



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO EN NIÑOS Y  
ADOLESCENTES EN EL INSTITUTO NACIONAL DE  
PEDIATRÍA 1980-2013**

## TESIS

Para obtener título de especialista en:

ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA

Presenta

Dra. Laura Cristina Orta Castellón

Tutor:

Dr. Raúl Calzada León



México D.F.

Marzo 2015



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. CARLOS ROBLES VALDES  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



DR. RAUL CALZADA LEON  
TUTOR DE TESIS

INVESTIGADORES ASOCIADOS

DRA. NELLY F. ALTAMIRANO BUSTAMANTE

DR. RODOLFO RODRIGUEZ JURADO

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES EN EL  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA 1980-2013

## **RESUMEN ESTRUCTURADO**

### **Introducción**

El presente estudio trata de dar a conocer la experiencia institucional del hiperparatiroidismo primario en la infancia y adolescencia, la cual es una enfermedad rara que se presenta con mayor frecuencia en edad adulta, en niños los síntomas suelen ser inespecíficos, por lo que el diagnóstico suele demorar y con esto causar daños a órganos diana. Su diagnóstico requiere de una PTH (paratohormona) elevada en suero, así como de un calcio sérico elevado. Los estudios de localización más utilizados son el ultrasonido y Gamagrama con sestamibi, sin embargo pueden utilizarse otros como tomografía e imagen por resonancia magnética, el único tratamiento curativo es la cirugía y la etiología más frecuentemente encontrada en niños es un adenoma paratiroideo.

### **Justificación**

El Hiperparatiroidismo primario en niños y adolescentes es una entidad poco frecuente en este grupo de población, la cual presenta cuadro clínico que puede dejar lesiones en órganos diana dependiendo del tiempo en el que se realiza el diagnóstico, por lo que es importante conocer la experiencia hasta en este momento en instituciones de tercer nivel.

### **Métodos**

Este será un estudio descriptivo, retrospectivo, retrolectivo en donde por medio de la revisión de expedientes clínicos de 1980 al 2013, se analizarán los casos reportados como hiperparatiroidismo primario, ya sea por adenoma, hiperplasia o carcinoma de paratiroides, se realizará un análisis de las diferentes variables.

### **Objetivos**

Conocer la experiencia del Instituto Nacional de Pediatría, en el diagnóstico y manejo del Hiperparatiroidismo primario, así como darlo a conocer posteriormente en una revista internacional.

### **Resultados**

Se identificaron 4 pacientes con diagnóstico de hiperparatiroidismo primario, pacientes 50% género femenino y 50% género masculino, la edad media fue de 11 años. Síntomas al ingreso fueron Poliuria (0%) Polidipsia (0%) Pérdida de peso (75%) Masas cervical (25%), dolor óseo (50%) falla renal (0%), dolor abdominal (25%), lesiones en mandíbula (25%), debilidad muscular (75%) vomito (75%) astenia y adinamia (75%). El tiempo medio en hacer el diagnóstico fue de 11.5 meses. El calcio sérico al ingreso tuvo una media de 16.75mg/dl. La PTH (hormona

paratiroidea) al diagnóstico tuvo una media de 1407pg/ml. El diagnóstico histopatológico se reportó como carcinoma de paratiroides en el 25% de los casos, adenoma paratiroideo 50%, hiperplasia de paratiroides 0%, y sin alteraciones 25%.

### **Conclusiones**

El hiperparatiroidismo es un diagnóstico raro en la infancia, el cual a diferencia que en el adulto no hay una diferencia de presentación en cuanto a género, los síntomas de presentación suelen ser inespecíficos, el diagnóstico suele demorar y suelen presentarse daño a órganos diana, la cirugía de elección en niños es la exploración bilateral, sin embargo con estudios de localización, PTH intraoperatoria puede considerarse la cirugía mínima invasiva

## MARCO TEÓRICO

La hormona paratiroidea (PTH) es el regulador de la homeostasis del calcio en el cuerpo humano(1;2).

### HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

Se caracteriza por una elevación en los niveles séricos de calcio asociados a una elevación de la PTH sérica(3).

Hay hipersecreción de PTH causando aumento en la reabsorción renal de calcio, fosfaturia, síntesis de 1-25(OH)<sub>2</sub>D, con incremento en la resorción ósea(4;5). La prevalencia es del 0.2 al 0.5% de la población(3;6;7). Predominantemente afecta adultos con una incidencia de 1/1000(8) y es muy raro en niños con una incidencia 2-5/100 000(1;6;9-11). En adultos afecta más al género femenino(12) en niños no hay predilección de género(10). La edad promedio de diagnóstico es de 55 años(3).

### ETIOLOGIA

En el 80-90 % de los casos encontramos adenoma único, en el 10% hiperplasia de paratiroides(10) , en el 2.4-15% adenomas múltiples, y en menos del 1% carcinoma paratiroideo(1). En el 15% de pacientes con hiperparatiroidismo primario puede estar asociado con algún síndrome genético como la neoplasia endocrina múltiple, el síndrome de tumor mandibular o la hipercalcemia hipocalciúrica familiar(1;3;4;10;12).

La hiperplasia múltiglandular resulta de mutaciones germinales en los genes MENIN, RET, y CDKN1B. Los adenomas de paratiroides únicos son neoplasias monoclonales, asociados con mutaciones somáticas en MENIN o PRAD 1 en algunos pacientes

Los Adenomas de paratiroides no asociados con mutaciones somáticas en HPRT2(CDC73) tienen predisposición a carcinoma de paratiroides(10).

Neoplasia Endocrina Múltiple (NEM1): Es un síndrome raro, tiene una prevalencia de 2-3 por cada 100 000(12). Consiste en la coexistencia de hiperplasia de células paratiroides, tumores enteropancreáticos o insulinomas (ocurren en 60-70%(10)), adenomas hipofisarios(ocurren en 15-42%(10)), entre otros(4;5). Presentan hiperparatiroidismo primario en el 90-95%(5;10;12) de los casos se presenta en edades tempranas con una enfermedad más grave que aquellos con enfermedad esporádica(3;13;14;14). Aproximadamente 30% de los tumores son malignos y tienen metástasis al momento del diagnóstico(10), presentan una recurrencia del 50% a los 10 años posterior a la cirugía(5). La transmisión del NEM 1 es autosómico dominante(12) y el cromosoma original involucrado en la delección del alelo en el brazo largo del cromosoma 11(11q13). Para que



sea considerado familiar tiene que estar presente en el caso índice y que uno o más familiares de primer grado tenga al menos uno de los tres tumores mencionados.(5)

Neoplasia Endocrina Múltiple 2A (NEM 2A): El hiperparatiroidismo primario se presenta en el 20 a 30% de los pacientes y generalmente después de la tercera década de la vida. Los tumores característicos de este síndrome son el carcinoma medular de tiroides (95% de los casos) feocromocitoma (el 50%) y de paratiroides (en el 30%)(5)Estos pacientes presentan trastorno autosómico dominante con mutaciones en el RET proto-oncogen (1;5)

Hiperparatiroidismo neonatal severo: Es una enfermedad rara y potencialmente letal(2) transmitida por herencia autosómica recesiva por mutación inactivadora en el gen del sensor del receptor del calcio localizada en el cromosoma 3p13.3(10). De manera que en ausencia de la función del sensor del receptor de calcio hay hiperplasia de la glándula con incremento en la secreción de hormona paratiroidea (PTH), asociada con disminución de la excreción renal de calcio y por ende, de hipercalcemia(10) Aparece en los primeros días de vida con concentraciones de calcio séricos mayores a 20mg/dl acompañada de desmineralización, deformidad, así como fracturas óseas(2), retardo del crecimiento, dificultad respiratoria, hipotonía, hepatoesplenomegalia y anemia(2). El diagnóstico se basa en PTH alta, hipocalciuria relativa e hipercalcemia(10). La historia familiar con hipercalcemia temprana confirma el diagnóstico (10).

Síndrome de tumor mandibular: Se presenta en la adolescencia con hipercalcemia por adenoma paratiroideo que suelen ser múltiples y asincrónicos. Además del hiperparatiroidismo primario presentan fibromas óseos, lesiones del maxilar o mandíbula (10) y en ocasiones puede desarrollar otras manifestaciones como tumores y quistes renales así como tumores uterinos(1;10;12). Las lesiones óseas aparecen como regiones quísticas en las radiografías. Hay un aumento en la frecuencia de carcinoma de paratiroides (15-20%)(5)La alteración es por mutaciones germinales en CDC73 (HRPT2)(cromosoma 1q24)(3) y se transmite de manera autosómica dominante(1;5;12).

Hipercalcemia hipocalciurica familiar (HHF). Se caracteriza por hipercalcemia e hipocalciuria relativa. El grado de hipercalcemia e hipofosfatemia son leves y de magnitud similar, acompañadas de hipermagnesemia y de PTH normal en el 90-95% de los casos(10) La fracción de excreción de calcio es menor del 1% y la excreción urinaria de calcio es menor a 100mg/24 hrs. Los pacientes pueden presentar fatiga fácil y debilidad muscular leve(10) Es una enfermedad autosómica dominante causada por mutación germinal inactivante del gen del receptor sensor de calcio localizado en el cromosoma 3q(2), por lo que las células paratiroideas son insensibles a la inhibición mediada por niveles de calcio sérico(2;4). En estos pacientes no se indica tratamiento debido a que es una condición benigna sin complicaciones progresivas. (3)

Carcinoma Paratiroideo: Es una causa rara de hiperparatiroidismo primario, se presenta en el 0.5 al 1%(15-18). La prevalencia es igual para hombres y mujeres(3;17). Algunos pacientes tienen

mutación en el gen HRPT2(10;16;19). El diagnóstico se sospecha en pacientes con hiperparatiroidismo primario, con hipercalcemia grave, niveles extremadamente altos de paratohormona o una masa palpable en el cuello (30-76%de los casos) osteítis fibrosa quística(16;17;17;19). El tumor tiene una alta probabilidad de recurrencia local(15) y potencialmente puede causar metástasis a ganglios linfáticos regionales y a sitios distantes. El carcinoma de paratiroides es una masa bien definida con densas adherencias a los tejidos blandos adyacentes, a la glándula tiroides o al tejido peri-esofágico. El tamaño es variable, desde 1.5 a 6cm. Se caracteriza por la presencia de bandas fibrosas gruesas en un 90% de los casos con, actividad mitótica (más de una mitosis en 10 campos) en el 80%, de los pacientes acompañado de invasión capsular e invasión vascular. Presentan patrón de crecimiento trabecular, en rosetas de maíz o sábanas. Las células tumorales son mayores comparadas con las células principales normales. Los núcleos son pálidos con nucléolos redondos u ovoides. El citoplasma es claro o eosinofílico y granular.(3) Las capsulas son más gruesas comparadas con las de adenomas de los mismos tamaños. La invasión vascular es lo más característico para el carcinoma con una especificidad del 10-15%,la sensibilidad y especificidad de cada característica varían sin embargo algunos expertos consideran el conjunto de características es más importante que cualquier característica aislada.(19)

Adenoma paratiroideo: Es un tumor benigno y es la causa más común de hiperparatiroidismo en pacientes jóvenes(8). Es una neoplasia benigna compuesta por células principales, oncocíticas, oncocíticas transicionales o mixto. La mayoría están localizados en las glándulas paratiroides inferiores, pesan entre 0.5 a 5 gr pero pueden pesar hasta 20 gr. Macroscópicamente se observa una neoplasia encapsulada que involucra característicamente una glándula. Esta cápsula generalmente es delgada y esto permite una escisión adecuada. Los adenomas varían en forma y pueden ser ovoides o elongados y pueden tener una configuración bilobulada o multilobulada. Microscópicamente se componen de células principales que están en diferentes estadios de su ciclo secretor. Se agrupan en cadenas o nidos con formación glandular, en mantos sólidos o mixtos. Las células dominantes son las principales y son mayores a las encontradas en el tejido normal. El citoplasma es eosinofilo pero puede ser claro.(3) En algunos adenomas se ha encontrado mutaciones activadoras del gen de la ciclina D1 ocasionando una sobreexpresión de la proteína(4).

Hiperplasia de paratiroides: es un aumento absoluto en la masa de células paratiroides que resulta de una proliferación de células principales, oncocíticas y transicionales oncocíticas. Microscópicamente predomina la proliferación de las células principales las cuales pueden ser mayores a las normales.(3)

## MANIFESTACIONES CLINICAS:

En adultos 75-85% de los pacientes se encuentran asintomáticos o con síntomas inespecíficos como fatiga, debilidad, parestesias, síntomas digestivos y alteraciones mentales leves(3). Sin embargo en niños los síntomas son más comunes (79% en el estudio de Kollars y cols. tenían síntomas al diagnóstico) y más severos(8;10). típicamente se presentan con signos y síntomas de hipercalcemia, con complicaciones esqueléticas, con o sin nefrolitiasis(10).

El daño a órganos diana es común en niños con hiperparatiroidismo sintomático(8). Tasas de nefrocalcinosis en pacientes con adenoma paratiroideo son reportadas entre 30 y 70%(8) y su daño irreversible está asociado con el tiempo de retraso del diagnóstico(8).

La incidencia de nefrolitiasis en pacientes con hiperparatiroidismo primario ha disminuido del 50 al 20% en los estudios más recientes(1), Hay muchos factores que contribuyen al desarrollo de la nefrolitiasis. (3)

La hipercalcemia lleva a la hipercalciuria debido a un incremento en la cantidad de calcio filtrado por el glomérulo. La reabsorción ósea puede contribuir a la hipercalciuria. (3)

La poliuria y nicturia pueden resultar de efectos por el incremento de calcio en los túbulos renales  
La nefrocalcinosis es otra complicación renal y ocurre en el 6-7% de estos pacientes. (3)

Las manifestaciones esqueléticas del hiperparatiroidismo primario son la principal causa de morbilidad asociada a esta enfermedad. La enfermedad clásica en el paciente con hiperparatiroidismo es la osteítis fibrosa quística, sin embargo es rara que se presente, ahora la única evidencia de alteración ósea es osteopenia cortical sutil. Radiográficamente se caracteriza por desmineralización del hueso, resorción subperióstica (en las falanges de las manos), ahusamiento de las regiones distales de las clavículas, quistes óseos y apariencia del cráneo en "sal y pimienta) (3). Puede haber tumores café que son osteoclastomas, de células gigantes resultado de la acción de la PTH sobre el hueso, pueden afectar huesos largos, costillas y mandíbula, maxila, clavículas, y pelvis. Esta es una forma severa de enfermedad ósea y ocurre en menos del 5% de los pacientes. (3;20)

Síntomas digestivos: dolor abdominal, constipación, náusea, vómito y anorexia, estos pueden estar relacionados a la hipercalcemia per se o a las enfermedades renales u ósea. (3)

Alteraciones mentales: fatiga, depresión, debilidad y disminución en la habilidad cognitiva. (3)

El ecocardiograma en pacientes con HPP ha mostrado calcificaciones en miocardio, incremento de la hipertrofia y calcificaciones aórtica y mitral. (3)

## DIAGNOSTICO:

A diferencia de los adultos que un 85% son asintomáticos en la infancia solo el 15% cursara asintomático, el resto presentara cuadro clínico nefrolitiasis, enfermedad mineral ósea (disminución en la densidad ósea, fracturas o raramente osteítis fibrosa quística, dolor abdominal (hiperacidez gástrica, pancreatitis, constipación, poliuria y alteraciones mentales(10).

Los primeros estudios a realizar son niveles de calcio y PTH(8).. Una elevación de los niveles de PTH en un paciente con hipercalcemia sin otra causa obvia esencialmente confirma el diagnostico de HPP. Otros estudios que apoyan al diagnóstico incluyen fosfato bajo o normal bajo en el 50% de los pacientes, o una elevación de la fosfatasa alcalina en 15% de los pacientes. El ácido úrico esta elevado en 30% de los pacientes. Es importante solicitar la creatinina-calcio en orina de 24 horas, para diferenciar el Hiperparatiroidismo de la HHF(3). El hiperparatiroidismo neonatal y la HHF tienen excreción de calcio muy bajo, menor del 1%, las otras formas de hiperparatiroidismo es mayor del 1%(10), BUN y creatinina para evaluación de la función renal(3).

### Estudios preoperatorios

En adultos para la primera intervención quirúrgica se consideran incensarios los estudios preoperatorios sin embargo en niños la tasa de cirugía fallida es mayor 20% en comparación de 1% de los adultos por lo cual estos estudios se deben de considerar(8).

Ultrasonido (US): Es útil para detectar tumores intratiroides concomitantes, que ocurren en el 50% de los pacientes con hiperparatiroidismo primario. No se utilizan para localizar glándula ectópica. La sensibilidad y especificidad es operador dependiente siendo del 36-75% y 65-75% respectivamente(3). combinado con el escaneo con sestamibi tiene un VPP de 95%(8).

Tomografía axial computarizada (TAC): es muy útil para diagnosticar glándulas ectópicas, especialmente las localizadas en el mediastino y tumores grandes. Su sensibilidad es del 42-68%(3).

Resonancia magnética (RMN): es muy útil para localizar tumores ectópicos su sensibilidad va del 57-88%, tiene un alto riesgo de falsos positivos(3).

Gamagrama con tecnecio sestamibi: Es utilizado para localizar las glándulas anormales o ectópicas(3). Permite la consideración de la cirugía mínimamente invasiva de paratiroides en vez de la exploración cervical bilateral convencional. Sestamibi se absorbe más rápido por una glándula paratiroides hiperfuncionante además es retenido por un periodo de tiempo más largo que tejido normal, la captación se correlaciona con el número y la actividad de las mitocondrias dentro de las célula principal por lo que los adenomas de paratiroides tienen avidéz por sestamibi(10). Tiene una sensibilidad del 67-80% para localizar adenomas y 45 al 60% para

hiperplasia(8). Las limitaciones específicas para el éxito incluyen la enfermedad paratiroidea múltiglandular y un pequeño adenoma de paratiroides(10).

Cirugía estándar: es el abordaje en el que se exploran las 4 glándulas con confirmación de tejido. Esta cirugía con un cirujano experto tiene una cura del 95% con menos de 1% de morbilidad. Se ha considerado el medir la PTH intacta durante la paratiroidectomía para determinar si se ha extirpado todo el tejido funcional. Se toma muestra antes y 10 minutos después de extirpar a la paratiroides. Una disminución en el nivel en al menos 50% predice que se ha removido todo el tejido hiperfuncionante. Si el nivel continúa elevado se debe buscar más tejido anormal. La sensibilidad de este estudio es del 94-97% con una especificidad del 100%(3). Sus recomendaciones son positivas para su uso especialmente en casos de cirugía mínimamente invasiva o radioguiada y de reintervención(21).

## TRATAMIENTO

Tratamiento en neonatos: antes de los bifosfonatos la cirugía era la elección sin embargo se podía presentar hipoparatiroidismo. Otras opciones son los calciomiméticos tipo II. Los calciomiméticos tipo I son agonistas directos del receptor, los tipo II como el cinacalcet son modificadores alóstericos que reducen el umbral para la activación del receptor del sensor de calcio por incremento de la afinidad del receptor al calcio(10). Se considera entonces medicamento alternativo o adyuvante a la cirugía o a los bifosfonatos para el control de la hipercalcemia.

### Tratamiento de hipercalcemia

El tratamiento depende del grado de la hipercalcemia y la presencia o ausencia de síntomas. Cuando es leve por lo general no se presentan síntomas. Los pacientes con hipercalcemia severa (>13mg/dl) requieren tratamiento intrahospitalario urgente. El paso inicial es incrementar la excreción urinaria de calcio, lo cual se realiza con administración de solución salina intravenosa y ocasionalmente diurético de asa. Una vez que se ha estabilizado al paciente considerar la cirugía. (2;3;16-18)

### Agentes hipocalcémicos:

Calcitonina: es el que más rápido comienza a actuar dosis 4-8 IU/kg IM o subcutánea c/6-8 horas. Rara vez normaliza el calcio sérico y es más útil al ser combinada con bifosfonatos(3). Es efectiva al principio pero ocurre resistencia rápidamente.(2;17)

Bifosfonatos (alendronato, ibandronato, pamidronato, risendronato, y ácido zolendronico) inducen apoptosis de los osteoclastos y son potentes inhibidores de la resorción ósea. Ácido zolendronico y pamidronato pueden rápidamente disminuir los niveles séricos y urinarios de calcio en pacientes con hipercalcemia verdadera y sus efectos pueden durar semanas(2). Pueden causar severa

hipocalcemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia, en pacientes adultos con administración prolongada se ha observado Osteonecrosis de la mandíbula,(2)

Calciomiméticos:

Cinacalcet: es un modulador alosterico del receptor del sensor de calcio(17;22;23) Produce un cambio conformacional en el receptor sensor de calcio que aumenta su sensibilidad hacia el calcio extracelular, lo que se traduce en una reducción de la secreción y liberación de la PTH. Por lo que reduce la calcemia, el calcio urinario y la concentración de la PTH(5;16). Ha sido aprobado en USA(23) y Europa para manejo de hipercalcemia moderada a severa en pacientes con hiperparatiroidismo primario en quienes no es posible la paratiroidectomia(22)

Hemodiálisis: Se puede utilizar en la hipercalcemia severa, especialmente en los pacientes con alteración en la función renal(3).

Cirugía: representa la única cura para el HHP(18;22) sus indicaciones en adultos son la nefrolitiasis, síntomas neuromusculares significativos, hipercalcemia mayor a 11.5mg/dl, historia de hipercalcemia que ponga en peligro la vida, depuración de creatinina menor a 30% de lo normal, excreción urinaria de calcio de 24 horas mayor a 400mg, reducción de la masa ósea mayor a 2 DS, comorbilidades que compliquen el manejo, hipertrofia ventricular izquierda, pacientes asintomáticos con edad menor a 50 años(3). Sin embargo en niños, toda condición que afecte las glándulas paratiroides requiere resección de las mismas, por lo que es la opción preferida en niños (8)

La exploración bilateral de cuello con visualización directa e identificación de la glándula paratiroides anormal con resección de la misma fue considerada el estándar de oro.(1) La exploración unilateral puede ser altamente efectiva ya que es posible la medición de PTH pre y pos resección de la glándula paratiroides por su corta vida media, y de esta forma determina si se ha resecado el tejido afectado(1). El nuevo estándar para muchos cirujanos es la localización por imagen de los adenomas, exploración unilateral y medición de PTH intraoperatoria(1). en pacientes con enfermedad múltiglandular es recomendada la paratiroidectomia subtotal o escisión total con autotransplante con riesgo de hipocalcemia(1).

Las complicaciones de la paratiroidectomia incluyen hiperparatiroidismo persistente, lesión al nervio laríngeo recurrente, hematoma, infección, neumonía hipocalcemia transitoria o permanente, crisis convulsivas por hipocalcemia e hipomagnesemia(1) la elevación prequirurgica de fosfatasa alcalina puede ser un signo de posibilidad de hueso hambriento posquirúrgico(1)

Las causas de enfermedad persistente recurrente son: que la cirugía sea realizada por cirujano inexperto, que existan múltiples glándulas paratiroides anormales o glándulas paratiroides

ectópicas, carcinoma de paratiroides, resección subtotal de la glándula paratiroidea anormal y paratiromatosis(3).

La paratiroidectomía exitosa resulta en normocalcemia sin hipercalcemia recurrente subsecuente. La mejoría más importante se ve en los pacientes con complicaciones severas, la osteítis fibrosa quística tiene regresión en 100% de los casos y la producción renal de litos se revierte en el 90% de los casos. Hay un incremento en la densidad mineral ósea de 6-8% en un año después de la cirugía y hasta 12-14% después de 10 años. Los síntomas psiquiátricos mejoran en 2/3 partes de los pacientes. Los síntomas inespecíficos como malestar fatiga y debilidad muscular tienen mejoría en el 75-80% de los casos(3).

Quimioterapia: Se han intentado severos regímenes (vincristina, ciclofosfamida, actinomicina D y adriamicina solo o en combinación con ciclofosfamida y 5-fluorouracilo pero ninguno ha mostrado efectividad(15-18)

Radioterapia: Se ha observado es un tumor no radio sensible(18) por lo tanto la radiación externa es inefectiva.(15). Sin embargo algunos estudios (The Mayo Clinic, The MD Anderson Cancer Center experience, Princess Margaret Hospital in Toronto la sugieren como terapia adyuvante, observando se presenta menor recurrencia(16;17).

## **JUSTIFICACION**

El Hiperparatiroidismo primario en este grupo de población, es una entidad poco frecuente, la cual puede dejar lesiones en órganos diana dependiendo del tiempo en la demora del diagnóstico, si bien sabemos que en el Instituto Nacional de Pediatría hay casos, no sabemos hasta el momento cuantos se han diagnosticado en este hospital, cuáles han sido las causas, las edades de presentación, así como su evolución y manejo establecido.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En el Instituto Nacional de Pediatría no contamos con estadística sobre casos de Hiperparatiroidismo primario y no conocemos cuales son las causas más frecuentes, así como las edades más afectadas y la evolución obtenida con el tratamiento administrado, dado que es una entidad poco frecuente es de importancia saber nuestra experiencia y darla a conocer. En el presente estudio se realizará una revisión desde 1980, ya que son los datos disponibles en archivo clínico y archivo de patología..

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Conocer la experiencia del Instituto Nacional de Pediatría en el diagnóstico y manejo del Hiperparatiroidismo primario, así como darlo a conocer posteriormente en una revista internacional.

### **OBJETIVO SECUNDARIO**

Conocer cuántos casos se han diagnosticado en este hospital como Hiperparatiroidismo Primario

Conocer cuáles han sido las causas de Hiperparatiroidismo Primario

Conocer cuáles han sido las edades de presentación, la sintomatología presentada, el tiempo de demora del diagnóstico, los estudios diagnósticos utilizados, así como su evolución y manejo establecido.

### **METODOS**

Tipo de estudio: descriptivo, retrospectivo, retrolectivo.

Población elegible: Expedientes de niños y adolescentes de 0-17 años de edad, de ambos sexos con diagnóstico de hiperparatiroidismo primario, que presenten elevación de PTH y calcio de 1980-2013.

Población objetivo: Expedientes de niños y adolescentes de 0-17 años de edad, con diagnóstico de hiperparatiroidismo primario por adenoma, carcinoma o hiperplasia paratiroidea, que estén o no asociados a síndrome genético 1980-2013.

#### Criterios de Inclusión:

- 1.- Pacientes con diagnóstico de hiperparatiroidismo primario 0-17 años de edad.
- 2.- Pacientes con diagnóstico de adenoma, hiperplasia o carcinoma paratiroideo.
- 3.- Pacientes con elevación de PTH y calcio sérico.

#### Criterios de exclusión:

- 1.- Pacientes con elevación de PTH y calcio sérico normal.
- 3.- Paciente en quien falte datos suficientes para ser analizado en el expediente, clínico, radiológico o patológico.



Criterios de eliminación.

- 1.-Pacientes en quienes no se encuentre el expediente disponible.
- 2.-Pacientes con hiperparatiroidismo secundario o terciario.

Calculo del Tamaño de la Muestra: Dado que es un estudio descriptivo, el tamaño de la muestra es a conveniencia y se incluirán todos los pacientes con diagnóstico de hiperparatiroidismo primario que ingresaron en el Instituto Nacional de Pediatría de 1980 al 2013, que cumplan con los criterios de selección referidos.

Método de Estudio: En base al listado de los pacientes con hiperparatiroidismo primario proporcionado por el servicio de estadística y archivo de patología de 1980 al 2013 , se solicitaran los expedientes clínicos al archivo del hospital 10 por día, en el horario de la tarde, acudiendo con credencial y por medio de vale, pedirlos al encargado del archivo, seleccionando los expedientes de los pacientes que cumplan con los criterios previamente mencionados, solo con objeto de estudio. Se realizara una segunda búsqueda en el archivo de patología, posteriormente se recolectará la información en base a la hoja de recolección de datos, misma que se incluye en el presente documento como Anexo 1.

Criterios de Evaluación de la calidad de la información: Para verificar la calidad de la información se excluirá a los expedientes en base a los criterios de exclusión ya mencionados.

Definiciones operacionales:

VARIABLE	DEFINICION	ESCALA DE MEDICION Y TIPO DE VARIABLE	LUGAR DE OBTENCION DEL DATO
Edad actual	Tiempo transcurrido desde la fecha de nacimiento al momento en que se realiza el diagnóstico.	Cuantitativa. Continua Categoría de medición: años.	Nota de ingreso Expediente clínico
Género	Características biológicas de un hombre o mujer	Cualitativa, dicotómica, 1. Femenino 2. Masculino	Nota de ingreso Expediente clínico
Antecedentes familiares de HPTP	.Historia de PTH y calcio elevados en familiares.	Cualitativa, dicotómica 1.-Si 2.-No	Historia clínica Expediente clínico
Antecedentes heredofamiliares	Historia de cualquier neoplasia en familiares.	Cualitativa. 1.-Si	Historia clínica Expediente clínico

de tumores		2.-No	
Antecedentes heredofamiliares de tumores endocrinos	Historia familiar de tumor(es), en hipófisis, tiroides, paratiroides, páncreas, o suprarrenales.	Cualitativa. 1.Si 2.No	Historia clínica Expediente clínico
Cuadro clínico al ingreso	Síntomas y signos que presentaba el paciente al ingreso	Nominal 1.-Poliuria 2.-Polidipsia 3.-Pérdida de peso 4.-Masa cervical 5.-Osteítis fibrosa quística 6.-Dolor óseo 7.-Falla renal 8.-Dolor abdominal 9.-Lesiones en mandíbula 10. debilidad muscular	Nota de ingreso Expediente clínico.
Dismorfias	Malformaciones encontradas al momento del diagnóstico.	Cualitativa Categoría de medición: Nominal	Nota de valoración por endocrinología. Expediente clínico.
Poliuria	Emisión de un volumen de orina superior al esperado.	Cualitativa 1.-Si 2.-No	Historia clínica Expediente clínico
Polidipsia	Aumento anormal de la sed que puede llevar a la persona a ingerir grandes cantidades de líquidos	Cualitativa 1.-Si 2.-No	Historia clínica Expediente clínico
Pérdida de peso	Disminución de la medida del peso corporal	Cuantitativa Categoría de medición: kilogramos.	Notas medicas Expediente clínico
Masa cervical	Presencia de tumoración a nivel cervical	Cualitativa 1.-Si 2.-No	Notas medicas Expediente clínico

Osteítis fibrosa quística	Trastorno esquelético causado por exceso de paratohormona ocasionando resorción ósea osteoclastica.	Cualitativa 1.- Si 2.-No	Notas medicas Expediente clínico Radiografías Expediente radiológico Reporte de patología Expediente clínico.
Dolor óseo	Molestia en cualquiera hueso	Cualitativa 1-Si 2.-No	Notas medicas Expediente clínico
Falla renal	Disminución en el índice de filtrado glomerular lo que se manifiesta con elevación de la creatinina sérica	Cualitativa 1.-Si 2.-No	Notas medicas Expediente clínico
Nefrolitiasis	Formación de litos o concreciones en el interior del riñón	Cualitativa 1.-Si 2.-No	Notas medicas Expediente clínico Estudios de imagen Expediente radiológico.
Nefrocalcinosis	Presencia de depósitos de oxalato o fosfato de calcio en el interior del riñón	Cualitativa 1.-Si 2.-No	Notas medicas Expediente clínico Estudios de imagen Expediente radiológico.
Pancreatitis	Inflamación del páncreas	Cualitativa 1.-Si 2.-No	Notas medicas Expediente clínico
Nauseas	Sensación de malestar que se tiene en el estómago cuando se tiene ganas de vomitar.	Cualitativa 1.-Si 2.-No	Notas medicas Expediente clínico
Vomito	Expulsión violenta y espasmódica del contenido del estómago a través de la boca.	Cualitativa 1.-Si 2.-No	Notas medicas Expediente clínico

Dolor abdominal	Sensación de malestar a nivel del abdomen	Cualitativa 1.-Si 2.-No	Notas medicas Expediente clínico
Lesiones en mandíbula	Alteraciones óseas caracterizadas por fibromas osificantes a nivel de la mandíbula.	Cualitativa 1.-Si 2.-No	Notas medicas Expediente clínico Estudios de imagen Expediente radiológico.
Debilidad muscular	Disminución de la fuerza en un musculo	Cualitativa 1.-Si 2.-No	Notas medicas Expediente clínico
Parestesias	Anomalía de la percepción de las sensaciones, consistente en retardo, persistencia, error de localización de las percepciones táctiles, dolorosas térmicas o vibratorias.	Cualitativa 1.-Si 2.-No	Notas medicas Expediente clínico
Fracturas	Solución de la continuidad de un hueso	Cualitativa 1.-Si 2.-No	Notas medicas Expediente clínico Estudios de imagen Expediente radiológico
Calcio sérico mg/dl	Concentración de ion calcio en suero. En mg/dl.	Cuantitativa Categoría de medición: mg/dl	Notas medicas Expediente clínico.
Calcio ionizado	Calcio que circula en forma libre en la sangre.	Cuantitativa Categoría de medición; mg/dl	Notas medicas Expediente clínico
Fósforo mg/dl	Cantidad de fósforo en sangre	Cuantitativa Categoría de medición; mg/dl	Notas medicas Expediente clínico
Creatinina sérica mg/dl	Se produce a partir de la creatina Este examen se utiliza para evaluar el funcionamiento	Cuantitativa, Categórica Escala de medición: mg/dl	Notas medicas Expediente clínico

	<p>renal. Cuando la función renal es anormal, los niveles de creatinina se incrementan en la sangre, debido a la disminución en la excreción de ésta en la orina</p> <p>Los valores varían con la edad, lactantes 0.2-0.4 mg/dl, escolares 0.3-0.7 mg/dl, adolescentes 0.5 -1 mg/dl.</p>		
PTH	Hormona peptídica producida por las glándulas paratiroides, encargada de regulación del calcio.	Cuantitativa Escala de medición: pg./dl	Notas medicas Expediente clínico
25 OHD	Heterolípido insaponificable, del grupo de los esteroides. Es una provitamina soluble en grasas, la cual se obtiene mediante la ingestión de alimentos que la contengan, por transformación del colesterol a través de los rayos solares, es la encargada de regular los niveles de calcio y de fósforo en la sangre.	Cuantitativa Escala de medición	Notas medicas Expediente clínico
CAU	Cantidad de calcio encontrado en la orina.	Cuantitativa Escala de medición	Notas medicas Expediente clínico
PU	Cantidad de fósforo en orina.	Cuantitativa Escala de medición	Notas medicas Expediente clínico
CRU	Cantidad de creatinina en orina	Cuantitativa Escala de medición	Notas medicas Expediente clínico
DCR	Mide la tasa de filtrado glomerular	Cuantitativa Escala de medición	Notas medicas Expediente clínico

Ultrasonido	Onda sonora cuya frecuencia supera el límite perceptible por el oído humano, la emisión dirigida hacia un cuerpo permite formar una imagen.	Cualitativa: 1.-Aumento del tamaño de las paratiroides 2.-Masas hipoecoicas de bordes mal definidos 3.-Signo de invasión a estructuras adyacentes Otro	Reporte de radiología. Expediente clínico.
Tomografía	Técnica de imagen que utiliza radiación X para obtener cortes o secciones de objetos anatómicos con fines diagnósticos.	Cualitativa: 1.-Presencia de masa cervical 2.-Presencia de metástasis 3.-Presencia de nódulos linfoides 4.-Otro	Reporte de radiología. Expediente clínico.
Gammagrafía con sestamibi Captación	Técnica de imagen para identificar glándulas paratiroides hiperfuncionantes	Cualitativa: 1.-Si 2.-No	Reporte de medicina nuclear. Expediente clínico.
Tejido de Patología	Características encontradas en el tejido enviado al servicio de patología	Cualitativa 1.-Tamaño 2.-Patrón trabecular 3.-Figuras mitóticas 4.-Núcleos grandes 5.-Bandas fibrosas 6.-Invasión a vasos sanguíneos 7.-Invasión capsular 8.-Invasión perineural 9.-Otros.	Reporte de patología Expediente clínico
Diagnostico histopatológico	Diagnóstico microscópico del tejido analizado.	Cualitativa 1.-Adenoma 2.-Hiperplasia 3.-Carcinoma 4.-Otro	Reporte de patología Expediente clínico.
Tratamiento	Intervención realizada con	Cualitativa	Notas medicas

utilizado para la hipercalcemia	finalidad de disminuir los niveles de calcio en la sangre.	1.-Hiperhidratación 2.-Diurético de asa 3.-Diálisis/Hemodiálisis 4.-Cirugía 5.-Calciomimético 6.-Bifosfonato	Expediente clínico
Disminución de los niveles de calcio con hiperhidratación	Descenso del calcio posterior a la administración de líquidos altos	Cuantitativa categórica	Notas medicas Expediente clínico
Disminución de los niveles de calcio con diurético de asa	Descenso del calcio posterior a la administración de furosemida	Cuantitativa categórica	Notas medicas Expediente clínico
Disminución de los niveles de calcio con bifosfonato	Descenso del calcio posterior a la administración de bifosfonato	Cuantitativa categórica	Notas medicas Expediente clínico
Disminución de los niveles de calcio con cirugía	Descenso del calcio posterior a la intervención quirúrgica	Cuantitativa categórica	Notas medicas Expediente clínico
Disminución de los niveles de calcio con calciomimético.	Descenso del calcio con administración de cinacalcet	Cuantitativa categórica	Notas medicas Expediente clínico
Tratamiento posterior a cirugía.	Manejo medico requerido para estabilizar los niveles de calcio posterior a cirugía	Nominal 1.-Calcio 2.-Calcitriol 3.-Ninguno	Notas medicas Expediente clínico
Estado actual del paciente	Estado del paciente en relación a niveles de calcio en suero.	Cualitativa 1 Hipercalcemia 2 Hipocalcemia 3 Normocalcemia con aporte de calcio 4 Normocalcemia sin aporte de calcio	Notas medicas Expediente clínico
Cirugía	Intervención quirúrgica	Cualitativa	Reporte de

Realizada	realizada para disminuir el calcio en sangre	1.-Exploración de 4 paratiroides con resección de una paratiroides 2.-Exploración unilateral con resección de una paratiroides 3.-Resección de metástasis.	cirugía Expediente clínico
Numero de cirugías realizadas.	Cantidad de cirugías realizadas para disminuir los niveles de calcio en sangre.	Cualitativa 1.-1 2.-2 3.-más de 2	Expediente clínico.

## ANALISIS ESTADISTICO

Se efectuará estadística descriptiva, en cuanto a las variables cualitativas específicamente género, antecedentes familiares de hiperparatiroidismo, antecedentes familiares de tumores, antecedentes de tumor endocrino, dismorfias, poliuria, polidipsia, masa cervical, osteítis fibrosa quística, falla renal, nefrolitiasis, nefrocalcinosis, pancreatitis, nausea, vomito , dolor abdominal, lesiones en mandíbula, debilidad muscular, parestesias, fracturas ultrasonido, tomografía, Gamagrafía, tejido de patología, diagnostico histopatológico, tratamiento utilizado para hipercalcemia, estado actual del paciente, cirugía realizada, numero de cirugías realizadas, se verá frecuencia y/o proporción. La única variable continua es la edad de la cual se reportará su media en cuanto a presentación de hiperparatiroidismo primario.

En cuanto a las variables cuantitativas como la edad, pérdida de peso, calco sérico, calcio ionizado, fósforo, creatinina sérica, PTH, disminución de calcio posterior a hiperhidratación, disminución de calcio posterior a diurético, disminución de calcio posterior a bifosfonato, disminución de calcio posterior a calciomimético, disminución de calcio posterior a cirugía a estas variables se verá su media, mediana, valor mínimo y máximo.

## ETICA

De acuerdo a la Ley general de salud en su artículo 17 el presente estudio es clasifica como investigación sin riesgo ya que este es de carácter retrospectivo y en donde no se realiza ninguna intervención sino se realiza a través de revisión de expedientes clínicos la única consideración



ética es que se guardará la confidencialidad de los datos encontrados y se usarán solamente con fines de investigación.

## RESULTADOS

Se revisaron 4 expedientes de pacientes con diagnóstico de hiperparatiroidismo primario, 2/4 pacientes correspondieron al género femenino y 2/4 al género masculino, con edades de 6 a 16 años, con media de 11 años.

De estos, 2/4 presentaron antecedentes heredofamiliares de tumores y 1/4 antecedente de tumor endocrino.

Los síntomas al ingreso fueron Poliuria (0/4) Polidipsia (0/4) Pérdida de peso (3/4) Masas cervical (1/4), dolor óseo (2/4) falla renal (0/4), dolor abdominal (1/4), lesiones en mandíbula (1/4), debilidad muscular (3/4) vomito (3/4) astenia y adinamia (3/4).

Los diagnósticos considerados durante la evolución fueron, enfermedad por reflujo gastro esofágico, sangrado de tubo digestivo alto, probable obstrucción intestinal, embarazo, anorexia, bulimia, trastorno depresivo mayor, trastorno factico.

El tiempo de evolución al momento de la atención médica fue de una media de 13 meses con mínimo de 1 mes y máximo de 27 meses y promedio de 11.5 meses.

Al ingreso 1/4 pacientes presento masa cervical palpable, 1/4 pacientes nefrolitiasis y ninguno (0/4) pancreatitis, ni queratopatía en banda.

Durante la evolución, presentaron nauseas 3/4 pacientes, dolor abdominal 2/4 pacientes, lesiones en mandíbula 1/4 paciente, debilidad muscular 4/4 pacientes, parestesias 1/4 paciente, fracturas 1/4 paciente, catarata ningún paciente(0/4), osteítis fibrosa quística 1/4 paciente.

Calcio sérico al ingreso tuvo un promedio de 16.75, con mínimo de 15 y máximo de 18, con una media de 16.5, la hiperhidratación y diurético se realizó en 3/4 de los pacientes, el calcio posterior a esta intervención tuvo un promedio de 15.9, mínimo de 14.7 y máxima de 17 con media de 15.85 , el calcio sérico pre bifosfonato 14.2, calcio sérico pos bifosfonato 10.1, calcio sérico pre calciomimético 30mg 11.5, calcio sérico pos calciomimético 30mg 11, calciomimético 60mg 11, calcio sérico pos calciomimético 60mg 9.2mg calcio sérico pre quirúrgico tuvo un promedio de 15.72, con mínimo de 14.7 y máximo de 17 con una media de 15.85, el calcio sérico posquirúrgico inmediato tuvo un promedio de 13.1 con mínimo de 10.4 y máximo de 14.2 y media de 12.3, a las 24 horas el promedio fue de 12.3, con mínimo de 9.6, máximo de 14.9 con media de 12.25, a las 48 horas se encontró el dato en el 75% de los pacientes con un promedio de 11.4, mínimo de 9.4 máximo de 14.2 con media de 11.8, a las 72 horas se encontró el dato en el 75% de los pacientes,

el promedio fue de 8.7 con mínimo de 5.4, máximo de 10.9 con media de 8.15, al egreso hubo un promedio de 9.55, mínimo de 9.1 máximo de 10.1 con media de 9.4, la evolución al mes se registró en el 75 % de los pacientes con un promedio de calcio sérico de 11.3 con mínimo de 8.7 máximo de 16 con media de 12.3 ,a los 3 meses promedio de 9.7, mínimo de 7.9 máximo de 10.7 con media de 9.3, a los 6 meses con promedio de 9.52, mínimo de 8.8 máximo de 10.6 con media de 9.7, a los 9 meses se registró el dato en el 25% de los pacientes con registro de 10.1 y a los 12 meses se registró el dato en el 25% de los pacientes y el registro fue de 10.5.

PTH al diagnóstico tuvo un promedio de 1213.25, con mínimo de 405 y máximo de 2410, con media de 1407.

En 3/4 de los pacientes se realizó ultrasonido de cuello, los datos encontrados en el ultrasonido fueron aumento del tamaño de las paratiroides en el 2/4 de los pacientes, masas hipoecoicas de bordes mal definidos 0/4, signo de invasión a estructuras adyacentes 0/4, estudio sin alteración demostrable en 1/4 pacientes.

La tomografía de cuello se realizó en el 2/4 de los pacientes, los datos encontrados fueron presencia de nódulos linfoides en 1/4 de los casos, y en 1/4 otros datos.

En 4/4 de los casos se realizó Gamagrama, en tres casos fue con sestamibi, el 3/4 presentaron captación en el estudio.

El diagnóstico histopatológico se reportó como carcinoma de paratiroides en el 1/4 de los casos, adenoma paratiroideo 2/4, hiperplasia de paratiroides 0/4, y sin alteraciones 1/4.

En 3/4 de los pacientes se administró hiperhidratación y diurético, con esto hubo disminución de 0 a 2.8 mg/dl con media de 1.4 mg/dl y un promedio de 1.5 mg/dl, en 1 de los 4 pacientes, se administró bifosfonato en cuatro ocasiones con disminución en promedio de 14.22 a 10.1mg/dl con media de 12.16mg/dl, la disminución de calcio a las 24 del posquirúrgico fue de una mínima de 2.4 con máxima 7.4 con promedio de 3.72 y media de 4.9mg/dl, a las 48 horas se registró en 3 pacientes, con mínima de 1.3 y máxima de 5.6, con promedio de 3.6 y media de 3.45mg/dl, a las 72 horas de posquirúrgico se registró en el 3/4 de los pacientes con una mínima de 5.3 y máxima de 11.6 con promedio de 7.2mg/dl, con media de 8.2mg/dl. Al egreso la disminución se registró con mínima de 5.6mg/dl y máxima de 7.4mg/dl con promedio de 6.1 y media de 6.5 mg/dl. La disminución con calciomimético a 30mg fue de .5mg/dl y de 60mg fue de 1.8mg/dl. 2/4 pacientes presentó síndrome de hueso hambriento. El 2/4 de los pacientes requirieron de vitamina D, 2/4 calcitriol.

Estado actual del paciente el 1/4 se encuentra en normocalcemia con aporte de calcio y 3/4 en normocalcemia sin aporte de calcio.

## DISCUSION

El hiperparatiroidismo primario en niños y adolescentes es muy raro. En nuestro estudio observamos 4 casos de hiperparatiroidismo primario los cuales tuvieron edades de 6 a 16 años, en edad pediátrica no hay estudios que nos indiquen la edad de mayor presentación, sin embargo los estudios publicados muestran una mayor frecuencia en la adolescencia, en la serie de Lawson (24) se reportan 11 pacientes con edades entre 12.3-17.7, Allo reporta (6) un estudio con 53 pacientes de los 0-30 años con 25 pacientes menores a 19 años, Kollars (8) reviso 52 pacientes de 4.9 a 18.9 años con mayor frecuencia entre 15 y 18 años.

El género se menciona no hay diferencia significativa en edad pediátrica, a diferencia de la edad adulta donde predomina el género femenino. Nuestros datos concordaron con la literatura teniendo una relación de 1:1 para género femenino:masculino. Allo (6) reporta una relación 1:1.4, Kollars(8) una relación 3:2 y George (9) una relación 7:2.

Serie de pacientes pediátricos reportan un 31% de pacientes presentan historia familiar positiva para enfermedad paratiroidea.(8) lo cual correlaciona con el 27%de enfermedad múltiglandular(8). En nuestro estudio 1/4 paciente (25%) presentó historia familiar positiva para enfermedad paratiroidea sin poderse corroborar. Kollars y colaboradores (8) reportan historia familiar para disfunción paratiroidea 31% e historia familiar positiva para adenoma 1 paciente (1.8%). En el caso de nuestra paciente no contaba con datos clínicos para neoplasia endocrina múltiple, sin embargo en pacientes con enfermedad múltiglandular debe ser investigado la presencia de síndromes familiares ya que la enfermedad múltiglandular tiene asociación con MEN 1, MEN 2<sup>a</sup>, en el caso de MEN I, constituye 2-5% de todos los hiperparatiroidismos primarios, en el caso de MEN 2A este es una causa mucho más rara(11).

### **Diagnóstico**

Los síntomas pueden ser inespecíficos(25), por lo que hacer el diagnóstico puede demorar según los estudios publicados; Kollars y colaboradores(8) 24 meses, Lawson(24) 11.2meses George y colaboradores(9) 12 meses, en nuestro estudio el tiempo en hacer el diagnostico presento una media de 13 meses, ya que al ser inespecíficos se consideraron otros diagnósticos como enfermedad por reflujo gastro esofágico, sangrado de tubo digestivo alto, probable obstrucción intestinal, embarazo, anorexia, bulimia, trastorno depresivo mayor, trastorno facticio, artritis

reumatoide juvenil y debido al retraso en el diagnóstico, los síntomas suelen ser más graves en niños(26), en nuestro estudio los signos y síntomas encontrados fueron: nefrolitiasis 25% (1/4), pancreatitis 0%(0/4), nauseas 75%(3/4), dolor abdominal 50%(2/4) lesiones en mandíbula 50%(2/4), debilidad muscular 100%(4/4) parestesias 25%(1/4) fracturas 25%(1/4) osteítis fibrosa quística 25%(1/4), Rara vez la presentación en niños es asintomática(27), estas frecuencias varían según los estudios publicados: Allo (6) cólico renal 51%, hipertensión arterial 17%, fatiga y

debilidad 30%, anormalidades óseas 6% y asintomático 10%. Lawson y colaboradores (24) 5/11 cólico renal, 2/11 enfermedad ósea (artritis y alteraciones de la marcha), 2/11 vómitos, 1/11 hipertensión, 1/11 paciente asintomático. Geroge(9) alteración esquelética en un 88.9% (fractura en 11 pacientes edema y deformidad en 5), pancreatitis 1 paciente. Kollars y colaboradores(8) 79% fatiga y letargia, 35% cefalea, nefrolitiasis 33%, náusea 29%, dolor abdominal 25%, vómitos 23% y polidipsia 21%. Venail(35) 2 pacientes con síntomas digestivos, dos pacientes con síntomas neurológicos

La presencia de una masa palpable tiene un fuerte valor predictivo especialmente si es mayor a 3 cm para diagnóstico de carcinoma de paratiroides en el estudio de Bael(28), en nuestro estudio un paciente (25%) presentó masa cervical palpable y fue diagnosticada como carcinoma de paratiroides, otros estudios reportan este hallazgo: George (9) en un paciente, Kollars (8) 4 pacientes con masa palpable que se diagnosticaron como adenomas paratiroides.

Órganos diana son más frecuentemente afectados en niños, Kollars(8) reporta órganos diana 44% de los pacientes. Estos pueden incluir alteraciones óseas, renales y oftalmológicas .

#### Enfermedad ósea

Se presenta en 10% de los adultos con hiperparatiroidismo primario en niños se reportan series de 33 hasta 58% (29;30). El tumor que ocurre en el hiperparatiroidismo es vascular, intraoseo, que representa un foco de hemorragia y acumulación de macrófagos, fibroblastos y células gigantes. La lesión es localizada en un área de resorción ósea muy aumentada. Radiológicamente se observa lesiones líticas multifocales. Unlu(29) reporta dos casos en donde el tumor pardo fue el síntoma inicial del hiperparatiroidismo sin embargo cursaron con normocalcemia. Atabek(31) reporta un caso con tumores pardos múltiples en clavículas bilaterales y cráneo. Kataria(30) reporta dos casos donde encontraron genu varum, fracturas patológicas de fémur y humero, así como debilidad y otros datos como rosario raquíptico, lordosis lumbar, evidencia radiológica de osteopenia generalizada aparición de cráneo en sal y pimienta así como tumor pardo en fémur y tibia. Menon(32) reporta se manifiesta con dolor óseo, alteraciones de la marcha, fracturas, disminución de la talla por compresión vertebral deformidades en extremidades como genu valgum, genu recurvatum y deformidades óseas múltiples que semejan los hallazgos encontrados en el raquitismo. Rapaport reporta 5 de 7 pacientes presentaron lesiones en esqueleto 2 pacientes osteoporosis, 2 pacientes quistes óseos y ausencia de lámina dura en un paciente, 4 pacientes genu valgum, 1 paciente genu recurvatum. Kollars(8) Alteraciones óseas 5 pacientes fracturas resto osteopenia o osteolisis, Geroge(9) dolor óseo en 14 pacientes, deformidades óseas en 9, probable osteítis fibrosa quística en 5 y genu valgum en 5. Lawson(24) Cambios en esqueleto, resorción subperióstica, osteopenia xifosis , resorción lamina dura deslizamiento de la epífisis de cabeza femoral, fracturas patológicas tumor pardo 7/11 pacientes presentaron anormal esqueleto

a los RX. Venail(35) desmineralización ósea en 3 pacientes. En nuestro estudio 3/4 pacientes (75%) presentaron alteraciones óseas, que consistieron en lesiones en mandíbula, dolor óseo, fracturas, datos de desmineralización y deformidad ósea lo que concuerda con la serie de Geroge(9) donde las alteraciones óseas fueron el dato clínico de presentación más frecuente encontrado.

#### Enfermedad renal

En nuestro estudio 1/ 4 (25%) pacientes, presentaron nefrolitiasis. Nefrolitiasis o nefrocalcinosis se presentan en el en el 25-78% de niños con hiperparatiroidismo(30). Kollars(8) 5 pacientes nefrolitiasis, 1 nefrocalcinosis. The French Experience(33) litiasis renal 40%, Garcia (4) un caso con nefrolitiasis, Lawson(24) nefrocalcinosis 7/11 paciente, George (9) nefrocalcinosis 7 pacientes 38.9%, Rapaport(34) 5 de 7 niños presento litiasis urinaria, 4 cólico renal y hematuria leve fueron síntomas de presentación, 3 niños presentaron nefrocalcinosis, William(7) un paciente de 7 años con nefrolitiasis, Venail (35) dos pacientes con nefrocalcinosis,

#### Enfermedad Oftalmológica.

Pocos estudios reportan la exploración con lámpara de hendidura, en nuestro estudio no se reporta la presencia de este hallazgo. Lawson(24) queratopatía en banda en un paciente.

#### Laboratorio

En nuestro estudio, el calcio al momento del diagnóstico tuvo o una media de 16.5 con mínimo y máximo de 15 y 18mg/dl respectivamente, observando mayor nivel en el paciente con diagnóstico de carcinoma de paratiroides en comparación con enfermedad paratiroidea benigna, al igual que los niveles de PTH los cuales también se encontraron significativamente más altos en el paciente con carcinoma de paratiroides. Datos que son reportados en la literatura por Bae(28) donde además reportan elevación significativa de fosforo, creatinina y fosfatasa alcalina, no así de 25- hidroxí vitamina D, calcio y fosforo urinario Lawson(24) calcio 11.2-11.82mg/dl. George (9) calcio 13.43 +- 1.95mg/dl FA media 609 rango 105-4873 Kollars(8) , calcio en suero elevación en 89% de los pacientes.

Los niveles de PTH en sangre fueron reportados por The French Experience(33) entre 1066 y 1580 pg./ml, George (9) PTH 801.87 +-660.89pg/ml, Kollars(8) elevada en 44 niños 85% a 60mLEq/L. En nuestro estudio la elevación de PTH tuvo un promedio de 1213pg/ml con media de 1407, observando mayor aumento en el caso de carcinoma de paratiroides.

## Estudios de localización

### Ultrasonido

Provee información anatómica y revela posible patología tiroidea concomitante, los resultados son dependientes del operador(37), en el estudio de karacas se encontró una sensibilidad del 80-90%(25;36) con una especificidad del 75%. En niños se ha reportado puede ser útil para el estudio de hiperparatiroidismo primario.(38) kollars(8) lo utilizo en 42% de los pacientes con una sensibilidad de 86% y especificidad de 95%, Lawson (24) el ultrasonido es operador dependiente y no evalúa el mediastino superior y área retrotraqueal ya que el sonido es atenuado por el aire traqueal y el esternón. Fue diagnostico en 2/11 pacientes. Mallet(33) reporta una sensibilidad del ultrasonido del 38% la cual se incrementa a 86% al realizarlo con doppler. En el 75% de los casos se realizó US de cuello, en dos pacientes, se encontró aumento del tamaño de las paratiroides, y uno sin alteraciones demostrables.

### Gamagrafía con MIBI

El estudio la Gamagrafía con MIBI es considerada como el estudio no invasivo más sensitivo para detectar patología cervical y mediastinal con sensibilidad arriba del 77%(25;36), Mallet(33)En relación al Gamagrama con MIBI lo reporta con una sensibilidad 86% y especificidad del 67, Lawson (24)Gamagrama con Tc 99 diagnostico en 2/11 pacientes. George (9) examen nuclear en 66.7% sensibilidad 90%. En nuestro estudio a todos los pacientes se les realizo Gamagrama, (3/4)75% presentaron captación, resultados esperados con lo reportado en la literatura.

### Tomografía Computada

En el caso de que el ultrasonido y el Gamagrama sean negativos se puede considerar tomografía computada o Imagen por resonancia magnética. George (9) tomografía en 83.3% de los pacientes con sensibilidad 80%, Lawson (24) falsos negativos en dos pacientes. En nuestro estudio la tomografía se realizó en el 50% de los pacientes, encontrando nódulos linfoides en el 25% de los casos y en el 25% otros datos.

### Medición intraoperatoria de PTH

Puede ser de utilidad para evitar una extensión de la cirugía ya que al disminuir sus niveles indica si se realizó la resección de la glándula afectada(36;39) Estudios sugieren que una disminución del 50% de la PTH a los 10 minutos y una disminución del 60% a los 20 minutos correlaciona con éxito quirúrgico. En nuestro estudio se realizó medición de PTH intraoperatoria en 2/4 pacientes, en uno de ellos sin disminución, el cual se reportó con diagnóstico de carcinoma de paratiroides y enfermedad metastásica y en el segundo con una disminución de 1617pg/ml a 3.3pg/ml, cabe

mencionar, en este paciente en patología no se encontraron dato de alteración paratiroidea, sin embargo al igual que la PTH se normalizaron también los niveles de calcio posterior a cirugía.

## Tratamiento

El único tratamiento curativo es la cirugía.

## Cirugía

Autores han alcanzado una tasa de curación del 94% con la exploración bilateral de cuello y han concluido esta es la de elección para el tratamiento en niños, sin embargo hay autores (26) que sugieren en caso de antecedente positivo para enfermedad paratiroidea realizar exploración bilateral y en ausencia de este antecedente y junto con medición de PTH intraoperatoria se puede realizar la cirugía mínima invasiva ya que esta presenta menores tasas de complicaciones. Kollars(8) paratiroidectomía de una sola glándula para adenoma aislado, paratiroidectomía total o s

ubtotal con autotransplante para enfermedad múltiglandular o hiperplasia. George (9) Exploración unilateral con previa visualización. En nuestro estudio se realizó cirugía mínima invasiva a los 4 pacientes, en tres de ellos se resolvió el cuadro presentando posteriormente niveles de calcio normales, en uno de ellos se requirió de reintervención por presencia de enfermedad metastásica.

## Complicaciones

Dentro de las complicaciones que podemos encontrar son hipocalcemia, síndrome de hueso hambriento, parálisis de las cuerdas vocales. Kollars(8) en el posoperatorio observo hipocalcemia 56% y de estos 46% sintomática con parestesias, Chvostek, Trousseau a los 3 días de posoperatorio, 16 recibieron suplementos de calcio. Parálisis de cuerdas vocales 4%, cirugías múltiples 17%. Durkin(26) 56% de los pacientes presentaron hipocalcemia temporal, y 4% con hipocalcemia permanente. En nuestro estudio, 2 / 4 pacientes presentaron síndrome de hueso hambriento, y 1 / 4 requirió más de una cirugía, resto de las complicaciones no fueron observadas.

El síndrome de hueso hambriento fue por primera vez reportado en 1948 después de estudiar pacientes con hipocalcemia, espasmos musculares e hipofosfatemia posterior a paratiroidectomía, extensa remineralización del hueso que refleja los depósitos de calcio y fósforo en tejido óseo fue descubierto en una biopsia y a esto se le llamo síndrome de hueso hambriento.(40) Es considerado estar presente si niveles de calcio están por debajo de 8.5mg/dl y si el fósforo en suero es normal o debajo de 3 mg/dl en el tercer día posterior a la paratiroidectomía, Simsek(41) reporta un caso con síndrome de hueso hambriento persistente por 27 semanas posterior a la cirugía. Smith y colaboradores. (42) recomienda tratamiento prequirúrgico por 5-10 días con calcitriol puede prevenir el síndrome de hueso hambriento. En cuanto a su evolución, esta es transitoria y se prefiere suplemento de calcio sobre los bifosfonatos ya que estos últimos pueden tener un efecto

negativo en la remodelación ósea.(41) Venail (35) observó este síndrome en tres casos. George(9) 5 casos de síndrome de hueso hambriento. En nuestro estudio 50% de los pacientes presento hueso hambriento y requirieron vitamina D y calcitriol.

Diagnóstico histopatológico.

El diagnóstico histopatológico en nuestro estudio, se reportó como carcinoma de paratiroides en el 25% de los casos, 50% adenoma paratiroideo y 25% sin alteraciones. Adenoma fue el diagnóstico predominante en todas las series (33) Serie francesa 73%, Johns Hopkins Hospital 75%, Allo(6) 35%, 33% hiperplasia (33%), 1 se reportó con glándulas normales.

Seguimiento

La cirugía fue curativa en 3 de los 4 casos, el 75% de los pacientes presentan normocalcemia sin aporte de calcio y el 25% en normocalcemia con aporte de calcio. Allo (6)la mayoría de los pacientes debe de seguirse por al menos dos años posterior a cirugía, 51 pacientes tienen normocalcemia y uno persiste con hipercalcemia. 1 paciente requiere de calcio para mantener normocalcemia. Kollars 98% de pacientes calcio de 9.25mg/dl (6.1-10), 3 pacientes continúan con hipercalcemia, un paciente con MEN I, un paciente con 4 glándulas normales.

## **CONCLUSIONES**

El hiperparatiroidismo es un diagnóstico raro en la infancia, el cual a diferencia que en el adulto no hay una diferencia de presentación en cuanto a género, los síntomas de presentación suelen ser inespecíficos por esta razón se debe de considerar éste diagnóstico cuando los síntomas sean inespecíficos no atribuibles a otra causa, a fin de evitar las complicaciones a órganos Diana (óseas, renales, oftalmológicas), derivadas en la demora del diagnóstico, en cuanto a éste se refiere, los métodos de localización deben de ser considerados ya que junto con una PTH intraoperatoria pueden ser de ayuda para la cirugía, la cual en la infancia en presencia de antecedentes familiares de enfermedad paratiroides se debe preferir la exploración bilateral y en pacientes en ausencia de antecedentes, con estudios de localización y PTH intraoperatoria considerar cirugía mínima invasiva, ya que con esta se presentan menos complicaciones, el seguimiento es necesario, por la frecuencia de síndrome de hueso hambriento, así como recurrencias por asociación con síndromes familiares



## Reference List

- (1) Mackenzie-Feder J, Sirrs S, Anderson D, Sharif J, Khan A. Primary hyperparathyroidism: an overview. *Int J Endocrinol* 2011;2011:251410.
- (2) Lietman SA, Germain-Lee EL, Levine MA. Hypercalcemia in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr* 2010;22(4):508-515.
- (3) Morales GM, Pichardo BR. Hiperparatiroidismo primario: Características clínicas e histopatológicas. Revisión basada en evidencias. *Medica sur* 10, 4-17. 2013.  
Ref Type: Magazine Article
- (4) García ML, Davila E, Siuffi M. Hiperparatiroidismo primario en edad pediátrica. *Revista de endocrinología y Nutrición* 17, 31-35. 2014.  
Ref Type: Magazine Article
- (5) Castillo YN, Reza AA. Manejo del hiperparatiroidismo primario asintomático. *Endocrinología y Nutrición* 17, 36-45. 2009.  
Ref Type: Magazine Article
- (6) Allo M, Thompson NW, Harness JK, Nishiyama RH. Primary hyperparathyroidism in children, adolescents, and young adults. *World J Surg* 1982;6(6):771-776.
- (7) Stone WM, van Heerden JA, Zimmerman D. An 8-year-old patient with complicated primary hyperparathyroidism. *J Pediatr Surg* 1989;24(11):1113-1114.
- (8) Kollars J, Zarroug AE, van HJ, Lteif A, Stavlo P, Suarez L et al. Primary hyperparathyroidism in pediatric patients. *Pediatrics* 2005;115(4):974-980.
- (9) George J, Acharya SV, Bandgar TR, Menon PS, Shah NS. Primary hyperparathyroidism in children and adolescents. *Indian J Pediatr* 2010;77(2):175-178.
- (10) Roizen J, Levine MA. Primary hyperparathyroidism in children and adolescents. *J Chin Med Assoc* 2012;75(9):425-434.
- (11) Belcher R, Metrailler AM, Bodenner DL, Stack BC, Jr. Characterization of hyperparathyroidism in youth and adolescents: a literature review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013;77(3):318-322.
- (12) Sharretts JM, Simonds WF. Clinical and molecular genetics of parathyroid neoplasms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24(3):491-502.
- (13) Montenegro FL, Lourenco DM, Jr., Tavares MR, Arap SS, Nascimento CP, Jr., Massoni Neto LM et al. Total parathyroidectomy in a large cohort of cases with hyperparathyroidism associated with multiple endocrine neoplasia type 1: experience from a single academic center. *Clinics (Sao Paulo)* 2012;67 Suppl 1:131-139.

- (14) Lourenco DM, Jr., Coutinho FL, Toledo RA, Goncalves TD, Montenegro FL, Toledo SP. Biochemical, bone and renal patterns in hyperparathyroidism associated with multiple endocrine neoplasia type 1. *Clinics (Sao Paulo)* 2012;67 Suppl 1:99-108.
- (15) Wei CH, Harari A. Parathyroid carcinoma: update and guidelines for management. *Curr Treat Options Oncol* 2012;13(1):11-23.
- (16) Marcocci C, Cetani F, Rubin MR, Silverberg SJ, Pinchera A, Bilezikian JP. Parathyroid carcinoma. *J Bone Miner Res* 2008;23(12):1869-1880.
- (17) Givi B, Shah JP. Parathyroid carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010;22(6):498-507.
- (18) Shane E. Clinical review 122: Parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(2):485-493.
- (19) Okamoto T, Iihara M, Obara T, Tsukada T. Parathyroid carcinoma: etiology, diagnosis, and treatment. *World J Surg* 2009;33(11):2343-2354.
- (20) Lessa MM, Sakae FA, Tsuji RK, Filho BC, Voegels RL, Butugan O. Brown tumor of the facial bones: case report and literature review. *Ear Nose Throat J* 2005;84(7):432-434.
- (21) Jodar GE. Consensus and clinical practice guidelines in primary hyperparathyroidism. *Endocrinol. Nutr.* 56, 41-47. 2009.  
Ref Type: Magazine Article
- (22) Saponaro F, Faggiano A, Grimaldi F, Borretta G, Brandi ML, Minisola S et al. Cinacalcet in the management of primary hyperparathyroidism: post marketing experience of an Italian multicentre group. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;79(1):20-26.
- (23) Brown EM. Clinical utility of calcimimetics targeting the extracellular calcium-sensing receptor (CaSR). *Biochem Pharmacol* 2010;80(3):297-307.
- (24) Lawson ML, Miller SF, Ellis G, Filler RM, Kooh SW. Primary hyperparathyroidism in a paediatric hospital. *QJM* 1996;89(12):921-932.
- (25) Libansky P, Astl J, Adamek S, Nanka O, Pafko P, Spackova J et al. Surgical treatment of primary hyperparathyroidism in children: report of 10 cases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008;72(8):1177-1182.
- (26) Durkin ET, Nichol PF, Lund DP, Chen H, Sippel RS. What is the optimal treatment for children with primary hyperparathyroidism? *J Pediatr Surg* 2010;45(6):1142-1146.
- (27) Allen DB, Friedman AL, Hendricks SA. Asymptomatic primary hyperparathyroidism in children. Newer methods of preoperative diagnosis. *Am J Dis Child* 1986;140(8):819-821.
- (28) Bae JH, Choi HJ, Lee Y, Moon MK, Park YJ, Shin CS et al. Preoperative predictive factors for parathyroid carcinoma in patients with primary hyperparathyroidism. *J Korean Med Sci* 2012;27(8):890-895.

- (29) Unlu RE, Abaci E, Kerem M, Aksoy E, Sensoz O. Brown tumor in children with normocalcemic hyperparathyroidism: a report of two cases. *J Craniofac Surg* 2003;14(1):69-73.
- (30) Kataria R, Agarwala S, Mitra DK, Kaur G, Chattopadhyay TK, Bal CS et al. Primary hyperparathyroidism in children. *Pediatr Surg Int* 1996;11(5-6):374-377.
- (31) Atabek ME, Pirgon O, Sert A, Esen HH. Extensive brown tumors caused by parathyroid adenoma in an adolescent patient. *Eur J Pediatr* 2008;167(1):117-119.
- (32) Menon PS, Madhavi N, Mukhopadhyaya S, Padhy AK, Bal CS, Sharma LK. Primary hyperparathyroidism in a 14 year old girl presenting with bone deformities. *J Paediatr Child Health* 1994;30(5):441-443.
- (33) Mallet E. Primary hyperparathyroidism in neonates and childhood. The French experience (1984-2004). *Horm Res* 2008;69(3):180-188.
- (34) Rapaport D, Ziv Y, Rubin M, Huminer D, Dintsman M. Primary hyperparathyroidism in children. *J Pediatr Surg* 1986;21(5):395-397.
- (35) Venail F, Nicollas R, Morin D, Mackle T, Garnier JM, Triglia JM et al. Solitary parathyroid adenoma: a rare cause of primary hyperparathyroidism in children. *Laryngoscope* 2007;117(5):946-949.
- (36) Karakas E, Muller HH, Schlosshauer T, Rothmund M, Bartsch DK. Reoperations for primary hyperparathyroidism--improvement of outcome over two decades. *Langenbecks Arch Surg* 2013;398(1):99-106.
- (37) Chandramohan A, Sathyakumar K, Irodi A, Abraham D, Paul MJ. Causes of discordant or negative ultrasound of parathyroid glands in treatment naive patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Radiol* 2012;81(12):3956-3964.
- (38) Rodriguez-Cueto G, Manzano-Sierra C, Villalpando-Hernandez S. Preoperative ultrasonographic diagnosis of a parathyroid adenoma in a child. *Pediatr Radiol* 1984;14(1):47-48.
- (39) Bornemann M. Management of primary hyperparathyroidism in children. *South Med J* 1998;91(5):475-476.
- (40) Kim KM, Park JB, Bae KS, Kang SJ. Hungry bone syndrome after parathyroidectomy of a minimally invasive parathyroid carcinoma. *J Korean Surg Soc* 2011;81(5):344-349.
- (41) Simsek E, Arıkan Y, Dallar Y, Akkus MA. Prolonged hungry bone syndrome in a 10-year-old child with parathyroid adenoma. *Indian Pediatr* 2009;46(2):178-180.
- (42) Smith D, Murray BF, McDermott E, O'Shea D, McKenna MJ, McKenna TJ. Hungry bones without hypocalcaemia following parathyroidectomy. *J Bone Miner Metab* 2005;23(6):514-515.

