PE, eds. *Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents.* 4ta. ed. Basel: S. Karger AG; 2011. p. 68-84.
23. Cervantes J, Rojas G, Manzano F. Hiperparatiroidismo primario. Experiencia inicial con cirugía de mínima invasión. *Cir Ciruj.* 2002;70:150-6.
24. Howe JR. Minimally invasive parathyroid surgery. *Surg Clin North Am.* 2000;80(5):1399-426.

Recibido: 11 de noviembre de 2014.

Aprobado: 18 de febrero de 2015.

Sigrid Marichal Madrazo. Hospital Pediátrico Centro Habana. Calle Benjumeda y Morales, municipio Cerro. La Habana, Cuba. Correo electrónico: sigrid.marichal@infomed.sld.cu