

# Hiperparatiroidismo en la neoplasia endocrina múltiple tipo 1: presentación de un caso en la edad pediátrica

## The onset of hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1 at a pediatric age

Constanza Navarro Moreno<sup>1</sup>, José Ignacio Martínez Pueyo<sup>2</sup>, María José Rivero Martín<sup>1</sup>,  
María José Alcázar Villar<sup>1</sup>, Araceli García Vázquez<sup>3</sup>, María Pilar Pérez Segura<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada, Madrid (España)

<sup>2</sup>Cirugía General. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid (España)

<sup>3</sup>Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid (España)

### Resumen

**Introducción:** el síndrome MEN1 se caracteriza por la aparición de hiperplasias y neoplasias glandulares en múltiples tejidos endocrinos. Su manifestación más frecuente y precoz es el hiperparatiroidismo. Caso clínico: niña de 10 años diagnosticada de MEN1 que presenta hiperparatiroidismo y osteopenia. Se realiza paratiroidectomía de las glándulas paratiroides (GPT) superiores con autotransplante en antebrazo derecho. No se consigue localizar las GPT inferiores. Postintervención presenta recurrencia del hiperparatiroidismo. Se realiza ecografía cervical en la que se observan nódulos tiroideos en ambos lóbulos tiroideos inferiores. Se realiza PAAF del nódulo izquierdo que confirma la presencia de tejido paratiroideo. Se diagnostican GPT inferiores de localización intratiroidea. **Conclusión:** El hiperparatiroidismo aumenta el riesgo de desarrollar osteoporosis a largo plazo, por lo que es importante vigilar la densidad mineral ósea en estos pacientes. Aunque no existe consenso sobre el momento más idóneo de intervención en el hiperparatiroidismo asociado al MEN1, en caso de afectación ósea estaría indicada la paratiroidectomía. Con el objetivo de aumentar el éxito de la intervención es de suma importancia

localizar previamente las GPT, e investigar la existencia de GPT supranumerarias o ectópicas.

**Palabras clave:** hiperparatiroidismo, MEN1, paratiroidectomía.

### Abstract

**Introduction:** the MEN1 syndrome is characterized by a propensity to develop glandular hyperplasia and neoplasia of endocrine organs. The hyperparathyroidism is its most common and precocious manifestation. Case report: a 10-year-old girl diagnosed with MEN1 presented hyperparathyroidism and osteopenia. A parathyroidectomy of the two superior parathyroid glands (PTG) and autotransplantation in the forearm was performed. The inferior PTG were not located. After surgery she developed a recurrence of her hyperparathyroidism. The performance of neck ultrasound showed thyroid nodules in both inferior thyroid lobes. The FNA of the left nodule confirmed the presence of parathyroid tissue. The girl was diagnosed with ectopic intrathyroidal PTG. **Conclusions:** hyperparathyroidism increases the risk of osteoporosis. The examination of bone mineral density is therefore highly recommended for patients presenting this pathology. Controversy exists regarding timing of the surgery, but in case of bone disease a parathyroidectomy should be performed. The localization of the PTG and searching for supernumerary or ectopic PTG before surgery are necessary conditions to improve the success of the procedure.

**Key Words:** hyperparathyroidism, MEN1, parathyroidectomy.

### Correspondencia:

Constanza Navarro Moreno  
Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Fuenlabrada,  
Calle Camino del Molino 2,  
28942, Fuenlabrada, Madrid, España,  
Tel: 916006455  
E-mail: constanza.navarro@salud.madrid.org

## Introducción

El síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1) es un síndrome genético, que se caracteriza por la aparición de hiperplasias y neoplasias multicéntricas y recurrentes en diversos tejidos glandulares<sup>(1-4)</sup>. Su prevalencia es de 2 a 20 casos por 100.000 habitantes<sup>(5)</sup>. Afecta característicamente a las glándulas paratiroides (GPT), siendo el hiperparatiroidismo la manifestación más precoz y frecuente; se presenta en más del 90% de los pacientes<sup>(6, 7)</sup>.

La herencia es autosómica dominante, con una expresividad variable, y una penetrancia alta que aumenta con la edad, alcanza un pico entre la tercera y la quinta década de vida. Sin embargo, el rango de edad se extiende desde los 10 a los 60 años, de modo que a los 10 años el 7% presentarán algún tipo de manifestación endocrinológica, y a los 60 años el 100%<sup>(5, 8)</sup>.

La detección de las mutaciones responsables permite identificar a los portadores. A pesar de esto, no existe ningún tratamiento profiláctico, y la única acción preventiva disponible es la vigilancia periódica, con el fin de detectar precozmente las alteraciones, y realizar intervenciones tempranas<sup>(9)</sup>. Existen distintos protocolos de seguimiento. Entre ellos el propuesto por Argente *et al*<sup>(5)</sup>, similar al de Brandi *et al*<sup>(10)</sup>, que aconsejan la realización de pruebas de laboratorio y de imagen en función de la edad. Aunque las manifestaciones en la edad pediátrica son infrecuentes, está indicado investigar a los portadores desde los 5 años.

Ante el diagnóstico de hiperparatiroidismo existe la posibilidad de realizar una paratiroidectomía. En este caso cobra una gran importancia el conocimiento de la anatomía de las GPT<sup>(11)</sup>. En el MEN1 el número de GPT puede ser superior a cuatro hasta en un 20% de los casos. Además pueden existir GPT ectópicas (tiroides, timo, mediastino)<sup>(6)</sup>, lo que supone un reto diagnóstico y quirúrgico incluso en manos expertas.

Se presenta un caso de MEN1 caracterizado por una aparición muy temprana de hiperparatiroidismo. Con la peculiaridad añadida de que ambas GPT inferiores se localizaban ectópicas a nivel intratiroideo. De esta forma, se intenta mostrar una sistematización en la búsqueda preoperatoria de las GPT y en caso de persistencia o recurrencia del hiperparatiroidismo postintervención.

## Caso clínico

Se deriva a la consulta de Endocrinología Pediátrica una niña de 10 años y 8 meses por ser portadora de la mutación 2556delAT en el gen MEN1, detectada en el contexto de un estudio familiar. No refiere sintomatología. La exploración completa, incluida la antropo-

metría, es normal y el desarrollo puberal se encuentra en estadio III de Tanner.

Hasta los 9 años siguió controles en otro centro. A los 2 años se hizo ecografía cervical en la que se describe el tiroides con apariencia multinodular, sin alteración en la función tiroidea. A los 8 años se realizó gammagrafía de paratiroides en la que no se observan alteraciones. Consta una analítica realizada a los 9 años en la que presenta hipercalcemia con paratohormona (PTH) normal: Ca iónico 1,44 mmol/l (1 -1,35 mmol/l), PTH 22,6 pg/ml (12 - 65 pg/ml).

Se inicia despistaje de hiperparatiroidismo: Ca iónico 1,42 mmol/L, PTH intacta 69 pg/ml. En la orina de 24 horas presenta Ca 229 mg/día = 5,2 mg/kg/día (normal < 4 mg/kg/día), con cociente Ca/creatinina 0,21 (normal < 0,21). Se realiza ecografía cervical en la que se visualizan nódulos tiroideos (NT) benignos en lóbulo superior derecho, y adenomas paratiroides inferiores bilaterales y probable superior izquierdo. El estudio de función tiroidea no muestra alteraciones.

Se evalúa la densidad mineral ósea (DMO) con una densitometría radiológica de doble energía (DEXA) de la columna vertebral lumbar: 0,621 g/cm<sup>2</sup> (-2.26 z-score según las tablas de Boot *et al* ajustadas al estadio de Tanner<sup>(12)</sup>, lo que diagnostica osteopenia.

Ante la presencia de afectación ósea coincidiendo con el pico de adquisición de masa ósea en el periodo puberal se decide intervenir. Previo a la intervención se amplía el estudio de imagen. Se realiza gammagrafía con tecnecio-sestamibi, SPECT y RM cervical en las que no tienen traducción las lesiones referidas en la ecografía.

En el acto quirúrgico se encuentran las dos GPT superiores aumentadas de tamaño, en su localización habitual. Tras confirmar mediante biopsia que se trata de tejido paratiroideo se extirpan. No se identifican las GPT inferiores. Se extirpan restos tímicos. Se realiza autotransplante en antebrazo derecho de fragmentos de GPT. La anatomía patológica diagnostica hiperplasia inespecífica de las GPT superiores.

Al mes de la reintervención reaparece la hipercalcemia: Ca iónico 1,44 mmol/L, con PTH máxima a los 9 meses de 108 pg/ml. En la ecografía cervical se visualiza un NT en polo inferior del lóbulo izquierdo, y otro nódulo en el tercio inferior del lóbulo derecho. Se sospecha que dichos NT correspondan a una localización intratiroidea de las GPT inferiores. Se realiza biopsia del nódulo izquierdo que es congruente con tejido paratiroideo. No se consigue obtener material del nódulo derecho.

Se realizan SPET y gammagrafía de paratiroides y del autotransplante sin obtener captación. Se practica test de isquemia para valorar el autotransplante. No

se obtiene gradiente unilateral, lo que sugiere que no es funcionante; PTH basal y postcompresión: brazo izquierdo 36 y 43 pg/ml, brazo derecho 40 y 47 pg/mL, respectivamente.

Se repite DEXA de la columna lumbar que muestra mala evolución hacia osteoporosis: DMO 0,703 g/cm<sup>2</sup> (-2,9 Z-score).

En el momento actual, la niña tiene 13 años y está siendo valorada conjuntamente con cirugía para planear reintervención.

## Discusión

En el hiperparatiroidismo asociado al MEN1 la cirugía está indicada ante hipercalcemia sintomática o muy elevada, nefrolitiasis, enfermedad ósea (fracturas o disminución de la DMO), y en caso de síntomas de gastrinoma que no se controlen con medicación<sup>(13, 14)</sup>. La controversia se plantea ante la hipercalcemia asintomática o con síntomas leves. Algunos autores recomiendan intervenir a los jóvenes dada su larga esperanza de vida, que aumenta el riesgo de enfermedad ósea futura. Otros aconsejan diferir la paratiroidectomía basándose en la alta tasa de recurrencias, al mismo tiempo, una intervención tardía supone un aumento de las GPT, lo que facilitaría la cirugía. Arnold et al<sup>(13)</sup> concluyen que estaría indicado operar ante disminución de la DMO. Carling et al<sup>(6)</sup> afirman que habría que considerar la cirugía en caso de aparición temprana del hiperparatiroidismo. Y Kollars et al<sup>(15)</sup> recomiendan la resección en todos los casos de hiperparatiroidismo primario en la infancia.

Dado que la hiperplasia/adenoma suele afectar a las cuatro GPT, está indicada la paratiroidectomía subtotal, o total con autotransplante heterotópico, y timectomía<sup>(5-7, 9, 15)</sup>. El éxito de la cirugía es mayor en los casos en que se ha localizado previamente la lesión<sup>(16)</sup>. La prueba de imagen más utilizada es la gammagrafía con tecnecio-sestamibi, preferiblemente combinada con SPECT. Otros estudios como la ecografía, la RM y la tomografía computarizada son menos útiles para identificar las GPT, pero pueden ayudar, particularmente en la visualización de NT. Si estas metodologías no permiten localizar la lesión puede plantearse el cateterismo venoso de los vasos tiroideos y mediastínicos para la determinación de PTH, o la angiografía digital<sup>(6, 17)</sup>.

La ectopia de las GPT dificulta la paratiroidectomía aún en manos expertas, sobre todo si no ha sido localizada preoperatoriamente o si se da en pacientes con enfermedad multiglandular<sup>(18)</sup>. Se atribuye a una migración anómala durante la embriogénesis<sup>(11, 19)</sup>. La incidencia de la ectopia intratiroidea oscila del 0,7 al 6,7%. La causa de este amplio rango se debe, probablemente, a la falta de consenso en la definición, algu-

nos autores se refieren exclusivamente a las GPT completamente englobadas en el tiroides, mientras que otros incluyen también a las GPT parcialmente incluidas en el parénquima tiroideo<sup>(20)</sup>. Ante el hallazgo de un NT en contexto de hiperparatiroidismo se debe investigar la posibilidad de que se trate de una ectopia de las GPT, pues éstas suponen una causa de paratiroidectomía fallida, además de aumentar la morbilidad por la necesidad de reintervención<sup>(19)</sup>. La PAAF guiada por ecografía es la técnica con mayor valor diagnóstico para determinar la naturaleza de los NT<sup>(18)</sup>.

Ante reaparición o persistencia del hiperparatiroidismo tras intervención se deberá investigar la presencia de tejido remanente o de GPT ectópicas, y la recurrencia a nivel del autotransplante en antebrazo. Para ello se puede determinar el gradiente de PTH en ambos brazos, analizando sus niveles en muestras simultáneas de las venas cubitales derecha e izquierda. En caso de que el autotransplante funcione adecuadamente el gradiente será >1:10, un gradiente >1:20 es indicativo de hiperfunción. También son útiles el test de isquemia<sup>(21)</sup> y la gammagrafía<sup>(6, 22)</sup>.

## Conclusiones

No existe consenso acerca del momento más idóneo de intervención en el hiperparatiroidismo asociado al MEN1, pero ante disminución de la DMO habrá que plantearse la paratiroidectomía individualizando cada caso. El éxito de la cirugía está estrechamente relacionado con la localización previa de las GPT. La localización ectópica y la presencia de GPT supranumerarias son una causa frecuente de paratiroidectomía fallida. Habrá que tener un alto grado de sospecha, y ante cualquier lesión sugestiva de tratarse de GPT investigarla a fin de facilitar la intervención y disminuir la tasa de recurrencias.

## Referencias Bibliográficas

1. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:541-567.
2. Hoff AO, Cote GJ, Gagel RF. Multiple endocrine neoplasias. *Annu Rev Physiol* 2000;62:377-411.
3. Marx SJ. Molecular genetics of multiple endocrine neoplasia types 1 and 2. *Nature Reviews* 2005;5:367-375.
4. Chernausek SD, Eng C. Pheochromocytoma and the multiple endocrine neoplasia syndromes. En: Sperling M.A. (Ed.). *Pediatric Endocrinology*. 3ª Edición. Philadelphia (USA): Elsevier; 2008.p. 512-529.

5. Neoplasia endocrina múltiple. En: Argente J, Soriano L (Ed). Manual de Endocrinología Pediátrica. 1ª Edición. Majadahonda (Madrid): Ergon; 2010.p.269-281.
6. Carling T, Udelsman R. Parathyroid surgery in familial hyperparathyroid disorders. *J Intern Med* 2005;257:27-37.
7. Root AW, Diamond FB. Disorders of mineral homeostasis in the newborn, infant, child, and adolescent. En: Sperling M.A. (Ed.). *Pediatric Endocrinology*. 3ª Edición. Philadelphia (USA): Elsevier; 2008.p.686-769.
8. Machens A, Schaaf L, Karges W. Age-related penetrance of endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): A multicentre study of 258 gene carriers. *Clin Endocrinol* 2007;67(4):613-622.
9. Fuleihan GE, Arnold A. Pathogenesis and etiology of primary hyperparathyroidism. Uptodate 2013 (fecha de consulta septiembre 2013). Disponible en: <http://www.uptodate.com>
10. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(12):5658-71.
11. Landaluce A, Portugal V, Basañez A, Álvares J, Sarabia S. Paratiroides intratiroides. *Endocrinol Nutr* 2007;54(6):328-30.
12. Boot AM, de Ridder MAJ, Pols HAP, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SMPF. Bone mineral density in children and adolescent: relation to puberty, calcium intake, and physical activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:57-62.
13. Arnold A; Snyder PJ; Mulder JE. Approach to therapy in multiple endocrine neoplasia type 1. Uptodate 2013 (fecha de consulta septiembre 2013). Disponible en: <http://www.uptodate.com>
14. Norton JA, Venzon DJ, Berna MJ, Alexander HR, Frake DL, Marx SJ et al. Prospective study of surgery for primary hyperparathyroidism (HPT) in multiple endocrine neoplasia-type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: long-term outcome of a more virulent form of HPT. *Ann Surg* 2008;247:501.
15. Kollars J, Zarroug AE, van Heerden J, Lteif A, Stavlo P, Suárez L, et al. Primary hyperparathyroidism in pediatric patients. *Pediatrics* 2005;115:974-980.
16. Kivlen MH, Bartlett DL, Libutti SK, Skarulis MC, Marx SJ, Simonds WF et al. Reoperation for hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery* 2001;130:991-8.
17. Yeste D, Carrascosa A. Patología del metabolismo del calcio. En: Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (Ed). *Endocrinología Pediátrica. Manual Práctico*. 1ª Edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2013. p. 203-207.
18. Ros S, Sitges-Serra A, Pereira JÁ, Jimeno J, Prieto R, Snacho J et al. Adenomas paratiroides de localización intratiroides: derechos y bajos. *Cir Esp* 2008;84(4):196-200.
19. Phitayakorn R, McHenry CR. Incidence and location of ectopic abnormal parathyroid glands. *Am J Surg* 2006;191:418-423.
20. Mazeh H, Kouniavsky G, Schneider DF, Makris KI, Sippel RS, Dackiw APB et al. Intrathyroidal parathyroid glands: small, but mighty (a Napoleon phenomenon). *Surgery* 2012;152:1193-200.
21. Knudsen L, Brandi L, Dagaard H, Olgaard K, Lockwood K. Five to 10 years follow-up after total parathyroidectomy and autotransplantation of parathyroid tissue: evaluation of parathyroid function by use of ischaemic blockade manoeuvre. *Scand J Clin Lab Invest* 1996;56:47-51.
22. Chen H, Civelek AC, Westra WH, Sheel PJ, Udelsman RI. Use of technetium Tc-99m sestamibi scintigraphy for recurrent tertiary hyperparathyroidism from a parathyroid forearm graft. *South Med J* 2000;93:215-217.