

Litiasis renal como forma de presentación de hiperparatiroidismo primario

L. Soriano Guillén, M.^aT. Muñoz Calvo, C. Torrijos Román,
I. Sánchez-Prieto Emmanuel, J. Pozo Román y J. Argente Oliver

Sección de Endocrinología. Hospital Universitario del Niño Jesús.
Departamento de Pediatría. Universidad Autónoma. Madrid.

(*An Esp Pediatr* 2001; 55: 277-281)

El hiperparatiroidismo primario en la infancia es una enfermedad infrecuente, debida en la mayoría de los casos a adenomas. El proceso puede cursar de forma asintomática y su diagnóstico debe sospecharse por la detección de hipercalcemia en las pruebas analíticas habituales.

Se describe el caso de un varón de 13 años de edad con hipercalcemia en quien la primera manifestación de la enfermedad fue litiasis renal. La resonancia magnética (RM) cervical mostró un nódulo paratiroideo derecho de 13 × 8 × 5 mm. La gammagrafía con cardiolite-tecnecio 99 (^{99m}Tc) era indicativa de adenoma paratiroideo inferior derecho. Se realizó paratiroidectomía inferior derecha que descartó hiperplasia del resto de las paratiroides y presencia de tejido ectópico. El diagnóstico anatomopatológico fue de adenoma de paratiroides. Tras la intervención quirúrgica, las concentraciones de calcio se normalizaron.

En conclusión, ante un niño con hipercalcemia y con sospecha de hiperparatiroidismo primario por los datos del laboratorio, debe realizarse gammagrafía con cardiolite-^{99m}Tc y RM cervical y, posteriormente, efectuar paratiroidectomía.

Palabras clave:

Hiperparatiroidismo. Litiasis renal. 1,25 (OH)₂ vitamina D₃.

RENAL LITHIASIS AS A MANIFESTATION OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

Primary hyperparathyroidism is an infrequent condition in infancy and is usually due to adenoma. It may be asymptomatic and is suspected when isolated hypercalcemia is detected in routine investigations. We describe the case of a 13-year-old boy with hypercalcemia presenting as renal lithiasis. Cervical magnetic resonance revealed a 13 × 8 × 5 mm-node in the right parathyroid. Gamma-

graphy with Cardiolite-Techneium 99 suggested an adenoma in the inferior right portion of the parathyroid. Right inferior parathyroidectomy was performed and ectopic tissue, as well as hyperplasia of the parathyroids, was removed. The histopathological diagnosis was adenoma of the parathyroid gland. After surgery blood calcium levels returned to normal. In conclusion, cervical magnetic resonance and gammography with Cardiolite-Techneium 99 should be performed in children presenting hypercalcemia and laboratory results suggestive of primary hyperparathyroidism. Subsequently, parathyroidectomy should be performed.

Key words:

Hyperparathyroidism. Renal lithiasis. 1,25 (OH)₂ vitamin D₃.

INTRODUCCIÓN

El hiperparatiroidismo primario en la infancia es una enfermedad infrecuente¹; sin embargo, en la población adulta se ha observado un incremento, tanto en la incidencia como en la prevalencia, durante las dos últimas décadas, debido, al menos en parte, a la detección sistemática de las concentraciones de calcio total en los diferentes exámenes de salud².

El 80% de los hiperparatiroidismos primarios se deben a adenomas de las paratiroides, menos del 1% a carcinomas, y el 15-20% a hiperplasias; de éstas, el 50% pertenecen al grupo de neoplasias endocrinas múltiples (MEN)³. Esta distribución se mantiene en la infancia, a excepción de en el recién nacido y el lactante en los que predomina la hiperplasia⁴.

Hasta el 80% de los casos de hiperparatiroidismo cursan en forma asintomática y su diagnóstico se sospecha

Correspondencia: Dra. M.^aT. Muñoz Calvo.
Sección de Endocrinología. Hospital Universitario del Niño Jesús.
Avda. Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid.

Recibido en diciembre de 2000.

Aceptado para su publicación en marzo de 2001.



Figura 1. Radiografía simple de abdomen: dos imágenes hiperdensas en riñón izquierdo.

TABLA 1. Valores de calcio total e iónico, fósforo, magnesio y parathormona (PTH) antes y después de la cirugía

	Calcio total (mg/dl)	Calcio iónico (mg/dl)	Fósforo (mg/dl)	Magnesio (mg/dl)	PTH intacta (pg/ml)
Diagnóstico	14,1	1,7	2,8	1,8	108
Poscirugía	9,6	1,2	4,5	1,8	18

por la detección de hipercalcemia en las determinaciones analíticas habituales⁵.

Cuando los estudios analíticos orientan el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario, es preciso efectuar pruebas de imagen para localizar la lesión antes de practicar la cirugía y, sobre todo, para establecer el diagnóstico diferencial entre adenoma e hiperplasia⁶. Es frecuente que, antes de la intervención quirúrgica, se realicen una o varias técnicas no invasivas de localización, con el fin de facilitar la búsqueda quirúrgica, disminuir el tiempo de intervención y evitar las complicaciones. La localización durante la cirugía de las glándulas paratiroides anormales puede presentar dificultades debido al pequeño tamaño de las glándulas adenomatosas o hiperplásicas; su

ubicación variable, que abarca desde el ángulo de la mandíbula hasta el mediastino posterior, y la posibilidad de que existan glándulas supernumerarias hiperfuncionantes, así como la escasa experiencia quirúrgica en pediatría. No obstante, la cirugía es el único tratamiento curativo en el hiperparatiroidismo primario⁷.

Se presenta un caso clínico de esta enfermedad, así como la metodología empleada para su diagnóstico y tratamiento.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Varón de 13 años y 2 meses que acudió al Servicio de Urgencias del Hospital Universitario del Niño Jesús por dolor en región lumbar izquierda, de varias horas de evolución, que se irradiaba a región inguinal del mismo lado y se acompañaba de episodio de hematuria macroscópica. En la exploración presentaba puñopercusión renal izquierda positiva. Se realizó un análisis de orina, en el que se detectó intensa hematuria, y una radiografía de abdomen simple, en la que se observaron dos imágenes hiperdensas en el riñón izquierdo, compatibles con cálculos renales (fig. 1). La ecografía renal mostró una imagen hiperecogénica, con sombra acústica y sin signos de nefrocalcinosis. El paciente fue ingresado con el diagnóstico de cólico nefrítico secundario a litiasis renal y se instauró tratamiento con sueroterapia y espasmolíticos. Durante su ingreso desaparecieron los síntomas clínicos y el paciente eliminó un cálculo blanquecino, duro, de pequeño tamaño, cuyo análisis demostró su composición de oxalato cálcico.

No se recogieron antecedentes familiares ni personales de interés. La exploración física, una vez desaparecido el episodio doloroso, fue normal. La talla (155,3 cm [P₅₀₋₇₅]), peso (44,5 kg [P₅₀]), presión arterial (115/50 mmHg) y frecuencia cardíaca (70 lat./min) fueron, así mismo, normales, y el desarrollo puberal, en el estadio II de Tanner.

Se realizaron los estudios complementarios que se detallan a continuación:

Analítica general. Hemograma normal. En la bioquímica general destacaban los siguientes resultados: calcio total, 14,1 mg/dl (valores normales [VN], 9,2-10,4); calcio iónico, 1,7 mg/dl (VN, 1,1-1,4); fósforo, 2,8 mg/dl (VN, 2,7-5,3); magnesio, 1,8 mg/dl (VN, 1,63-2,15) (tabla 1). Los estudios en orina mostraron: aclaramiento de creatinina, 58 ml/min/1,7 m²; filtrado glomerular, 90 ml/min/1,7 m²; calciuria, 9 mg/kg/día (VN, 0,05-3,99); reabsorción tubular de fosfatos, 58% (VN, > 80).

Hormonales. Las concentraciones de parathormona (PTH) se encontraron elevadas (PTH intacta: 108 pg/ml [VN, 10-65]) (tabla 1) y normales los de 1,25 dihidroxivitamina D₃ (37,4 pg/ml [VN, 18-78]). Los valores de osteocalcina fueron de 64,2 ng/dl (VN, 2-12) y los de calcitocina, 15,4 pg/ml (VN, < 150).

Estudios de imagen. No se observaron signos de osteoporosis en la radiografía simple de cráneo y de mano-mu-

ñeca izquierda. La edad ósea era similar a la cronológica. La ecografía renal (tras la expulsión del cálculo) y la ecografía tiroidea resultaron normales. La RM cervical mostró un nódulo paratiroideo derecho de $13 \times 8 \times 5$ mm, con otra imagen localizada en mediastino que podría tratarse de tejido paratiroideo ectópico o de adenopatía (fig. 2). La gammagrafía con cardiolite- ^{99m}Tc era indicativa de adenoma paratiroideo inferior derecho (fig. 3). La densitometría ósea en L₂-L₄ ($0,67 \text{ g/m}^2$ [-2,9 DE]) (expresados en Z score) indicó la presencia de osteoporosis lumbar.

Los resultados bioquímicos hormonales parecían señalar la existencia de hiperparatiroidismo primario, presumiblemente debido a un adenoma paratiroideo.

La intervención quirúrgica consistió en la realización de paratiroidectomía inferior derecha, descartándose hiperplasia del resto de las paratiroides y presencia de tejido ectópico.

El diagnóstico anatomopatológico fue adenoma paratiroideo inferior derecho.

Inicialmente, como tratamiento posquirúrgico se administró calcio por vía intravenosa, y posteriormente, en forma oral como tratamiento de mantenimiento durante 2 meses, en dosis decrecientes. A las 6 semanas de la intervención quirúrgica el paciente presentaba el siguiente control analítico: calcio total, 9,6 mg/dl; fósforo, 4,5 mg/dl; magnesio, 1,8 mg/dl, y PTH intacta, 18,2 pg/ml (tabla 1).

DISCUSIÓN

El hiperparatiroidismo primario es una enfermedad relativamente frecuente en adultos, sobre todo en mujeres, observándose el pico máximo de incidencia entre los 50 y los 60 años. Heath et al¹ estiman que la incidencia es de 25-30 casos/100.000, de los que sólo el 1-2% son menores de 20 años, por lo que su hallazgo en la edad pediátrica es excepcional.

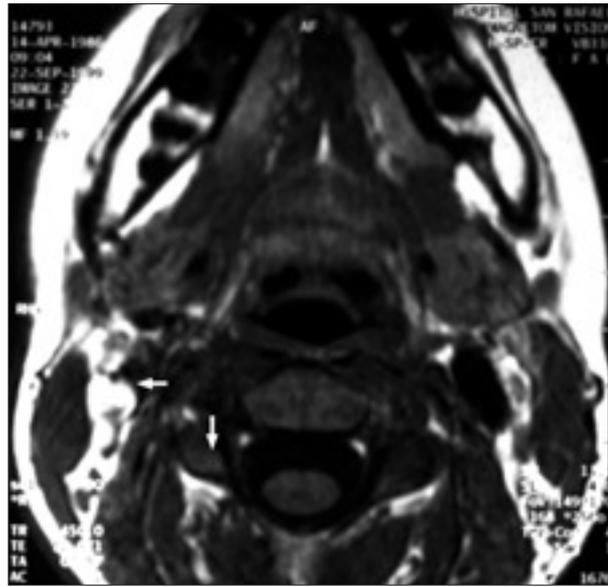


Figura 2. RM cervical: nódulo paratiroideo derecho de $13 \times 8 \times 5$ mm, y otra imagen localizada en mediastino que podría tratarse de tejido paratiroideo ectópico o de una adenopatía.

El diagnóstico de hiperparatiroidismo primario debe sospecharse por las manifestaciones clínicas, aunque hasta el 80% de los casos pueden cursar de forma asintomática. Las manifestaciones clínicas se deben generalmente a la hipercalcemia crónica y entre los síntomas más frecuentes se encuentran: *a*) en el riñón, nefrolitiasis y nefrocalcinosis; *b*) en el hueso, fracturas patológicas y dolores óseos, y *c*) síntomas inespecíficos, anorexia, náuseas, vómitos, poliuria, polidipsia y pérdida de peso. Asimismo, el paciente presenta astenia, labilidad emocional, disminución del rendimiento escolar y depresión. Los valores séricos de los marcadores bioquímicos de remodelación ósea son elevados.

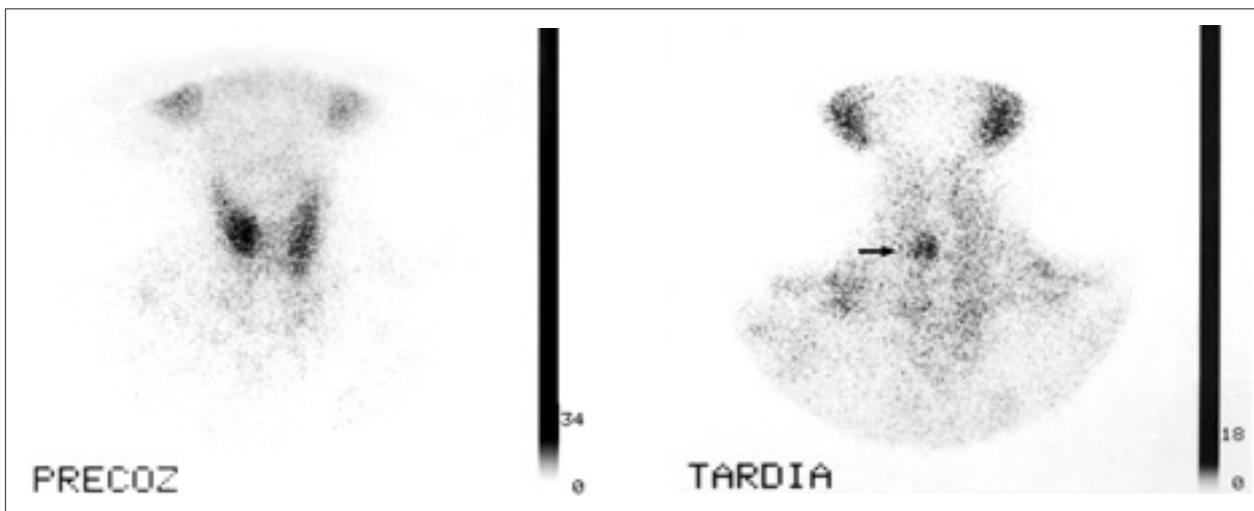


Figura 3. Gammagrafía con cardiolite- ^{99m}Tc : sospecha de adenoma paratiroideo inferior derecho.

lado óseo, como la osteocalcina, se encuentran habitualmente elevados, pero su utilidad diagnóstica es escasa. En este caso, la forma de presentación fue litiasis, proceso cuya incidencia en el hiperparatiroidismo de la infancia oscila entre el 30 y el 70%⁸.

Los hiperparatiroidismos primarios en la infancia pueden ser esporádicos o familiares. Dentro de estos últimos, es importante descartar la existencia de una MEN tipo I o II. El tipo I se hereda de forma autosómica dominante y se caracteriza por la presencia de hiperplasia o adenoma de los islotes pancreáticos, del lóbulo anterior de la hipófisis y de las paratiroides. El gen *MEN1* está localizado en el cromosoma 11q11.13⁹. En el MEN tipo II, el hiperparatiroidismo está asociado, en la mitad de los casos, a feocromocitoma y, en todos los casos, a carcinoma medular de tiroides. El diagnóstico molecular se basa en el estudio del protooncogén *ret*¹⁰. Nuestro caso no tenía antecedentes familiares de estas enfermedades, por lo que fue diagnosticado de una forma esporádica.

Otros genes implicados en el desarrollo del proceso paratiroideo son: el propio gen de la PTH (11p15), y el oncogén *PRAD1* (11q13) próximo a la región 5' del gen de la PTH. Hasta en el 5% de los adenomas de paratiroides se ha observado que estos genes sufren un realineamiento que produce un aumento de la expresión del oncogén *PRAD1* y, por lo tanto, un incremento de las mitosis de las células paratiroides¹¹⁻¹³.

Ante una hipercalcemia detectada en un análisis habitual, debe sospecharse hiperparatiroidismo primario cuando se presentan los siguientes datos analíticos: calcio total e iónico elevados, proteínas totales normales, disminución de los valores de fósforo y magnesio, PTH elevada, 1,25 (OH) vitamina D normal o aumentada, hipercalcemia e incremento del adenosinmonofosfato cíclico (AMPc) en orina¹⁴. Los estudios de imagen permitirán valorar la afectación de hueso cortical (radiografías de esqueleto) y trabecular (densitometría ósea)^{6,15,16}. Sólo esta última se encontró alterada en nuestro paciente con una moderada osteoporosis lumbar.

Previamente a la cirugía, deben realizarse pruebas de imagen para intentar localizar la lesión y, sobre todo, la presencia de glándulas ectópicas o supernumerarias que, de otro modo, podrían pasar desapercibidas. No existe una técnica de imagen idónea; por ello, se investiga continuamente en el desarrollo de nuevas y mejores técnicas, no invasivas, que permitan obtener de forma sencilla la máxima información acerca de la ubicación del tejido glandular anormal. Entre las técnicas no invasivas más comunes se incluyen la ecografía, la gammagrafía con cardiolite-^{99m}Tc (alta sensibilidad) y la RM cervical (mejor visualización del mediastino y zona transesofágica)¹⁷.

Aunque el tratamiento del hiperparatiroidismo primario y los beneficios de la cirugía continúan siendo objeto de controversia, hoy por hoy en el tratamiento quirúrgico es el único capaz de lograr la curación del proceso. En 1991,

en la Conferencia de Consenso del Instituto Nacional de la Salud de Estados Unidos (NIH)¹⁸, se establecieron una serie de criterios, todos ellos indicativos de tratamiento quirúrgico: valores de calcio superiores a 1 mg/dl de los límites de la normalidad, hipercalcemia, nefrolitiasis o nefrocalcinosis, disminución del aclaramiento de creatinina, alteraciones radiológicas compatibles con enfermedad paratiroidea, disminución de la densidad mineral ósea por debajo de 2 desviaciones estándar para la edad y el sexo y episodio de hipercalcemia. En nuestro caso se asociaban varios de estos criterios.

En conclusión, ante un niño con hipercalcemia y con sospecha de hiperparatiroidismo primario por los datos del laboratorio, debe realizarse una gammagrafía con cardiolite-^{99m}Tc y RM cervical y posteriormente, efectuar paratiroidectomía.

BIBLIOGRAFÍA

1. Heath HWI, Hodgson SF, Kennedy MA. Primary hyperparathyroidism: incidence, morbidity and potential economic impact in a community. *N Engl J Med* 1980; 302: 189-193.
2. Allo M, Thompson NW, Harness JK, Nishiyama RH. Primary hyperparathyroidism in children, adolescents and young adults. *World J Surg* 1982; 6: 771-776.
3. Sahrani A, Levine MA. Primary hyperparathyroidism. *Lancet* 1997; 349: 1233-1238.
4. Girard RM, Belanger A, Hazel B. Primary hyperparathyroidism in children. *Can J Surg* 1982; 25: 11-13.
5. Bilezikian JP, Siverberg SJ, Gartenberg F. Clinical presentation of primary hyperparathyroidism. En: Bilezikian JP, Levine MA, Marcus R, eds. *The parathyroids*. Nueva York: Raven Press, 1994; 457-469.
6. Doppman JL, Miller DL. Localization of parathyroid tumors in patients with asymptomatic hyperparathyroidism and no previous surgery. *J Bone Mineral Res* 1991; 6: S153-S158.
7. Silverberg SJ, Bilezikian JP, Bone HG, Talpos GB, Horowitz MJ, Stewart AF. Therapeutic controversies in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2275-2285.
8. Allen DB, Friedman AL, Hendricks SA. Asymptomatic primary hyperparathyroidism: newer methods of preoperative diagnosis. *AJDC* 1986; 140: 819-821.
9. Larsson C, Weber G, Kvanta E, Lewis K, Janson M, Jones C et al. Isolation and mapping of polymorphic cosmid clones used for sublocalization in the multihormone neoplasia type 1 locus. *Hum Genet* 1992; 89: 187-193.
10. González Casado I, Gracia Bouthelier R. Hiperparatiroidismo e hiperparatiroidismo. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F, eds. *Tratado de endocrinología pediátrica y del adolescente*, 1ª ed. Madrid: Edimsa, 1995; 567-576.
11. Rosenberg CL, Kim HG, Shows TB, Kronenberg HM, Arnold A. Rearrangement and overexpression of D11S287E, a candidate oncogene on chromosome 11q13 in benign parathyroid tumors. *Oncogene* 1991; 6: 449-453.
12. Arnold A, Kim HG, Gaz RD, Eddy RL, Fukushima Y, Byers MG et al. Molecular cloning and chromosomal mapping of DNA rearranged with the parathyroid hormone gene in a parathyroid adenoma. *J Clin Invest* 1989; 83: 2034-2040.

13. Hsi ED, Zuckergerg LR, Yang WI, Arnold A. Cyclin D1/PRAD1 expression in parathyroid adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1736-1739.
14. Bringham FR, Demay MB, Kronenberg HM. Hormones and disorders of mineral metabolism. En: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, eds. *Williams textbook of endocrinology*, 9ª ed. Filadelfia: Saunders, 1998; 1155-1209.
15. Silverberg SJ, Gartenberg F, Jacobs TP, Shane E, Siris E, Staron RB et al. Increase bone mineral density after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 729-734.
16. Nakaoka D, Sugimoto T, Kobayashi T, Yamaguchi T, Kobayashi A, Chihara K. Prediction of bone mass change after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1901-1907.
17. Doppman JL, Miller DL. Localization of parathyroid tumors in patients with asymptomatic hyperparathyroidism and no previous surgery. *J Bone Mineral Res* 1991; 6: S153-S158.
18. Potts JT Jr, Fradkin JE, Aurbach GD, Bilezikian JP, Raisz LG. Proceedings of the NIH Consensus Development Conference on Diagnosis and Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 1991; 6: S1-S165.