

Hiperparatiroidismo primario en los pacientes pediátricos

Josh Kollars, Abdalla E. Zarroug, Jon van Heerden, Aida Lteif, Penny Stavio, Luis Suárez, Christopher Moir, David Rodeberg y Michael Ishitani Mayo Clinic and Foundation, Rochester, MN

OBJETIVO: El hiperparatiroidismo (HPT) primario es una afección rara en los niños. Hemos revisado nuestra experiencia con el HPT para describir mejor a los pacientes que lo presentan.

MÉTODOS: Revisión retrospectiva monoinstitucional de los pacientes menores de 19 años a quienes se realizó una resección de las paratiroides por HPT primario en el período 1970-2000.

RESULTADOS: Se encontraron 52 pacientes. La mediana de edad fue de 16,8 años (límites, 4-18,9) con una proporción entre el sexo femenino y el masculino de 3:2. El 85% presentaba unos valores elevados de hormona paratiroidea (PTH) y el 15% unas cifras inapropiadamente normales de PTH durante la hipercalcemia. El calcio sérico estaba elevado en todos los pacientes, excepto en 2 con neoplasias endocrinas múltiples (MEN) IIA, y 1 con HPT familiar no MEN, pero ambos presentaban unas concentraciones elevadas de PTH. Los valores de fosfatasa alcalina eran significativamente mayores en los niños con una afección ósea documentada ($p < 0,01$). En momento de la presentación, 41 pacientes (79%) se hallaban sintomáticos, y 23 (44%) sufrían lesiones en los órganos efectores (nefrocalcinosis, nefrolitiasis, pancreatitis aguda o afección ósea). Treinta y cuatro pacientes (65%) presentaban un adenoma aislado; se identificó hiperplasia en 16 pacientes (27%), el 57% de los cuales fue diagnosticados de MEN-I. Las complicaciones a corto plazo fueron la hipocalcemia transitoria en 29 pacientes (56%) y la parálisis transitoria de las cuerdas vocales en 2 (4%). Hubo complicaciones significativas a largo plazo a causa de una hipocalcemia permanente en 2 pacientes (4%) y no se observó ninguna lesión del nervio recurrente laríngeo. No se identificaron anomalías paratiroides durante la exploración en 4 (8%) niños. Se logró el control en el 98% de los pacientes durante un plazo medio y mediano de 13 años. Se consiguió la resolución de la hipercalcemia en el 94% de los casos.

CONCLUSIÓN: El diagnóstico del HPT primario infantil es frecuentemente tardío; el proceso suele ser sintomático y presenta una morbilidad significativa. En los niños con sospecha de HPT, el estudio de los valores séricos de calcio y PTH tiene valor diagnóstico en el 100% de los casos. La resección paratiroidea es eficaz para restaurar los valores de calcemia, presenta pocas complicaciones y es el tratamiento de elección en los niños con hiperparatiroidismo primario.

El hiperparatiroidismo (HPT) afecta predominantemente a los adultos (incidencia de 1/1.000) y es muy raro en el niño (incidencia de 2-5/100.000)¹⁻⁶. Así pues, el médico a menudo no comprueba los valores séricos de calcio y hormona paratiroidea (PTH) al valorar a un niño con trastornos inespecíficos, como poliuria, astenia, anorexia, adelgazamiento, dolores abdominales, náuseas y vómitos^{7,8}. Esta conducta lleva a un retraso en el diagnóstico de los trastornos paratiroides infantiles, hasta que se produce una afección significativa en los órganos efectores⁸. El tratamiento quirúrgico es muy eficaz para reducir la calcemia en la mayoría de estos pacientes, pero es posible que no reviertan las lesiones ya existentes en los órganos⁶.

Todos los procesos que afectan a las glándulas paratiroides en el niño requieren la resección paratiroidea para su tratamiento definitivo. Estos procesos incluyen el hiperparatiroidismo primario, secundario y terciario, que pueden producirse por una afección única (adenoma) o multiglandular (hiperplasia), y en raras ocasiones por un carcinoma paratiroideo. El HPT suele ser esporádico y habitualmente su causa es un adenoma paratiroideo. Sin embargo, el HPT puede producirse también en el contexto de los síndromes de neoplasias endocrinas múltiples (MEN) I o II, o en el HPT familiar no MEN, como consecuencia de unas paratiroides multiglandulares⁹. El diagnóstico de estos procesos en el niño puede ser problemático y se basa principalmente en los resultados de los análisis séricos. Los avances logrados en las determinaciones séricas de calcio y PTH y en la localización de las paratiroides por ecografía, tomografía computarizada (TC), resonancia magnética (RM) y gammagrafía con sestamibi, han aumentado la eficacia en la detección y el tratamiento de los procesos paratiroides.

El HPT primario abarca un amplio panorama que incluye el adenoma paratiroideo aislado esporádico y la hiperplasia paratiroidea relacionada con el HPT MEN y familiar no MEN. El adenoma paratiroideo es un tumor benigno y es la causa más frecuente de HPT en los pacientes jóvenes⁵. El síndrome MEN-I es una endocrinopatía que se caracteriza por la hiperplasia de las células paratiroides y neoplasias hipofisarias y de las células insulares pancreáticas. El síndrome MEN-IIa comprende el carcinoma medular del tiroides, el feocromocitoma y, ocasionalmente, el hiperparatiroidismo. El HPT familiar no MEN es un proceso hereditario distinto de MEN-I y MEN-IIa; se caracteriza por una historia familiar de HPT, cambios adenomatosos y ausencia de otras características MEN. En todos los procesos que acabamos de citar, la demostración de unos valores séricos de PTH anormalmente elevados, o inapropiadamente normales, es esencial para distinguir el HPT de otras etiologías de

Correspondencia: David Rodeberg, Mayo Building 6 West, Mayo Clinic, 200 First Street SW, Rochester, MN 55905. Correo electrónico: rodeberg.david@mayo.edu

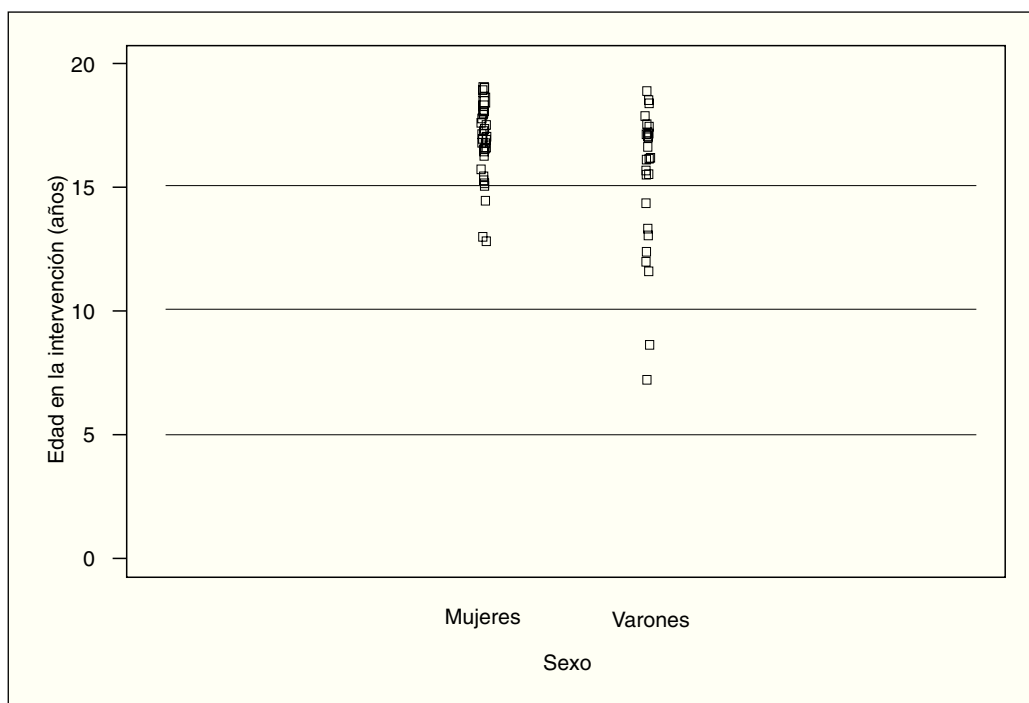


Fig. 1. Sexo y edad de los pacientes en el momento de la intervención.

hipercalcemia. En todos los casos, la resección quirúrgica es el tratamiento de elección para el HPT en los niños^{1,2,5,6,10-12}.

La mayor parte de la bibliografía sobre el HPT en los pacientes pediátricos se ha limitado a observaciones clínicas y series cortas. Incluso en las series más amplias de "pacientes jóvenes" han predominado los sujetos mayores de 18 años¹². Allo et al⁵ estudiaron a 53 pacientes, 35 de los cuales tenían más de 19 años de edad. La mayor serie publicada sobre el HPT primario esporádico fue la de Harman et al⁶, con 33 pacientes menores de 19 años. En el presente estudio informamos acerca de la cohorte más numerosa de niños y adolescentes menores de 19 años a quienes se realizó una resección paratiroidea por HPT primario.

MÉTODOS

En todos los participantes en el estudio se obtuvo la autorización de la junta de revisión institucional (IRB) y el consentimiento del paciente o los padres. El estudio es una revisión retrospectiva de las historias clínicas de todos los pacientes menores de 19 años a quienes se realizó una resección paratiroidea por HPT primario en la Mayo Clinic de Rochester, Minnesota, entre 1970 y 2000. Después de la revisión inicial de 61 pacientes, se excluyó a 3 niños a quienes se extirparon unas glándulas paratiroides normales en el curso de una tiroidectomía. Se excluyó además a otros 6 niños: 1 con hipercalcemia hipocalciúrica familiar, 2 con hiperparatiroidismo secundario, 2 con quistes paratiroides y 1 cuyo diagnóstico final no estaba claro. En las 52 historias restantes se revisó la presentación clínica, los datos analíticos preoperatorios, los estudios radiológicos, los hallazgos operatorios, la anatomía patológica, el curso postoperatorio, los datos radiológicos, los hallazgos operatorios, la anatomía patológica, el curso postoperatorio y los valores postoperatorios de PTH y calcemia. Para analizar el seguimiento se revisaron las visitas después del alta a un médico de nuestra institución, y en algunos casos las entrevistas telefónicas.

En el análisis estadístico se emplearon la prueba de la χ^2 o la prueba exacta de Fisher, utilizadas para investigar la asociación de las operaciones únicas y múltiples con los suplementos de calcio y la hipocalcemia transitoria y permanente. Debido a la naturaleza no gaussiana de los datos, se utilizaron las pruebas no paramétricas de significancia para valorar los factores continuos. Se empleó la prueba de la suma de rangos de Wilcoxon para valorar las diferencias en la edad en que se efectuó el diagnóstico, entre uno y otro sexo; en las cifras de fosfatasa alcalina, entre los casos con o sin afección ósea, y en la fosfatasa alcalina, entre administración o no de suplementos cálcicos. Se empleó la prueba de Kruskal-Wallis para valorar la relación entre el tipo de diagnóstico y la edad en el momento de efectuarlo. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Datos demográficos de los pacientes

En la revisión se incluyó a 52 pacientes con una edad mediana de 16,8 años en el momento de la presentación (límites, 4,9-18,9). La mayoría de los pacientes se presentaron a la consulta entre los 15 y los 18 años de edad. No se observaron diferencias significativas de edad en el momento de la intervención basada en el diagnóstico, aunque los pacientes MEN-IIa se presentaron a unas edades ligeramente menores (media de 11,7 años, en comparación con 16 años en todos los demás). Hubo 31 niñas y 21 varones, con una proporción de 3:2. No hubo diferencias estadísticamente significativas en los procesos anatomopatológicos entre ambos sexos (tabla 1). Sin embargo, los adenomas paratiroides y los síndromes MEN ocurrieron con más frecuencia en las niñas. En total, 36 pacientes presentaban un adenoma; 10 pacientes, MEN-I; 3 pacientes, MEN-IIa, y 3 pacientes, HPT familiar no MEN.

Presentación

De nuestros 52 pacientes, 41 (79%) se hallaban sintomáticos en el momento de la presentación. Los síntomas de presentación más comunes fueron: astenia y somnolencia (35%), cefaleas (35%), nefrolitiasis (33%), náuseas (29%), dolores abdominales (25%), vómitos (23%) y polidipsia (21%) (tabla 2). La mayor frecuencia de los síntomas se observó en los pacientes con síndrome MEN-I o adenoma (tabla 3). Fue más común que se retrasara el diagnóstico del HPT. En 19 pacientes en los que pudimos averiguar la cronología específica del comienzo de los síntomas, la mediana del tiempo transcurrido hasta que se estableció el diagnóstico fue de 24 meses (límites, 1-60).

En nuestra serie se descubrieron antecedentes familiares de disfunción paratiroidea en 16 pacientes (31%). En los casos de adenoma, sólo 1 paciente presentaba una historia familiar positiva (1,8%); en cambio, se identificó dicha historia en los 10 pacientes con MEN-I, en los 3 con HPT familiar y en 2 de los 3 pacientes con MEN-IIA. Los niños con síndrome MEN se presentaron con antecedentes familiares de dicha afección o con un HPT sintomático, que más tarde se diagnosticó de MEN. La enfermedad paratiroidea fue el primer síntoma de presentación en todos los pacientes MEN. No hubo ningún caso con exposición previa a radiaciones.

Los resultados de la exploración física fueron en gran parte irrelevantes. Sólo en 4 pacientes había una masa paratiroidea palpable, generalmente de 1 cm de tamaño, solitaria, móvil e indolora a la palpación. Había adenopatías cervicales en 5 pacientes, y 1 paciente presentaba una adenopatía supraclavicular. Como hecho de interés cabe resaltar que ningún niño con adenopatía tenía una masa paratiroidea palpable. No hubo otros hallazgos significativos en la exploración física.

Datos analíticos y radiológicos

Fueron notables diversos resultados analíticos y radiológicos. Las cifras medianas de la PTH sérica fueron de 60 $\mu\text{eq/ml}$ ($n = 39$; límites, 19-1.700) por radioinmunoanálisis (RIA) (normal < 40 $\mu\text{eq/ml}$), y de 8,1 pmol/l ($n = 14$; límites, 3,1-34) por análisis inmunoquimioluminométrico (ICMA) (normal = 1,0-5,2 pmol/l). La PTH sérica estaba aumentada en 44 niños (85%), mientras que los 8 restantes (15%) presentaban unos valores de PTH inapropiadamente normales. Otros datos de laboratorio anormales fueron los siguientes: calcio sérico (elevado en el 89% de los pacientes y en el 100% de los casos de adenoma y del síndrome MEN-I), fósforo (bajo en el 50% de los casos), cociente cloro/fosfato (elevado en el 61%) y fosfatasa alcalina (aumentada para la edad en el 29%) (tabla 4). Además, las concentraciones de fosfatasa alcalina eran significativamente mayores en los pacientes con una afección ósea documentada (mediana, 654 U/l; límites, 156-6.256; $n = 9$), en comparación con los pacientes sin dicha afección (mediana, 240 U/l; límites, 70-1.470; $n = 19$) ($p < 0,01$). Los pacientes con hipocalcemia sintomática postoperatoria presentaban un valor preoperatorio de fosfatasa alcalina más elevado (mediana, 360; límites, 59-6.256; $n = 21$), en comparación con los pacientes sin hipocalcemia sintomática (mediana, 275; límites, 38-1.470; $n = 23$), pero la dife-

TABLA 1. Número (%) de pacientes, por sexos, para cada diagnóstico

Diagnóstico	Mujeres	Varones
Adenoma	21 (58)	15 (42)
MEN-I	6 (60)	4 (40)
MEN-IIA	3 (100)	0
HPT familiar	1 (33)	2 (67)
Total	31 (60)	21 (40)

MEN: neoplasias endocrinas múltiples; HPT: hiperparatiroidismo.

TABLA 2. Síntomas y lesión de los órganos efectores en el momento de la presentación

Lesión de los órganos efectores	
Nefrolitiasis	17 (33%)
Afección ósea	11 de 32 (34%)*
Nefrocalcinosis	1 de 13 (8%)
Queratopatía en banda	-
Pancreatitis aguda	4 (7%)
Síntomas	
Astenia	18 (35%)
Cefaleas	18 (35%)
Náuseas	15 (29%)
Dolores abdominales	13 (25%)
Vómitos	12 (23%)
Polidipsia	11 (21%)
Diarrea	9 (17%)
Depresión	7 (14%)
Artralgias	7 (14%)
Adelgazamiento > 4,5 kg	6 (11%)
Irritabilidad	6 (11%)
Poliuria	5 (10%)
Estreñimiento	5 (10%)
Irregularidad menstrual	5 (10%)
Vértigos	5 (10%)
Dolores de espalda	5 (10%)
Fracturas óseas	5 (10%)
Insomnio	4 (8%)
Anorexia	4 (8%)
Nerviosismo	4 (8%)
Epistaxis	2 (4%)

*Incluye fracturas y signos radiológicos de afección ósea.

TABLA 3. Número (%) de pacientes sintomáticos en el momento de la presentación, por diagnósticos

Diagnóstico	Sintomáticos	Asintomáticos
Adenoma	31 (86)	5 (14)
MEN-I	9 (90)	1 (10)
MEN-IIA	0	3 (100)
HPT familiar	1 (33)	2 (67)
Total	41 (79)	11 (21)

MEN: neoplasias endocrinas múltiples; HPT: hiperparatiroidismo.

rencia no alcanzó significación estadística, dada la gran variación observada entre los valores.

Los estudios utilizados en la localización preoperatoria fueron los siguientes: ecografía (en el 42% de los pacientes), resonancia magnética nuclear (14%), tomografía computarizada (8%), gammagrafía (6%) y angiografía selectiva (2%). La ecografía fue el procedimiento más frecuente, con una sensibilidad del 86%, una especificidad del 67% y un valor predictivo positivo del 95%. En 4 de 24 casos el resultado fue incorrecto, con 1 falso positivo y 3 falsos negativos.

Lesiones de los órganos efectores

Nuestros pacientes presentaron una incidencia significativa (44%) de lesión de los órganos efectores por el

TABLA 4. Mediana (límites) de las cifras de laboratorio en el momento de la presentación, por diagnósticos

Diagnóstico	PTH (IRMA)	PTH (RIA)	Calcio	Calcio iónico	Fósforo	Fosfatasa alcalina	Cl/fosfato
Límites normales	1,0-5,2 pmol/l	< 40 µleq/ml	9,1-10,5 mg/dl	4,9-5,5 mg/dl	3,5-5,3 mg/dl	113-1.276 U/l	> 35
Todos los diagnósticos	8,1 (3,1-34,0)	58 (19-1.700)	11,7 (10,1-16,0)	6,2 (3,2-7,6)	2,9 (1,8-5,3)	318 (38-6.256)	33 (21-62)
Pacientes con cifras anormales (%)	85,70	84,60	88,90	90,90	50,00	29,40	60,90
Adenoma	8,6 (5,2-34,0)	69 (28-1.700)	11,9 (10,6-16,0)	6,4 (5,3-7,1)	2,7 (1,8-4,1)	304 (38-6.256)	34 (25-62)
MEN-I	5,6 (3,1-7,4)	44 (19-62)	11,4 (10,6-12,2)	6 (3,2-6,3)	3,4 (2,7-3,8)	360 (142-599)	30 (27-40)
MEN-IIA	N/A	69 (55-100)	10,4 (10,1-10,8)	4,7 (4,1-5,3)	4,7 (4,1-5,3)	412 (59-765)	21
HPT familiar	15	42 (37-46)	10,6 (10,4-14,1)	7,6	3 (2,8-3,1)	382 (203-654)	37

PTH: hormona paratiroidea; RIA: radioinmunoanálisis; MEN: neoplasias endocrinas múltiples; HPT: hiperparatiroidismo.

HPT: nefrocalcinosis, nefrolitiasis y afección ósea (tabla 2). De los 11 niños con afección ósea documentada, 5 presentaron fracturas y en el resto había signos radiológicos de osteopenia u osteólisis. La afección ósea era más frecuente en los pacientes más jóvenes (mediana, 15,3 frente a 17,3 años; $p = 0,02$), aunque el significado clínico de esta diferencia no fue apreciable. Sin embargo, la amplia categoría de las lesiones en los órganos efectores no fue más común en los pacientes de menor edad. El 83% de los pacientes con estas lesiones presentaba un adenoma paratiroideo. En 6 pacientes la afección de los órganos efectores era múltiple, y en todos estos niños había un adenoma paratiroideo; 5 se presentaron con nefrolitiasis y afección ósea, y en 1 coexistían nefrolitiasis y nefrocalcinosis. Sin embargo, dado el pequeño tamaño de la muestra y la variabilidad de los parámetros, los resultados no alcanzaron significación estadística. Ningún paciente presentó queratopatía en banda ni calcinosis subcutánea documentadas.

Hallazgos quirúrgicos y anatomía patológica

El tratamiento operatorio consistió en una exploración quirúrgica cervical, con paratiroidectomía de una sola glándula en el adenoma aislado, y paratiroidectomía subtotal con autotrasplante en la enfermedad glandular múltiple o hiperplasia. Los hallazgos operatorios y anatomopatológicos incluyeron glándulas ectópicas identificadas en 5 pacientes (9,6%), entre ellos 1 adenoma intratímico, 1 adenoma intratímico mediastínico y 2 casos de glándulas hiperplásicas localizadas en el interior de la glándula tiroides. En 1 paciente se identificaron 5 glándulas. En 34 niños (65%) había un adenoma único, y en 22 de ellos (65%) estaba afectada una glándula superior. La mediana del peso de los adenomas resecados fue de 450 mg (límites, 90-9.760). La hiperplasia paratiroidea fue el siguiente tipo anatomopatológico más común, identificada en 14 pacientes (27%), 8 (57%) de ellos con el síndrome MEN-I. También se identificó la presencia de hiperplasia en 3 pacientes con HPT primario aislado, en 2 con MEN-IIA y en 1 con HPT familiar no MEN. No se constató ningún caso de adenomas múltiples o carcinomas paratiroides. No se identificaron anomalías paratiroides durante la exploración en 4 (8%) niños. Dos de estos pacientes se hallaban sintomáticos, con calcemia normal pero con valores elevados de PTH, y posteriormente la calcemia permaneció normal. En otro niño con hipercalcemia, la biopsia de las 4 glán-

dulas puso de manifiesto un tejido normal; en una exploración cervical y torácica alta efectuada más tarde tampoco se identificó ningún proceso patológico, y el paciente sigue hipercalcémico. El último paciente presentaba un HPT familiar con hipercalcemia, se le extirparon 3,5 glándulas y actualmente requiere suplementos de calcio.

Complicaciones postoperatorias

Se produjeron complicaciones a corto plazo (90 días) en un cierto número de pacientes tras la resección paratiroidea. En 29 sujetos (56%) se observó una hipocalcemia transitoria postoperatoria, confirmada bioquímicamente, con parestesias (36%), signo de Chvostek positivo (31%) o signo de Trousseau positivo (7%), en los 3 días siguientes a la intervención. Dieciséis de los 24 pacientes con hipocalcemia sintomática recibieron suplementos de calcio. En 2 niños (4%) se observaron también síntomas del sistema nervioso central o del aparato locomotor, con cefaleas migrañosas, espasmos, lenguaje confuso, tetania, astenia o artralgias crónicas. En el 4% de los pacientes se observó una parálisis transitoria de las cuerdas vocales, diagnosticada por laringoscopia directa.

Fue necesario realizar intervenciones múltiples en 9 pacientes (17%), con un total de 61 intervenciones en los 52 sujetos del estudio. De estos 9 pacientes, 4 fueron operados inicialmente en otros centros hospitalarios, pero continuaron hipercalcémicos. Después de la reintervención en nuestro centro, 1 paciente quedó hipocalcémico y en los restantes se resolvió su HPT. Los otros 5 pacientes que requirieron una nueva intervención habían sido operados inicialmente en nuestro centro. Tres pacientes presentaron un buen resultado inicial, pero desarrollaron un segundo adenoma años más tarde (límites, 5-16). Uno de estos pacientes sigue teniendo problemas por una ligera hipercalcemia; los demás se hallan normocalcémicos. En los 2 pacientes restantes persistía la hipercalcemia inmediatamente después del primer procedimiento. En uno de ellos se practicó una exploración en la que se hallaron 3 glándulas normales. En una reexploración posterior se identificó una glándula adenomatosa en el timo, y tras su escisión se resolvió la hipercalcemia. En el otro paciente se biopsiaron las 4 glándulas, que anatomopatológicamente fueron normales. El paciente siguió hipercalcémico, y en una exploración cervical y torácica ulterior no se descubrió ninguna causa del HPT. Por tanto, se logró inicialmente el éxito

en el 96% (46 de 48) de los pacientes cuya primera intervención tuvo lugar en nuestro centro. Este porcentaje de éxitos es mucho mayor que el conseguido en los niños remitidos desde otros centros hospitalarios, o en los de este centro con una hipercalcemia inmediata persistente o con un desarrollo tardío de un nuevo adenoma que requirieron una nueva intervención. En este grupo de 9 pacientes, sólo en 7 (78%) se resolvió la hipercalcemia, y uno de ellos desarrolló hipocalcemia.

Las tasas de hipocalcemia transitoria y administración de suplementos de calcio no fueron significativamente diferentes entre los pacientes a quienes se realizaron múltiples intervenciones y los que sólo fueron operados una vez. No hubo lesiones transitorias de las cuerdas vocales en los pacientes multioperados. En unos pocos pacientes se produjeron complicaciones a largo plazo (después de 90 días). En conjunto, 2 pacientes (4%) presentaron hipocalcemia durante al menos 6 meses. No se observaron lesiones permanentes del nervio recurrente laríngeo. No hubo fallecimientos a causa de la paratiroidectomía o de sus complicaciones.

Control

Se logró controlar al 98% de los pacientes durante un plazo medio y mediano de 13 años (límites, 3-23). Los datos de laboratorio investigados al controlar a los pacientes incluyeron los valores séricos de Ca^{2+} , con una mediana de 9,25 mg/dl (límites, 6,1-13). En 3 pacientes (6%) persistieron los problemas de hipercalcemia. Un paciente presentaba MEN-I; durante la exploración se hallaron sólo 3 glándulas y se extirparon 2,5. El paciente ha rehusado una nueva exploración. En 1 niño se biopsiaron las 4 glándulas y todas ellas eran anatomopatológicamente normales. En una reexploración posterior no se identificó ningún proceso patológico. En el último paciente se extirpó una glándula y siguió hipercalcémico. En una nueva exploración se extirparon todas las glándulas y se implantó una de ellas en el brazo.

DISCUSIÓN

Las afecciones de las glándulas paratiroides en los pacientes pediátricos constituyen un grupo de procesos raros con una morbilidad significativa. Por tanto, es necesario realizar nuevos estudios para avanzar en nuestros conocimientos acerca del HPT infantil, así como para disminuir nuestro umbral de cribado e intervenir antes de que se produzcan secuelas graves y permanentes. Dados los resultados de nuestro estudio, sugerimos que en los niños con síntomas de astenia, cefaleas, náuseas, dolores abdominales, vómitos, polidipsia, diarrea, depresión o artralgias que no sean atribuibles directamente a algún otro proceso o que no se resuelvan, se investiguen los valores séricos de calcio y PTH.

En nuestro estudio hallamos que el HPT es ligeramente más frecuente en las muchachas jóvenes que en los varones, sobre todo en los casos de adenoma. En estudios anteriores se observó que el HPT primario era más frecuente en los varones jóvenes, en comparación con las muchachas^{2,12,13}. Sin embargo, en otros estudios se han hallado distribuciones equivalentes, o con un ligero predominio del sexo femenino^{1,6,14}. Nuestros resultados son similares a los de Lawson et al¹ y Loh et al¹⁴,

en los que la proporción entre niñas y niños era de 6:5 y 7:4, respectivamente. Estas diferencias en las tasas por sexos halladas entre los distintos estudios pueden deberse a los criterios de remisión de los pacientes o a una elevada variabilidad en sus características demográficas, que puede producirse en las muestras poco numerosas de enfermedades raras. Esta ambigüedad no se observa en los pacientes adultos, en quienes el HPT es 4 veces más frecuente en las mujeres que en los varones¹⁵. En este estudio, el HPT infantil ocurrió sobre todo en la adolescencia, lo que coincide con informes anteriores. En los estudios donde se han valorado los adenomas paratiroides infantiles, se describe que el 74-88% de los casos ocurren durante la adolescencia, y los casos observados en niños menores de 10 años son raros^{1,4}. En nuestra serie, donde se investigó a los pacientes con distintas causas de HPT primario, se mantuvo la misma distribución.

Hay numerosas causas de hipercalcemia en los pacientes pediátricos¹⁶. El proceso más común en nuestros pacientes fue el adenoma paratiroideo, en coincidencia con los resultados de otros estudios^{2,12}. Otros autores han documentado que el HPT MEN o el familiar no MEN pueden representar hasta un 30-50% de los casos de HPT infantil, en contraste con el 5% en los adultos¹⁷. Nuestros resultados apoyan estas cifras, pues el 31% de los pacientes presentaba un diagnóstico diferente del adenoma paratiroideo.

Había antecedentes familiares de afección paratiroidea o hipercalcemia en un porcentaje significativo de pacientes. Sin embargo, con frecuencia ello indicaba la presencia de HPT MEN o familiar no MEN. Ello es de esperar, dado que las formas familiares de HPT (HPT MEN o familiar no MEN) pueden suponer el 10-50% de los casos de hipercalcemia infantil¹⁷. En cambio, una historia familiar positiva no se asoció fácilmente con el adenoma paratiroideo. Loh et al realizaron la misma observación, pues los antecedentes familiares de HPT sólo se hallaban presentes en 2 de 22 pacientes con adenoma¹⁴. Sin embargo, nosotros recomendamos efectuar un estudio genético en todos los pacientes y familiares diagnosticados de hiperplasia multiglandular sin antecedentes de síndrome MEN o familiar no MEN.

Algunos datos recientes sugieren que los síntomas en niños con HPT primario son más graves y más frecuentes que en los adultos^{6,12}. En nuestra serie, la alta incidencia (79%) de pacientes sintomáticos en el momento de efectuar el diagnóstico es similar a la descrita por Lawson et al, donde el 91% de los pacientes se hallaba sintomático¹. Esta observación contrasta con las halladas en los pacientes adultos, en las que sólo el 20-50% de los pacientes con HPT primario presentaba síntomas en el momento del diagnóstico^{6,18}. Esta discrepancia entre los niños y los adultos con HPT puede deberse a la rareza con que se procede a investigar sistemáticamente los valores séricos en los niños que presentan síntomas inespecíficos.

Las lesiones de los órganos efectores son frecuentes en los pacientes pediátricos con HPT; en algunos estudios se ha documentado la presencia de dichas lesiones en todos los pacientes sintomáticos¹. Nuestra incidencia de nefrolitiasis fue ligeramente inferior a la observada en otras series en las que se investigó a pacientes pediátricos con adenoma paratiroideo¹². Las tasas de nefrocal-

cinosis en niños con adenoma paratiroideo descritas con anterioridad han sido del 30-70%¹⁹. Nuestra tasa de nefrocalcinosis fue algo más baja, pues se documentó sólo en uno (8%) de los 13 pacientes en quienes se investigó específicamente. Nuestra incidencia de afección ósea fue asimismo más baja (34%) que la hallada con anterioridad en los casos con adenoma paratiroideo (80%)¹. La elevada incidencia de afección ósea en el niño no es sorprendente si se considera la alta tasa de recambio metabólico óseo a estas edades, en comparación con los adultos. Ello explicaría que la afección ósea sea común en los niños, pero que ocurra sólo en el 10% de los adultos^{20,21}. Nuestras bajas tasas de síntomas y de lesión de los órganos efectores pueden deberse al número de pacientes con trastornos familiares incluidos en el estudio que se diagnosticaron mediante programas de cribado, antes de que aparecieran los síntomas. Asimismo, dado que la lesión de los órganos efectores está relacionada con la intensidad y la duración de la hipercalcemia, normalmente mayores en el adenoma paratiroideo (que supone la mayor parte de los casos de HPT infantil en la bibliografía), nuestra inclusión de otras causas de HPT puede haber sido responsable de la baja prevalencia hallada de lesiones de los órganos efectores. Finalmente, el pequeño número de pacientes valorados mediante estudios radiológicos puede haber influido en la tasa de nefrocalcinosis observada.

Otro hallazgo de este estudio es el retraso significativo que se produce a menudo entre el comienzo de los síntomas y el momento del diagnóstico. Este retraso no se ha observado únicamente en este estudio, donde el promedio del tiempo transcurrido hasta el diagnóstico fue casi de 2 años, sino también en el estudio de Rapaport et al⁴, donde la duración media de los síntomas fue de 4,7 años. Sin embargo, se ha observado un intervalo más breve hasta el diagnóstico (7,2 meses) en una serie de pacientes con adenoma paratiroideo¹. Este retraso está relacionado probablemente con la escasa frecuencia con que se realizan las pruebas analíticas de cribado en los pacientes pediátricos, en comparación con los adultos. Este lamentable retraso puede asociarse con lesiones irreversibles de los órganos efectores, sobre todo disfunción renal^{4,22,23}. Los exámenes de laboratorio, incluida la determinación de los valores séricos de calcio y PTH, siguen siendo las pruebas principales para el diagnóstico del HPT^{24,25}.

En los pacientes adultos, la elevación de la fosfatasa alcalina ha sido un buen factor predictivo de la afección ósea y del requerimiento postoperatorio de suplementos de calcio, debido al "síndrome del hueso hambriento"²⁶. Sin embargo, dada la amplia gama de valores normales de la fosfatasa alcalina que se observan en el niño y su dependencia de la edad, esta relación ha sido difícil de constatar en los pacientes pediátricos¹. Nuestros resultados muestran que la fosfatasa alcalina sérica estaba elevada en un porcentaje significativo de pacientes, especialmente en los que presentaban una afectación ósea. Aunque algunas observaciones clínicas han sugerido una relación entre la fosfatasa alcalina elevada, la afección ósea y la hipocalcemia postoperatoria²⁷, nuestro estudio es el primero cuyo número de pacientes ha sido suficiente para demostrar estadísticamente esta diferencia.

En los pacientes adultos sin antecedentes de exploración quirúrgica cervical, se cree que es innecesario prac-

ticar pruebas adicionales para confirmar el diagnóstico y localizar la glándula anormal²⁸. La excepción se produce cuando se ha planificado una exploración quirúrgica limitada, con visualización y extirpación de una sola glándula. Sin embargo, se ha argumentado que en los niños hay una tasa más elevada de fracasos en la primera operación (20%), en comparación con los adultos (1%), generalmente por glándulas paratiroides ectópicas⁶. Por ejemplo, se ha hallado una quinta glándula paratiroidea en el timo en el 13% de los niños²⁹. Debido a ello, algunos autores han recomendado la práctica sistemática de una ecografía en el niño, posiblemente combinada con una gammagrafía con sestamibi⁶. Nuestros resultados, con un valor predictivo positivo del 95%, concuerdan con los publicados anteriormente respecto a la eficacia de la ecografía para el diagnóstico de la patología paratiroidea³⁰. Por tanto, la ecografía es un método incruento y fidedigno para confirmar preoperatoriamente la patología paratiroidea en los niños. Otros estudios incluyen la gammagrafía con ⁹⁹Tc y sestamibi, con una sensibilidad del 67-80% para localizar los adenomas, y del 45-60% para la hiperplasia, aunque los resultados no están bien establecidos para la edad infantil^{31,32}. La localización mediante medicina nuclear se limitó en este estudio a sólo 3 pacientes, cuya patología se localizó con precisión en 2 de ellos.

El tratamiento quirúrgico del HPT infantil se individualizó, pero consistió en la paratiroidectomía uniglandular para el adenoma aislado, la paratiroidectomía subtotal o la paratiroidectomía total con autotrasplante. Las 2 últimas opciones se utilizan en los procesos hiperplásicos hereditarios y multiglandulares, como MEN o la hiperplasia familiar³³. La localización preoperatoria mediante gammagrafía con sestamibi o ecografía de alta resolución, unidas al análisis rápido intraoperatorio de PTH, ha hecho posible las exploraciones unilaterales menos invasivas guiadas por las imágenes, en pacientes muy seleccionados. Las ventajas percibidas son las siguientes: incisiones más pequeñas, menos dolor, tiempo quirúrgico más breve y estancia hospitalaria más corta³³. Este ha sido nuestro enfoque preferido en determinados pacientes. Sin embargo, la exploración tradicional de ambos lados del cuello sigue siendo el método estándar, especialmente en las reintervenciones y ante la sospecha de enfermedad multiglandular.

En nuestro centro pocos pacientes han experimentado efectos importantes a largo plazo como consecuencia de la paratiroidectomía: 2 pacientes (4%) presentaron una hipocalcemia permanente, en 3 pacientes (6%) persistió la hipercalcemia y no hubo ningún caso de lesión permanente del nervio recurrente laríngeo. Esta tasa de complicaciones de la paratiroidectomía en el niño es comparable al 3% de hipocalcemia permanente en los pacientes adultos, que suele citarse en la bibliografía³⁴. Las tasas de complicaciones fueron similares en los niños a quienes se realizaron múltiples operaciones por presentar una hipercalcemia persistente o recurrente. Esta tasa es más baja que la citada habitualmente en otras series de reintervenciones paratiroides en los adultos, que pueden presentar una incidencia del 8% de parálisis permanente de las cuerdas vocales³⁵⁻³⁷. La tasa global de éxitos en el tratamiento quirúrgico del HPT en los pacientes pediátricos es excelente; se ha señalado previamente que el tratamiento quirúrgico es más eficaz

que el tratamiento médico en los lactantes y los recién nacidos¹¹. Nosotros hemos logrado la recuperación satisfactoria de la calcemia normal en el 94% de los casos mediante la cirugía, cifra comparable al 95% referido en informes previos¹⁹.

CONCLUSIONES

La enfermedad hiperparatiroidea primaria infantil es más frecuente en las niñas, y más en los adolescentes que en los niños más pequeños; con frecuencia es sintomática, suele deberse a un adenoma aislado, y se acompaña de una morbilidad significativa. A pesar de la elevada frecuencia de síntomas en el hiperparatiroidismo infantil, en comparación con el adulto, el diagnóstico definitivo se retrasa a menudo significativamente tras el comienzo de los síntomas. En los niños con sospecha de HPT deben investigarse los valores séricos de calcio y PTH. A menudo es útil realizar otras investigaciones analíticas y radiológicas para confirmar el diagnóstico, así como para valorar las complicaciones del HPT y preparar el tratamiento quirúrgico. La paratiroidectomía tiene escasas complicaciones, es eficaz para restaurar la calcemia normal y es el tratamiento de elección en los niños con HPT.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lawson ML, Miller SF, Ellis G, Filler RM, Kooh SW. Primary hyperparathyroidism in a paediatric hospital. *QJM*. 1996;89:921-32.
2. Girard RM, Belanger A, Hazel B. Primary hyperparathyroidism in children. *Can J Surg*. 1982;25:11-3, 32.
3. Mannix H Jr. Primary hyperparathyroidism in children. *Am J Surg*. 1975;129:528-31.
4. Rapaport D, Ziv Y, Rubin M, Huminer D, Dintsman M. Primary hyperparathyroidism in children. *J Pediatr Surg*. 1986;21:395-7.
5. Allo M, Thompson NW, Harness JK, Nishiyama RH. Primary hyperparathyroidism in children, adolescents, and young adults. *World J Surg*. 1982;6:771-6.
6. Harman CR, Van Heerden JA, Farley DR, Grant CS, Thompson GB, Curlee K. Sporadic primary hyperparathyroidism in young patients: a separate disease entity? *Arch Surg*. 1999;134:651-5; discussion 655-6.
7. Damiani D, Aguiar CH, Bueno VS, et al. Primary hyperparathyroidism in children: patient report and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1998;11:83-6.
8. Makhdoomi KR, Chalmers J, Campbell IW, Browning GG. Delayed diagnosis of juvenile primary hyperparathyroidism. *J R Coll Surg Edinb*. 1996;41:351-3.
9. Huang CB, Huang SC, Chou FF, Chen WJ. Primary hyperparathyroidism in children: report of a case and a brief review of the literature. *J Formos Med Assoc*. 1993;92:1095-8.
10. Van Heerden JA, Grant CS. Surgical treatment of primary hyperparathyroidism: an institutional perspective. *World J Surg*. 1991;15:688-92.
11. Cakmak O, Agis ER, Tezic T, Ates G. Primary hyperparathyroidism in infancy: a case report. *J Pediatr Surg*. 1996;31:437-8.
12. Hsu SC, Levine MA. Primary hyperparathyroidism in children and adolescents: the Johns Hopkins Children's Center experience 1984-2001. *J Bone Miner Res*. 2002;17 Suppl 2:44N-50N.
13. Bjernulf A, Hall K, Sjogren L, Werner I. Primary hyperparathyroidism in children. Brief review of the literature and a case report. *Acta Paediatr Scand*. 1970;59:249-8.
14. Loh KC, Leong KH, Low YP, Low CH, Yap WM. Primary hyperparathyroidism: a case with severe skeletal manifestations. *Ann Acad Med Singapore*. 1995;24:874-88.
15. Kebebew E, Clark OH. Parathyroid adenoma, hyperplasia, and carcinoma: localization, technical details of primary neck exploration, and treatment of hypercalcemic crisis. *Surg Oncol Clin N Am*. 1998;7:721-48.
16. Tsang RC, Noguchi A, Steichen JJ. Pediatric parathyroid disorders. *Pediatr Clin North Am*. 1979;26:223-49.
17. Marx SJ. New insights into primary hyperparathyroidism. *Hosp Pract (Off Ed)*. 1984;19:55-63.
18. Horwitz MJ, Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism and parathyroid hormone-related protein. *Curr Opin Rheumatol*. 1994;6:321-8.
19. Bhowmick SK, Lim-Co RY, Beals DA, Martineau DS. Pathological case of the month: primary hyperparathyroidism. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1996;150:431-2.
20. Melton LJ 3rd. Epidemiology of primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 1991;6 Suppl 2:25-30; discussion 31S-2S.
21. Heath DA. Primary hyperparathyroidism and renal osteodystrophy. *Curr Opin Rheumatol*. 1991;3:490-5.
22. Palmer FJ, Warren MC. Diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism. *Compr Ther*. 1987;13:31-6.
23. Palmer M, Ljunghall S, Akerstrom G, et al. Patients with primary hyperparathyroidism operated on over a 24-year period: temporal trends of clinical and laboratory findings. *J Chronic Dis*. 1987;40:121-30.
24. Gough IR, Thompson NW, Eckhauser FE. The value to the surgeon of parathyroid hormone assays in primary hyperparathyroidism. *Aust N Z J Surg*. 1988;58:381-6.
25. Allen DB, Friedman AL, Hendricks SA. Asymptomatic primary hyperparathyroidism in children. Newer methods of preoperative diagnosis. *Am J Dis Child*. 1986;140:819-21.
26. Minisola S, Scarnecchia L, Carnevale V, et al. Clinical value of the measurement of bone remodelling markers in primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest*. 1989;12: 537-42.
27. Ross AJ III. Parathyroid surgery in children. *Prog Pediatr Surg*. 1991;26:48-59.
28. Roe SM, Burns RP, Graham LD, Brock WB, Russell WL. Cost-effectiveness of preoperative localization studies in primary hyperparathyroidism disease. *Ann Surg*. 1994;219: 582-6.
29. Diaz-Buxo JA, Geissinger WT, Walker PJ, et al. Total parathyroidectomy and autotransplantation. *Clin Nephrol*. 1981;16:276-82.
30. Bender TM, Ledesma-Medina J, Towbin RB. Pediatric case of the day: ectopic intrathyroidal parathyroid adenoma. *Radiographics*. 1992;12:1035-7.
31. Heller KS, Attie JN, Dubner S. Parathyroid localization: inability to predict multiple gland involvement. *Am J Surg*. 1993;166:357-9.
32. Lee VS, Wilkinson RH Jr, Leight GS Jr, Coogan AC, Coleman RE. Hyperparathyroidism in high-risk surgical patients: evaluation with double-phase technetium-99m sestamibi imaging. *Radiology*. 1995;197:627-33.
33. Kearns AE, Thompson GB. Medical and surgical management of hyperparathyroidism. *Mayo Clin Proc*. 2002;77:87-91.
34. Udelsman R. Surgery in primary hyperparathyroidism: the patient without previous neck surgery. *J Bone Miner Res*. 2002;17 Suppl 2:126N-32N.
35. Jaskowiak N, Norton JA, Alexander HR, et al. Prospective trial evaluating a standard approach to reoperation for missed parathyroid adenoma. *Ann Surg*. 1996;224:308-20; discussion 320-1.
36. Kivlen MH, Bartlett DL, Libutti SK, et al. Reoperation for hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery*. 2001;130:991-8.
37. Mariette C, Pellissier L, Combemale F, Quievreux JL, Carnaille B, Proye C. Reoperation for persistent or recurrent primary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg*. 1998;383:174-9.