

¿Qué sabemos del hiperparatiroidismo primario en la edad pediátrica?

What do we know about pediatric Primary Hyperparathyroidism?

Lorena Miñones-Suárez¹, Guiomar Pérez de Nanclares², Luis Castaño³, Lourdes Rey Cordo⁴, Diego De Sotto-Esteban⁵, Isolina Riaño Galán⁶, Silvia Marín-del Barrio⁷, Grupo de Trabajo de Metabolismo Fosfocálcico de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP)

¹ Endocrinología Pediátrica. Hospital Reina Sofía. Tudela, Navarra (España)

² Grupo de Investigación de Enfermedades Raras. Laboratorio de (Epi) Genética Molecular. Instituto de Investigación Sanitaria Bioaraba. Hospital Universitario Araba. Vitoria-Gasteiz, Araba (España)

³ Hospital Universitario Cruces. UPV/EHU, IIS Biocruces Bizkaia, CIBERDERM CIBERER, Endo-ERN. Barakaldo, Bizkaia (España)

⁴ Endocrinología Pediátrica. Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo, Pontevedra (España)

⁵ Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Clínica Rotger. Universidad de Islas Baleares. Palma de Mallorca, Islas Baleares (España)

⁶ Endocrinología Pediátrica. Área de Gestión Clínica de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Universidad de Oviedo. CIBERESP. Oviedo, Asturias (España)

⁷ Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat, Barcelona (España)

Resumen

Introducción. El hiperparatiroidismo primario (HPP) se caracteriza por un exceso de producción de hormona paratiroidea (PTH) que conduce generalmente al desarrollo de hipercalcemia. En la edad pediátrica, es una entidad rara, asociada frecuentemente con afectación renal y ósea.

Etiología. El HPP puede presentarse como un adenoma paratiroideo aislado o incluido en una forma familiar o sindrómica (MEN1 y MEN2A). Los mecanismos moleculares implicados son dos: mutaciones en genes que regulan la proliferación de las células paratiroideas (generalmente en los casos de hiperplasia paratiroidea múltiple, casos familiares y sindrómicos) y alteraciones en el sensor de calcio (gen *CASR*), que

afectan a la respuesta de las células paratiroideas a las variaciones en el calcio extracelular.

Clínica. La presentación suele ser sintomática, aunque los síntomas suelen ser inespecíficos, lo cual se traduce en un retraso diagnóstico y mayor afectación sobre órganos diana.

Diagnóstico. El diagnóstico es bioquímico, pero, de cara a la cirugía, es esencial una correcta localización del tejido hiperfuncionante, y son especialmente relevantes la ecografía y la gammagrafía con Tc^{99m} sestamibi.

Tratamiento. Generalmente es quirúrgico, y la técnica de elección es la paratiroidectomía mínimamente invasiva con determinación de la PTH intraoperatoria. El tratamiento médico desempeña un papel en los casos en los que no es posible la cirugía o como preparación prequirúrgica.

El seguimiento es obligado en todos los casos, especialmente en los que el hiperparatiroidismo forma parte de un síndrome. Dada la rareza del HPP en la edad pediátrica, muchas de las recomendaciones establecidas se han trasladado de la experiencia en adultos.

Correspondencia:

Silvia Marín-del Barrio
Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, Paseo Sant Joan de Déu 2, 08950, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España
E-mail: silviamarin@hsjdbcn.org
E-mail: silvinititi@gmail.com

Palabras clave: *Adenoma paratiroideo. Hipercalcemia. Hiperparatiroidismo. Paratiroidectomía. Sensor de calcio.*

Abstract

Introduction. Primary hyperparathyroidism (PHPT) is characterized by an excessive production of parathyroid hormone (PTH) that generally leads to the development of hypercalcemia. Pediatric PHPT is a rare condition usually associated with renal and bone damage.

Etiology. PHPT can present as an isolated parathyroid adenoma or included in a familial or syndromic form (MEN1 and MEN2A). There are two molecular mechanisms involved: mutations in genes that regulate cell proliferation of parathyroid cells (generally in cases of multiple parathyroid hyperplasia, familial and syndromic cases) and mutations in the calcium sensor (*CASR* gene), which affect the response of parathyroid cells to changes in extracellular calcium.

Clinical manifestations. The presentation is usually symptomatic, although the symptoms are generally non-specific, which leads to a delayed diagnosis and more end-organ damage.

Diagnosis. The diagnosis is based on biochemical parameters, but imaging tests help to locate hyperfunctioning parathyroid tissue before the surgical approach, and ultrasound and Tc99m Sestamibi scintigraphy are especially relevant.

Treatment. Treatment is generally surgical and the recommended approach is a minimally invasive parathyroidectomy with intraoperative PTH monitoring. Medical treatment plays a role when surgery is not possible or before the intervention.

Follow-up is mandatory in all cases, especially in those in whom hyperparathyroidism is part of a syndrome. Because of the rarity of PHPT in the pediatric age, many recommendations are translated from the experience in adults.

Key words: *Calcium sensor. Hypercalcemia. Hyperparathyroidism. Parathyroid adenoma. Parathyroidectomy.*

Conceptos clave

El hiperparatiroidismo primario en la edad pediátrica es una entidad rara caracterizada por un exceso de producción de hormona paratiroidea.

Se han identificado dos picos de incidencia, uno en la etapa neonatal, ligado principalmente a alteraciones en el sensor de calcio, y otro en la adolescencia, relacionado con mutaciones en los genes reguladores de la proliferación de las células paratiroideas.

La clínica es habitualmente inespecífica, y es frecuente encontrar lesiones óseas y/o renales en el diagnóstico.

El tratamiento es quirúrgico, tras la localización del tejido paratiroideo hiperfuncionante mediante pruebas de imagen, y son útiles la ecografía y la gammagrafía con Tc^{99m} sestamibi.

Se recomienda realizar un estudio genético en todos los casos pediátricos y seguimiento a largo plazo, sobre todo en los casos sindrómicos.

Introducción

El hiperparatiroidismo primario (HPP) es una alteración del metabolismo mineral caracterizada por una producción excesiva de hormona paratiroidea (PTH) que conduce a la aparición de hipercalcemia. El HPP en edad pediátrica es una entidad infrecuente que afecta a 2-5 casos de 100.000¹. Los pacientes pediátricos con HPP suelen presentar hipercalcemia sintomática y es frecuente la afectación de órganos diana en el diagnóstico². El tratamiento del HPP pediátrico es quirúrgico³, y es necesario localizar el tejido paratiroideo hiperfuncionante mediante una combinación de pruebas de imagen cuya rentabilidad diagnóstica es variable. Es muy relevante realizar un estudio genético dirigido a detectar variantes patogénicas en los genes implicados tanto en la proliferación de las células paratiroideas como en la codificación del sensor de calcio y su vía de señalización, para obtener el diagnóstico definitivo y orientar el posterior seguimiento.

Fisiopatología

La PTH ejerce un papel central en la regulación de la homeostasis del calcio. Concretamente, la PTH aumenta la calcemia al promover la actividad osteoclástica en el hueso, incrementar la reabsorción renal de calcio en el túbulo distal y el túbulo colector, y estimular la síntesis de 1 α -hidroxilasa. Esta enzima renal es necesaria para sintetizar calcitriol, forma activa de la vitamina D3. El calcitriol favorece la absorción intestinal de calcio y fosfato, por lo que, de forma indirecta, la PTH también participa en esta acción⁴.

Este incremento del calcio iónico extracelular es detectado por el receptor-sensor de calcio (CaSR) situado en la membrana de las células paratiroideas⁵.

La activación del CaSR por el calcio extracelular inhibe la secreción de PTH y la proliferación de las células paratiroides mediante la cascada de las proteincinasas activadas por mitógenos (MAPK)⁶. Así pues, ante un aumento de la calcemia, de forma fisiológica, se produce una disminución de la PTH para intentar mantener la calcemia en un rango normal. Por otro lado, el calcitriol regula la secreción de PTH a través de su receptor. La activación del receptor de calcitriol da lugar al complejo calcitriol-receptor de calcitriol-receptor X retinoico, que se une a elementos de respuesta a la vitamina D, presentes en la región promotora del gen de la PTH. Esta interacción bloquea la transcripción del gen de la PTH, y da lugar a una disminución en su producción^{7,8}.

Por tanto, la alteración en los mecanismos que regulan la proliferación de las células paratiroides⁶ o que afecten a la expresión o la función de CaSR⁹ conducirán a hipercalcemia por exceso de PTH, característica del HPP.

Etiología

El HPP en la edad pediátrica tiene una distribución bimodal, con un pico de incidencia en los primeros dos años de vida y otro en la adolescencia, con dos presentaciones y mecanismos moleculares diferentes^{10,11}.

Los neonatos y lactantes presentan HPP por alteración en la respuesta de las células paratiroides y del túbulo renal a las oscilaciones del calcio iónico extracelular, es decir, se deben a alteraciones que afectan a la expresión o la función de CaSR. Específicamente, mutaciones que inactivan la expresión del

gen *CASR* conducen a la pérdida de la regulación negativa sobre la secreción de la PTH. En términos generales, las mutaciones bialélicas en este gen, tanto en homocigosis como en heterocigosis compuesta, ocasionan la pérdida de la función del sensor de calcio y el desarrollo de un hiperparatiroidismo neonatal grave (OMIM#239200), mientras que las mutaciones inactivantes en heterocigosis se relacionan habitualmente con una forma clínica más leve de HPP denominada hipercalcemia hipocalciúrica familiar de tipo 1 (FHH1; OMIM#145980)^{5,12,13} (Tabla 1). Esta entidad se caracteriza por la presencia de una hipercalcemia leve, habitualmente asintomática, con una PTH normal o levemente elevada combinada con una excreción fraccional de calcio baja (característicamente inferior al 1%)⁴.

Existen otras formas menos frecuentes de HPP con hipercalcemia hipocalciúrica familiar asociadas a mutaciones inactivantes en el gen *GNA11* (FHH2; OMIM#145981), que codifica para la subunidad $\alpha 11$ de la proteína G mediadora de la señal del CaSR; o en el gen *AP2S1* (FHH3; OMIM#600740), que codifica la proteína AP2 α , mediadora de la endocitosis del CaSR y consecuentemente de su señalización^{5,13}. Las manifestaciones clínicas de las diferentes formas de FHH son similares, aunque en los pacientes con FHH3 son ligeramente más sintomáticas.

El adenoma paratiroideo solitario es la forma de presentación más frecuente del HPP en la adolescencia¹⁴. El posible mecanismo genético responsable del HPP en esta etapa es la alteración en la expresión de los genes que regulan la proliferación de las células paratiroides. Mutaciones inactivantes en línea germinal de genes supresores, como

Tabla 1. Alteraciones genéticas asociadas a HPP sindrómico o no sindrómico.

Diagnóstico clínico		Gen	Cromosoma	Herencia
Hipercalcemia neonatal grave	NSHPT*	<i>CASR</i>	3q13.3	AD/AR
Hipercalcemia hipocalciúrica familiar (mutaciones inactivantes)	FHH1	<i>CASR</i>	3q13.3	AD
	FHH2	<i>GNA11</i>	19p13.3	AD
	FHH3	<i>AP2S1</i>	19q13.32	AD
Hiperparatiroidismo sindrómico	MEN1®	<i>Menina</i>	11q13	AD
	MEN4	<i>CDKN1B</i>	12p13.1	AD
	MEN2A	<i>RET</i>	10q11.21	AD
	HPT-JT	<i>CDC73</i> o <i>HRPT2</i>	1q31.2	AD
Hiperparatiroidismo aislado (familiar o esporádico)	FIHP**	<i>Menina</i> <i>RET</i> <i>CDC73</i> o <i>HRPT2</i> <i>CASR</i> <i>GCM2</i>	11q13 10q11.21 1q31.2 3q13.3 6p24.2	AD

* La hipercalcemia neonatal severa además de alteraciones en el gen *CASR*, podría asociarse a alteraciones en los genes *CYP24A1* y *SLC34A1*; ® Los HPP asociados a MEN1, además de mutaciones en el gen de la menina, podrían asociarse a mutaciones en otros genes que codifican para inhibidores de la quinasa dependiente de ciclinas (*CDKN1A*, *CDKN2B*, *CDKN2C*); ** El FIHP, además de los genes indicados, podría asociarse en otros genes como *PRAD1*, *EXH2*, *ZFX* o *AXL3*; AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva.

MEN1, *CDKN1B* o, más raramente, en otros genes que codifican para inhibidores de la cinasa dependiente de ciclinas (*CDKN1A*, *CDKN2B* o *CDKN2C*)^{15,16}, o mutaciones activantes en oncogenes como *RET* se relacionan con el desarrollo de una hiperplasia o adenoma paratiroideo múltiple asociado a cuadros sindrómicos que cursan con otros tumores endocrinos (*MEN1*, *MEN4* o *MEN2A*), en los que el hiperparatiroidismo puede ser la primera manifestación (Tabla 1).

Asimismo, mutaciones en línea germinal del gen *CDC73* o *HRPT2* (1q31.2) se asocian al síndrome de hiperparatiroidismo con tumor mandibular¹⁷. Este síndrome se caracteriza por el desarrollo de adenomas paratiroideos asociados a fibromas mandibulares¹⁸. Los adenomas paratiroideos pueden presentar atipias y malignizar en un 15% de los casos⁵. También existen casos poco frecuentes que asocian HPP a feocromocitoma o paraganglioma, que podrían relacionarse con mutaciones en el gen *MAX*⁵.

Además de estos cuadros sindrómicos, mutaciones en línea germinal o en línea somática en algunos de estos genes (*MEN1*, *CDC73* o *CASR*, etc.) se asocian a cuadros familiares o esporádicos de HPP (OMIM#145000). Asimismo, estudios recientes asocian HPP esporádicos a mutaciones activantes en el gen *GCM2* (6p24.2)^{5,15,16,19}. Por otro lado, estudios recientes mediante secuenciación masiva en muestras de pacientes con HPP aislados parecen sugerir el papel de otros genes (*PRAD1*, *EXH2*, *ZFX*, *AXL3*, etc.) en la patogenia de la enfermedad²⁰, aunque actualmente siguen en estudio.

Clínica

La presentación clínica difiere en función de la edad de aparición del HPP.

Los síntomas del hiperparatiroidismo neonatal pueden ser graves, incluyendo fallo de medro, dificultad respiratoria, hipotonía y deformidades óseas. Sin embargo, algunos pacientes pueden estar asintomáticos y la hipercalcemia detectarse durante una determinación rutinaria realizada por antecedentes perinatales de riesgo (prematuridad o pequeño para la edad gestacional) (Tabla 2)^{10,11,21-23}.

En la infancia y la adolescencia, el HPP es habitualmente sintomático, y las presentaciones clínicas más frecuentes son la litiasis renal y el dolor abdominal^{1,11,21,24-26}. Los síntomas iniciales pueden ser inespecíficos y presentarse de forma larvada, por lo que es frecuente que se produzca un retraso diagnóstico y que éste contribuya a aumentar la morbilidad y las lesiones sobre órganos diana^{1,11,27}. Las lesiones óseas y la nefrocalcinosis están presentes en el diagnóstico entre el 70 y el 100% de los casos, según las series publicadas (Tabla 3)^{1,11}.

Diagnóstico

Diagnóstico bioquímico

La combinación de hipercalcemia con PTH intacta elevada o inapropiadamente normal e hipercalcemia (cociente calcio/creatinina > 0,2 mg/mg) consti-

Tabla 2. Resumen de las características clínicas y genéticas de las series publicadas de pacientes con HPP neonatal.

Serie publicada ^(ref)	Síntomas	Calcio(mg/dL)/PTH (pg/mL) promedio	Técnicas diagnósticas	Genética	Tratamiento
11 casos Edad no especificada ²¹	Todos sintomáticos (54%, hipotonía; 18%, dificultades en la alimentación; y 27%, dificultad respiratoria)	- / -	Ecografía (diagnóstica en el 27%)	-	BNE (64%), conservador en el restante
5 casos 7-30 días ²⁸	Todos sintomáticos (letargo, dificultad en la alimentación e irritabilidad)	15,3/ 3.607	Ecografía, gammagrafía con Tc ^{99m} sestamibi, TC (no concluyentes)	-	BNE en todos los casos
6 casos 3 días-4 meses ²⁹	Todos sintomáticos (gastrointestinales, neurológicos y esqueléticos)	16,11/-	Ecografía realizada en el 67%, gammagrafía con Tc ^{99m} sestamibi en el 33% (no concluyentes)	Todos estudiados. El 67%, mutaciones en el gen <i>CASR</i>	BNE/paratiroidectomía subtotal
4 casos 15-60 días ²²	Todos sintomáticos Fallo de medro (75%), hipotonía (75%) y síntomas digestivos (25%)	29,2/1.382,6	Ecografía y gammagrafía con Tc ^{99m} sestamibi (no diagnósticas en ningún caso)	Estudiado el 75% Mutación en <i>CASR</i> en el 100% de los casos	BNE Cinacalcet (el 75% antes de la cirugía)

BNE: exploración cervical bilateral (del inglés, "bilateral neck exploration"); PTH: hormona paratiroidea; TC: tomografía computarizada.

Tabla 3. Características clínicas de las series de HPP pediátrico publicadas.

Serie publicada ^(ref)	Síntomas	Calcio(mg/dL)/PTH (pg/mL) promedio	Técnicas diagnósticas	Tratamiento
53 casos 0-30 años ³⁰	El 90% sintomáticos Litiasis renal, 50%; astenia, 30%; HTA, 17%; y alteraciones óseas, 6%	-/- (96%, hipercalcemia)	No documentadas	BNE
11 casos 12-18 años ³¹	El 91% sintomáticos Litiasis renal, 45%; vómitos, 18%; artritis, 9%; astenia, 9%; e HTA, 10%	13,59/-	Ecografía realizada en el 64% (S: 71%; E: 85%), MIBI en el 9% y TC/RM en el 27% (S: 33%; E: 100%)	BNE
33 casos Menores de 19 años ³²	El 81% sintomáticos Litiasis renal, 42%; lesiones óseas, 27%; inespecíficos, 21%; y pancreatitis, 3%	12,1/208,4	Ecografía realizada en el 48% (S: 70%; E: 70%), TC en el 9% y MIBI en el 6%	BNE
52 casos 4-19 años ¹	El 79% sintomáticos Náuseas, vómitos y dolor abdominal, 70%; astenia, 35%; lesiones óseas, 10%; polidipsia, 21%; y alteraciones del comportamiento (nerviosismo, irritabilidad, insomnio y depresión), 40% Nefrolitiasis/nefrocalcinosis/afectación ósea, 44%	11,7/76,38	Ecografía realizada en el 42% (S: 86%; E: 67%), RM en el 14%, TC en el 8% y MIBI en el 2%	Paratiroidectomía subtotal en el adenoma y total en la hiperplasia paratiroidea
10 casos 10-18 años ²⁴	El 80% sintomáticos Litiasis renal, 50%; síntomas inespecíficos, 30%; musculoesqueléticos, 30%; y dolor abdominal, 30%	12,14/217,64	Ecografía realizada en el 100% (S: 90%), MIBI en el 100% (S: 80%) y RM/TC en el 20%	BNE
44 casos 6-18 años ²¹	El 82% sintomáticos Síntomas inespecíficos, 71%; dolor abdominal, 43%; litiasis renal, 41%; alteración musculoesquelética, 16%; y alteraciones psicológicas, 8%	14,59/536	Ecografía realizada en el 84%, MIBI en el 43%, TC en el 20% y RM en el 16% (S ecografía + MIBI): 73%	BNE/paratiroidectomía subtotal
18 casos 13-20 años ³³	El 95% sintomáticos Musculoesqueléticos, 89%; litiasis renal, 39%; y pancreatitis, 6%	13,43/801	Ecografía realizada en el 95% (S: 55%), TC en el 83% (S: 80%) y MIBI en el 67% (S: 90%)	Paratiroidectomía subtotal con exploración unilateral cervical
25 casos 10-20 años ²⁵	El 64% sintomáticos Litiasis renal, 25%; astenia, 12%; dolor abdominal, 8%	12,7/187	Ecografía realizada en el 24% (S: 50%) y MIBI (S: 61%)	MIP
21 casos 10-20 años ³⁴	El 95% sintomáticos Astenia, depresión y debilidad, 66%; y litiasis renal, 52%	13,21/324	Ecografía realizada en todos (S: 76%) y MIBI (S: 50%)	BNE
230 casos 0-19 años ³⁵	Revisión casos 1986-2012 50% formas familiares 80% adenomas solitarios		Ecografía (S: 86%) y MIBI (S: 74.5%)	BNE/MIP
23 casos 7-16 años ²⁹	El 90% sintomáticos Digestivos, 8%; óseos, 3%; cólico renal, 2%; y depresión, 2%	-/-	Ecografía realizada en el 87% (S: 93%) y MIBI en el 70% (S: 92%)	BNE/MIP
268 casos Niños/adultos ¹²	Metaanálisis con diferencias bioquímicas entre niños/adultos	12,83/330	-	BNE/MIP

HTA: hipertensión; S: sensibilidad; E: especificidad; BNE: exploración cervical bilateral; MIP: paratiroidectomía mínimamente invasiva (del inglés, "minimally invasive parathyroidectomy").

Serie publicada ^(ref)	Síntomas	Calcio(mg/dL)/PTH (pg/mL) promedio	Técnicas diagnósticas	Tratamiento
16 casos 8-17 años ³⁶	El 75% sintomáticos Síntomas digestivos, 41%; astenia, 29%; y litiasis renal, 12%	12,1/177,3	Ecografía (S: 60%), MIBI (S: 69%) y SPECT/TC	MIP
40 casos 10-24 años ³⁷	El 70% sintomáticos Dolor abdominal, 36%; y poliuria, 14%	11,66/152,5	-	MIP (58%)/BNE
31 casos Menores de 25 años ³⁸	Litiasis renal y alteraciones óseas	10,94/111,1	-	MIP/BNE
59 casos 5-18 años ³⁹	El 99% sintomáticos Dolor óseo, 86%; litiasis renal, 39%; y pancreatitis, 6,8%	12,06/177	-	Paratiroidectomía total
86 casos 14-19 años ¹⁴	Alteraciones cognitivas, 64%; y litiasis renal, 20%	11,74/110	Ecografía (S: 43%) y MIBI (S: 58%)	MIP (51%)
63 casos 0-18 años ¹¹	El 70% sintomáticos Síntomas digestivos, 43%; inespecíficos, 31%; litiasis renal, 26%; dolor óseo, 8%; y nefrocalcinosis, 13%	11,94/-	Ecografía realizada en el 79% (S: 89%; E: 58%), MIBI en el 87% (S: 95%; E: 50%) y PET en el 26%	BNE/MIP
10 casos 14-19 años ²⁶	El 100% sintomáticos Musculoesquelético, 90%; litiasis renal, 50%; digestivos, 40%; y pancreatitis, 30%	12,42/1.258,9	MIBI combinada con TC en todos los casos (S: 100%)	MIP

BNE: exploración cervical bilateral; E: especificidad; HTA: hipertensión arterial; MIBI: Tc^{99m} sestamibi; MIP: paratiroidectomía mínimamente invasiva; PET: tomografía por emisión de positrones; PTH: hormona paratiroidea; RM: resonancia magnética; S: sensibilidad; SPECT: realización de una tomografía computarizada por emisión de fotón único; TC: tomografía computarizada.

tuye el patrón bioquímico más frecuente del HPP en edad pediátrica.

Cabe mencionar el HPP normocalcémico, considerado un nuevo fenotipo de HPP. Esta entidad se caracteriza por la presencia de una elevación persistente de la PTH en presencia de concentraciones normales de calcio⁴⁰. El diagnóstico de HPP normocalcémico se establece por exclusión, una vez descartadas las causas secundarias (por ejemplo, un déficit de vitamina D, baja ingesta de calcio o problemas malabsortivos) y las alteraciones en el metabolismo del fosfato (Fig. 1)⁴¹. El HPP normocalcémico es muy infrecuente en la edad pediátrica y para su diagnóstico se considera necesario que la elevación de la PTH se mantenga durante, al menos, tres meses⁴². En la etapa adulta, se presenta de forma asintomática, y se diagnostica, en general, durante el estudio de los pacientes que presentan osteoporosis y/o nefrocalcinosis. La hiperplasia multiglandular de las paratiroides es la causa más frecuente y es necesaria la cirugía en un elevado porcentaje de casos⁴².

Las formas pediátricas de HPP muestran habitualmente mayor hipercalcemia, hipofosfatemia e hipercalcemia en el diagnóstico en comparación con la presentación en la etapa adulta¹². La elevación de la PTH y la proporción de déficit de vitamina D es similar en ambos. El origen de estas diferencias es múltiple. Por un lado, en la etapa adulta es frecuente que el diagnóstico se realice en fase presintomática mediante una analítica rutinaria, mientras que en la infancia los estudios suelen realizarse tras la aparición de los síntomas. Por otro lado, debe tenerse en cuenta que la sensibilidad del hueso en crecimiento a la acción de la PTH y la vitamina D activa es más alta y, por lo tanto, los niños tienen riesgo de presentar calcemias más elevadas¹². La calciuria más elevada característica del HPP pediátrico puede atribuirse al incremento de excreción urinaria de calcio, en respuesta a una mayor elevación de la calcemia, ya que los niveles de PTH son similares en ambas etapas¹².

El diagnóstico del HPP es exclusivamente bioquímico, pero diferentes pruebas de imagen nos ayudan a localizar el tejido paratiroideo hiperfuncionante antes del abordaje quirúrgico (Fig. 2).

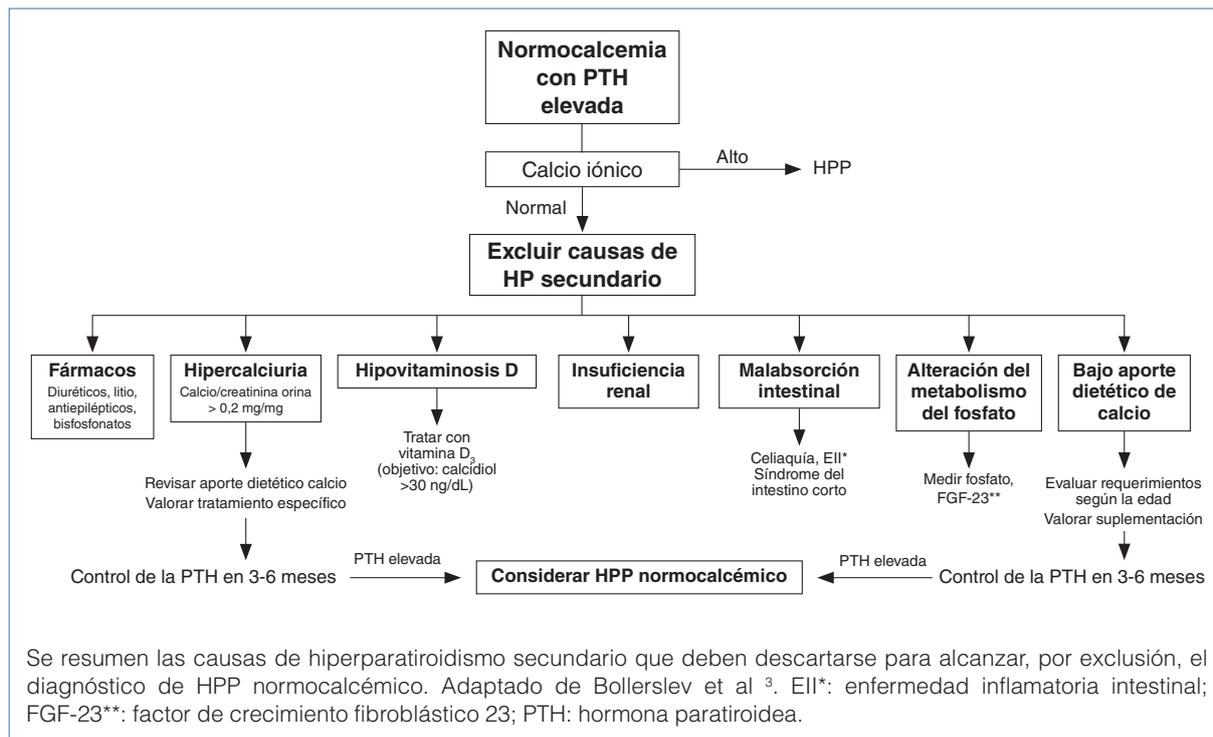


Figura 1. Aproximación diagnóstica al hiperparatiroidismo primario (HPP) normocalcémico

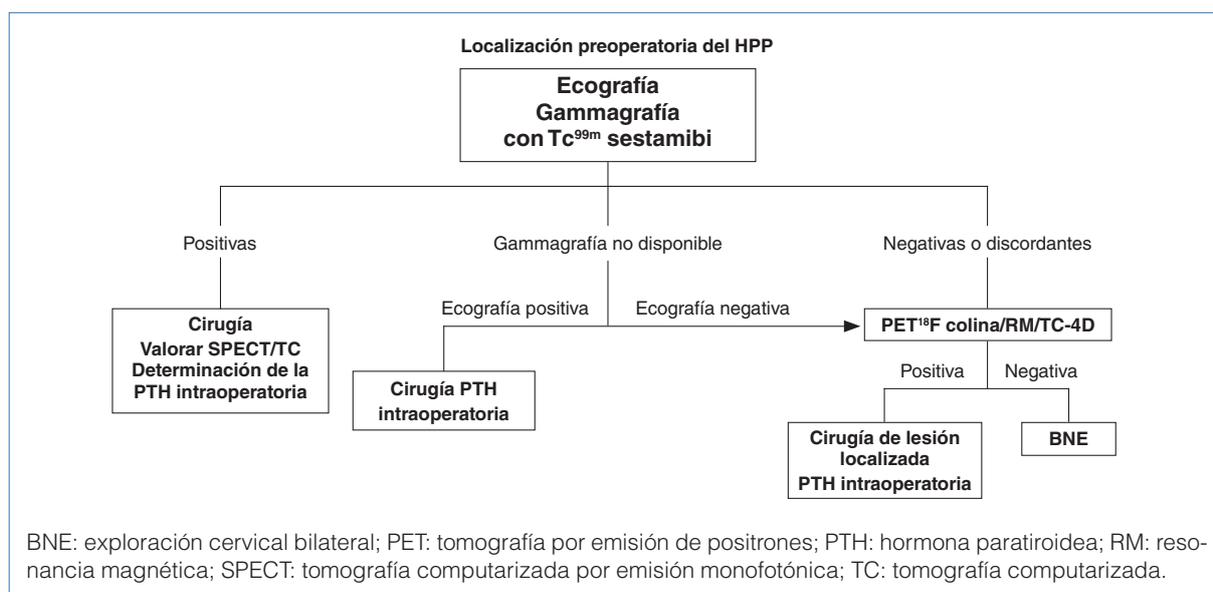


Figura 2. Algoritmo de utilización de pruebas de imagen para el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario (HPP).

Diagnóstico mediante pruebas de imagen

La secuencia y la rentabilidad diagnóstica de las pruebas de imagen no se han establecido bien en la edad pediátrica, aunque varios estudios han destacado una menor rentabilidad diagnóstica^{1,10-12}. Sin embargo, estos datos proceden de análisis de series de casos con un número limitado y heterogéneo de pacientes, por lo que es difícil extraer conclusiones. En ausencia de más datos, hemos toma-

do como referencia la experiencia acumulada en la etapa adulta, que ha sido sometida recientemente a consenso⁴².

Ecografía cervical

La ecografía paratiroidea es una técnica útil para la localización de adenomas. Su utilidad, unida a su elevada disponibilidad y bajo coste, hacen que sea

la prueba de elección para iniciar el proceso diagnóstico. Su sensibilidad es variable (del 55 al 87%)⁴³ y depende de la localización del tejido paratiroideo afectado. Específicamente, los resultados son buenos en el caso de adenomas adyacentes a la glándula tiroidea o situados en la región cervical superior, en comparación con los estudios realizados a los pacientes con tejido paratiroideo ectópico o hiperparatiroidismo normocalcémico, que muestran una sensibilidad más baja^{44,45}. La especificidad de la ecografía posee una amplia variabilidad (entre el 40 y el 98%)⁴⁶.

Gammagrafía con Tc^{99m} sestamibi

El Tc^{99m} sestamibi es el isótopo más utilizado para la gammagrafía paratiroidea. Este radiotrazador es un catión lipofílico cuya captación depende de los potenciales existentes en las membranas plasmáticas y mitocondriales. El tejido paratiroideo hiperplásico y el adenoma tienen un mayor número de mitocondrias que muestran una elevada avidéz por el radiotrazador, con lo que se produce un enlentecimiento en su eliminación⁴³. La gammagrafía con Tc^{99m} sestamibi es una técnica ampliamente extendida y validada para el estudio de la patología paratiroidea. Es especialmente útil para el diagnóstico de tejido paratiroideo ectópico, a diferencia de la ecografía. Los nódulos tiroideos, la inflamación del tejido tiroideo y las adenopatías cervicales pueden originar falsos positivos. Los adenomas paratiroideos muy pequeños (con tamaño menor de 600-800 mg) no se localizan habitualmente por esta técnica. En general, se ha establecido una sensibilidad que varía entre el 60 y el 90%, menor en los pacientes con hiperplasia paratiroidea o adenomas múltiples^{45,47}. Con el objetivo de aumentar la sensibilidad en el estudio de estos pacientes, se han aplicado protocolos que incluyen la realización de una tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) y una tomografía computarizada (TC). Estas técnicas, añadidas a la gammagrafía, permiten aumentar la sensibilidad de la gammagrafía para la identificación de lesiones paratiroideas, ya que diferencian entre éstas y los nódulos tiroideos/linfadenopatías. Por otra parte, la TC permite obtener información anatómica útil para el posterior abordaje quirúrgico⁴⁴. La sensibilidad diagnóstica de esta combinación (gammagrafía con Tc^{99m} sestamibi y SPECT/TC) es superior a la de la utilización de la gammagrafía de forma aislada y se ha establecido en un 86%⁴⁸. Sin embargo, cabe destacar que tanto la gammagrafía como la combinación de gammagrafía y SPECT/TC ofrecen una sensibilidad baja para el estudio de las formas multiglandulares⁴⁶.

Tomografía por emisión de positrones con ¹⁸F-colina

La ¹⁸F-colina es un radiotrazador útil para la detección del tejido paratiroideo hiperfuncionante. Esta técnica tiene una sensibilidad del 96%, aunque es costosa y su disponibilidad es limitada. Dados estos condicionantes, se reserva para el estudio de los pacientes con HPP en los que la gammagrafía con Tc^{99m} sestamibi en combinación con la SPECT/TC no haya proporcionado el diagnóstico⁴⁹.

Resonancia magnética

La resonancia magnética se ha usado como prueba de segunda línea para la localización preoperatoria del tejido paratiroideo en caso de exploraciones de primera elección negativas o discordantes, HPP recurrente o persistente o historia de cirugía previa. Aunque se utiliza menos frecuentemente que la ecografía o la gammagrafía con Tc^{99m} sestamibi, tiene una sensibilidad similar y, combinando las tres modalidades, la sensibilidad puede llegar al 100%. En concreto, en la edad pediátrica puede resultar muy útil, dado que no implica exposición a radiación ionizante⁵⁰.

Tomografía computarizada en cuatro dimensiones

Esta técnica consiste en realizar una TC con contraste yodado, en la que se obtienen imágenes antes de la introducción del contraste y durante su eliminación, permitiendo comparar las imágenes entre ambas. Las tres primeras dimensiones se refieren a los tres planos anatómicos (axial, coronal y sagital). La cuarta dimensión, en realidad, se refiere a las diferencias que el contraste aporta en diferentes momentos.

El tejido paratiroideo anómalo no se realiza en las imágenes precontraste, pero se visualiza como un área hipervascularizada en las imágenes poscontraste, tanto en las fases de eliminación precoz (fase arterial) como en las tardías (fase venosa)^{45,50}. Esta técnica ha demostrado tener una mayor sensibilidad que la ecografía y la gammagrafía con Tc^{99m} sestamibi y es especialmente útil en los pacientes con formas multiglandulares o tejido paratiroideo ectópico, o en los que hayan sido sometidos a una cirugía paratiroidea previa⁵¹. Dado el uso de contraste, no puede utilizarse en caso de alergia al contraste o fallo renal. Sus limitaciones son la alta dosis de radiación empleada, un porcentaje elevado de falsos positivos y la falta de disponibilidad en muchos centros⁴⁶. Por lo tanto, la TC en cuatro dimensiones se plantea como una buena opción en el caso de pacientes adultos en los que la ecografía y

la gammagrafía con Tc^{99m} sestamibi no hayan proporcionado el diagnóstico y la SPECT/TC no esté disponible. Sin embargo, en pacientes jóvenes debería usarse con precaución, debido al riesgo de efectos secundarios de la radiación²⁶.

Tratamiento

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento del HPP pediátrico es quirúrgico. Su objetivo es la normalización permanente e inmediata del aumento de la PTH y el calcio, la desaparición de los síntomas y evitar la lesión de órganos diana. En 2014, en el cuarto *Workshop* internacional se establecieron las indicaciones de cirugía para adultos, que incluían hipercalcemia significativa, osteoporosis, fragilidad ósea, hipercalcemia, cálculos renales o alteración de la función renal. Pero, además, se recomendaba que la edad menor de 50 años debería considerarse una de las indicaciones para cirugía, incluso en pacientes asintomáticos con HPP⁵².

Las dos técnicas quirúrgicas utilizadas son la exploración cervical bilateral o una paratiroidectomía mínimamente invasiva, dependiendo del resultado de las pruebas de imagen y la patología subyacente. La primera (con una incisión cervical y la exposición y disección de las cuatro glándulas para decidir cuáles extirpar) ha sido la técnica de elección durante décadas. Sin embargo, en los últimos años, dado que la mayoría de los casos se deben a adenomas solitarios, la paratiroidectomía mínimamente invasiva se ha utilizado cada vez más y resulta la técnica recomendada para niños con hiperparatiroidismo esporádico. La exploración cervical bilateral se mantiene como la técnica de elección en casos de HPP familiar cuando se espera que múltiples glándulas sean anómalas, cuando las pruebas de imagen son negativas o cuando mediante la paratiroidectomía mínimamente invasiva no se localiza la glándula patológica¹⁰.

En cuanto a los HPP de causa genética, la paratiroidectomía de las cuatro glándulas se considera esencial para la curación de casos de HPP neonatal²⁹. En el MEN1, aunque la recomendación es una paratiroidectomía subtotal (menos de cuatro glándulas), se asocia con frecuencia con recurrencia de la hipercalcemia y requiere una nueva cirugía. En el MEN2A, la extirpación de una a tres glándulas puede ser curativa, obviando el riesgo de hipocalcemia posterior. Y en el caso del hiperparatiroidismo con tumor mandibular, dado que hay un riesgo del 15% de carcinoma, se puede optar por una paratiroidectomía total (para evitar la recurrencia o la malignidad) o por la extirpación de la glándula anormal

con seguimiento anual de la PTH y el calcio⁵³. El éxito de la intervención se relaciona con la correcta localización preoperatoria mediante las pruebas de imagen y la experiencia del equipo quirúrgico⁴², y la hipocalcemia es la complicación más frecuentemente descrita. El autotrasplante de la paratiroides es una práctica establecida cuando, accidentalmente, se extirpa una glándula normal. Sin embargo, el autotrasplante de un tejido paratiroideo anómalo (para prevenir el hipoparatiroidismo) puede causar recurrencias y nuevas cirugías, y en la edad pediátrica muchos autotrasplantes frecuentemente fallan¹⁰.

La determinación de la PTH intraoperatoria es la técnica recomendada en la edad pediátrica para asegurar una correcta localización de la glándula anómala, confirmar el éxito de la cirugía y asegurar la curación. En pacientes con función renal normal, la PTH tiene una vida media menor de cinco minutos. Por lo tanto, debería observarse una reducción rápida del nivel de PTH en la sangre tras la cirugía⁵⁴. Se considera curación bioquímica si hay una disminución del 50% entre el nivel más elevado de la PTH antes de la exéresis de la glándula y 10 minutos después. La PTH intraoperatoria resulta de especial utilidad en caso de discrepancia en las pruebas de imagen o en segundas cirugías por recidiva del HPP^{55,56}.

Así pues, la paratiroidectomía mínimamente invasiva con determinación de la PTH intraoperatoria resulta, actualmente, la técnica quirúrgica de elección para el HPP esporádico en la edad pediátrica.

La hipocalcemia tras la cirugía paratiroidea es frecuente, afecta aproximadamente a un 25% de los casos¹¹ y está causada por un hipoparatiroidismo transitorio o por la transferencia masiva de calcio al hueso. Este hipoparatiroidismo transitorio se debe a la inhibición funcional de las glándulas paratiroides sanas, suele cursar con una hipocalcemia leve y durar como máximo 2-4 días, y es independiente del tamaño de la glándula anómala. El tratamiento convencional es calcio y un análogo de la vitamina D activa.

Sin embargo, en casos de HPP de larga evolución puede aparecer el síndrome del hueso hambriento con hipocalcemia persistente después de cuatro días tras la cirugía, junto con hipofosfatemia y PTH baja²⁷. También puede acompañarse de hipomagnesemia e hiperpotasemia, sin ser criterios estrictos para el diagnóstico⁵⁷. Por ello, durante los primeros días tras la cirugía, se recomienda monitorizar la calcemia y la aparición de clínica asociada.

La bibliografía publicada respecto a este síndrome se centra en adultos. En cuanto a la prevención del síndrome del hueso hambriento, se ha intentado

determinar si hay factores de riesgo que ayuden a predecir qué pacientes presentarán dicho síndrome. Varios estudios han descrito que el déficit de vitamina D podría ser un factor de riesgo⁵⁸; sin embargo, esto no ha sido confirmado por otros autores⁵⁹. Y aunque algunas guías recomiendan el tratamiento con suplementos de vitamina D antes de la cirugía⁶⁰, todavía es objeto de debate⁶¹. Por otro lado, hay trabajos publicados en adultos en los que se han usado con éxito bisfosfonatos antes de la cirugía para prevenir el síndrome del hueso hambriento^{62,63}, pero la falta de más datos no permite recomendar su uso por este motivo ni siquiera fuera de la edad pediátrica. Los niveles más elevados de PTH intacta precirugía sí han sido confirmados por diferentes autores como un factor de riesgo significativo para el desarrollo del síndrome del hueso hambriento⁵⁹.

El diagnóstico de síndrome del hueso hambriento requiere tratamiento con calcio y vitamina D, pero, dado que no puede predecirse qué pacientes lo presentarán, algunos autores recomiendan prevenir su aparición con suplementación posquirúrgica con calcio y colecalciferol, así como con calcitriol⁵⁹.

Finalmente, es importante determinar los niveles de magnesio para detectar una posible hipomagnesemia posquirúrgica que contribuya a empeorar un cuadro de hipocalcemia.

Tratamiento médico

El tratamiento médico debe incluir las terapias de uso habitual en el manejo de cualquier hipercalcemia (suero salino fisiológico, furosemida o calcitonina). Por otro lado, otros fármacos, como los bisfosfonatos y el cinacalcet, se han utilizado en los últimos años, principalmente en casos de hiperparatiroidismo neonatal grave con hipercalcemia grave rebelde al tratamiento o en un intento de disminuir la hipercalcemia previamente a la cirugía (dado el riesgo de arritmia asociada)²⁷.

Los bisfosfonatos son potentes inhibidores de la actividad osteoclástica. Se cree que, en los casos de hiperparatiroidismo neonatal grave, el hiperparatiroidismo descontrolado estimula los osteoclastos, conduce a un aumento de resorción ósea y exacerba la hipercalcemia⁶⁴. Por ello, el uso de bisfosfonatos a corto plazo parece lógico. En la bibliografía se describen diferentes casos de hiperparatiroidismo neonatal grave tratados con bisfosfonatos^{64,65}, pamidronato intravenoso en dosis de 0,5 -1 mg/Kg, con reducción de la calcemia en pocos días tras la infusión del bisfosfonato. Sin embargo, el efecto de los bisfosfonatos en el hiperparatiroidismo neonatal grave es variable, con rebote de la PTH tras el des-

censo inicial, y requiere en ocasiones el uso de cinacalcet o realizar una paratiroidectomía para la normalización del calcio^{11,23,66,67}. Además, el uso de bisfosfonatos podría ser perjudicial para la salud ósea en los niños. Por lo tanto, su uso a largo plazo no está recomendado, dado que los efectos adversos no se conocen bien²³.

El cinacalcet es un calcimimético que interacciona con el dominio transmembrana del receptor CaSR, aumentando su sensibilidad al calcio iónico extracelular y disminuyendo, por lo tanto, la secreción de PTH. Se ha utilizado con éxito en el hiperparatiroidismo neonatal grave^{11,26,68} y en casos de HPP debido a mutaciones en *CASR* con pérdida de función⁵⁴. Pero no siempre es efectivo^{23,66,67}, ya que depende de la preservación de la estructura tridimensional del receptor (para que haya una unión adecuada con el cinacalcet) y, por ello, en estudios *in vivo*, se han observado efectos variables dependiendo de la mutación en *CASR*. Esto podría explicar la reducción de la PTH rápida y mantenida vista en pacientes con HPP neonatal por mutación en heterocigosis, pero no en los que las presentan en homocigosis y heterocigosis compuesta^{10,23}.

En adultos, el cinacalcet está aprobado para pacientes con HPP en los que está contraindicada la paratiroidectomía⁵². Hay que señalar que, actualmente, en Europa su uso sólo está aprobado en pediatría en mayores de 3 años con hiperparatiroidismo secundario a insuficiencia renal crónica en diálisis que no esté controlado con tratamiento habitual. Sin embargo, su indicación *off-label* se ha descrito con éxito en casos de HPP neonatal y mutaciones en *CASR*, como hemos mencionado previamente. La dosis utilizada inicialmente en estos casos fue de 0,7 (0,6-1) mg/kg/día, con una dosis máxima de 1 (0,9-1,4) mg/kg/día^{68,69}. No obstante, si el tratamiento médico falla, la cirugía continuaría siendo el tratamiento curativo de elección^{10,69}.

De manera excepcional, se ha descrito la utilización con éxito de denosumab para el manejo de la hipercalcemia grave en un paciente de 16 años causada por una mutación en heterocigosis de *CDC73*⁷⁰. El denosumab es un anticuerpo monoclonal que activa la expresión del inhibidor RANKL, indicado para el manejo de la osteoporosis en la edad adulta y que también se indica en adultos para el tratamiento de los HPP familiares y los casos que recidivan tras la cirugía⁵².

Por otro lado, hay que destacar que el déficit de vitamina D aumenta la síntesis y la secreción de PTH, por lo que se debe evitar la insuficiencia vitamínica en estos pacientes. La suplementación con vitamina D es necesaria y segura, y se ha demostrado que concentraciones medias de calcidiol (entre 30 y 50 ng/mL) mantienen la calcemia y la calciuria es-

tables. Se recomienda mantener los niveles de calcidiol por encima de 30 ng/mL⁴².

Por último, cabe señalar que, a pesar de la hipercalcemia, no se recomienda restringir la ingesta de calcio, dado que puede alterar la adquisición del pico de masa ósea⁶⁸.

Seguimiento

El seguimiento a largo plazo debe realizarse en todos los pacientes y es especialmente importante en las formas sindrómicas (MEN1, MEN2A, MEN4) o asociadas a mutaciones en *CDC73*. Por ello es esencial disponer de un estudio genético en estos casos para poder personalizar de forma adecuada el seguimiento del paciente.

Para considerar la curación del HPP, la calcemia debe permanecer en un rango de normalidad durante los primeros seis meses tras la cirugía. Se recomienda determinar periódicamente la calcemia, pero no debería determinarse la PTH si no existe hipercalcemia⁴². Los pacientes que presenten un HPP persistente o recidivante serán candidatos a una nueva cirugía.

En los casos no candidatos a cirugía, se recomienda evaluar la función renal, el metabolismo fosfocálcico cada seis meses y la densidad mineral ósea mediante densitometría ósea cada 1-2 años⁴².

Conclusiones

El HPP pediátrico es una entidad infrecuente que se expresa con mayor gravedad y con mayor afectación de órganos diana en comparación con el HPP adulto. Los datos disponibles hasta la actualidad proceden de series heterogéneas con un número limitado de casos, por lo que consideramos necesario establecer nuevas líneas de investigación que permitan adaptar las recomendaciones ya establecidas para la etapa adulta a las características propias de la edad pediátrica. Profundizar en las bases moleculares del HPP pediátrico sustenta el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento adecuados para cada paciente.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Referencias bibliográficas

1. Kollars J, Zarroug AE, Van Heerden J, Lteif A, Stavlo P, Suarez L, et al. Primary hyperparathyroidism in pediatric patients. *Pediatrics* 2005; 115: 974-80.
2. Roizen J, Levine MA. Primary hyperparathyroidism in children and adolescents. *J Chin Med Ass* 2012; 75: 425-34.
3. Bollerslev J, Rejnmark L, Zahn A, Heck A, Appelman-Dijkstra NM, Cardoso L, et al. European expert consensus on practical management of specific aspects of parathyroid disorders in adults and in pregnancy: recommendations of the ESE Educational Program of Parathyroid Disorders (PARAT 2021). *Eur J Endocrinol* 2022; 186: R33-63.
4. Stokes VJ, Nielsen MF, Hannan FM, Thakker R V. Hypercalcemic disorders in children. *J Bone Miner Res* 2017; 32: 2157-70.
5. Minisola S, Arnold A, Belaya Z, Brandi ML, Clarke BL, Hannan FM, et al. Epidemiology, pathophysiology, and genetics of primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*.2022; 37: 2315-2329.
6. Corbetta S, Lania A, Filopanti M, Vicentini L, Ballaré E, Spada A. Mitogen-activated protein kinase cascade in human normal and tumoral parathyroid cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2201-5.
7. Rodriguez ME, Almaden Y, Cañadillas S, Canalejo A, Siendones E, Lopez I, et al. The calcimimetic R-568 increases vitamin D receptor expression in rat parathyroid glands. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292: F1390-5.
8. Naveh-Many T, Marx R, Keshet E, Pike JW, Silver J. Regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the parathyroid in vivo. *J Clin Invest* 1990; 86: 1968-75.
9. Höppner J, Sinnigen K, Raimann A, Obermayer-Pietsch B, Grasmann C. Disorders of the calcium sensing signaling pathway: from familial hypocalciuric hypercalcemia (FHH) to life threatening conditions in infancy. *J Clin Med* 2022; 11: 2595.

10. Alagaratnam S, Kurzawinski TR. Aetiology, diagnosis and surgical treatment of primary hyperparathyroidism in children: new trends. *Horm Res Paediatr* 2015; 83: 365-75.
11. El Allali Y, Hermetet C, Bacchetta J, Amouroux C, Rothenbuhler A, Porquet-Bordes V, et al. Presenting features and molecular genetics of primary hyperparathyroidism in the paediatric population. *Eur J Endocrinol* 2021; 184: 347-55.
12. Roizen J, Levine MA. A meta-analysis comparing the biochemistry of primary hyperparathyroidism in youths to the biochemistry of primary hyperparathyroidism in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 4555-64.
13. Lee JY, Shoback DM. Familial hypocalciuric hypercalcemia and related disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2018; 32: 609-19.
14. Rampp RD, Mancilla EE, Adzick NS, Levine MA, Kelz RR, Fraker DL, et al. Single gland, ectopic location: adenomas are common causes of primary hyperparathyroidism in children and adolescents. *World J Surg* 2020; 44: 1518-25.
15. Blau JE, Simonds WF. Familial hyperparathyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12: 623667.
16. Newey PJ. Hereditary primary hyperparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2021; 50: 663-81.
17. Newey PJ, Bowl MR, Cranston T, Thakker RV. Cell division cycle protein 73 homolog (CDC73) mutations in the hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome (HPT-JT) and parathyroid tumors. *Hum Mutat* 2010; 31: 295-307.
18. Jackson CE, Norum RA, Boyd SB. Hereditary hyperparathyroidism and multiple ossifying jaw fibromas: a clinically and genetically distinct syndrome. *Surgery* 1990; 108: 1006-12.
19. García-Castaño A, Madariaga L, Gómez-Conde S, Cordo CLR, López-Iglesias M, García-Fernández Y, et al. Five patients with disorders of calcium metabolism presented with GCM2 gene variants. *Sci Rep* 2021; 11: 2968.
20. Simonds WF. Clinical and molecular genetics of primary hyperparathyroidism. *Horm Metab Res* 2020; 52: 578-87.
21. Mallet E. Working Group on Calcium Metabolism. Primary hyperparathyroidism in neonates and childhood. The French experience (1984-2004). *Horm Res* 2008; 69: 180-8.
22. Sadacharan D, Mahadevan S, Rao SS, Kumar AP, Swathi S, Kumar S, et al. Neonatal severe primary hyperparathyroidism: a series of four cases and their long-term management in India. *Indian J Endocrinol Metab* 2020; 24: 196-201.
23. Savas-Erdeve S, Safsak E, Keskin M. Treatment experience and long-term follow-up data in two severe neonatal hyperparathyroidism cases. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016; 29: 1103-10.
24. Libánský P, Astl J, Adámek S, Nanka O, Pafko P, Spacková J, et al. Surgical treatment of primary hyperparathyroidism in children: Report of 10 cases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008; 72: 1177-82.
25. 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: 1142-6.
26. Boro H, Khatiwada S, Alam S, Kubihal S, Dogra V, Malla S, et al. The spectrum of manifestations of primary hyperparathyroidism in children and adolescents. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2022; 28: 178-87.
27. Tuli G, Munarin J, Tessaris D, Buganza R, Matarazzo P, De Sanctis L. Primary hyperparathyroidism (PHPT) in children: two case reports and review of the literature. *Case Rep Endocrinol* 2021; 2021: 1-6.
28. Al-Shanafey S, Al-Hosaini R, Al-Ashwal A, Al-Rabeeh A. Surgical management of severe neonatal hyperparathyroidism: one center's experience. *J Pediatr Surg* 2010; 45: 714-7.
29. Alagaratnam S, Brain C, Spoudeas H, Dattani MT, Hindmarsh P, Allgrove J, et al. Surgical treatment of children with hyperparathyroidism: single centre experience. *J Pediatr Surg* 2014; 49: 1539-43.
30. Allo M, Thompson NW, Harness JK, Nishiyama RH. Primary hyperparathyroidism in children, adolescents, and young adults. *World J Surg* 1982; 6: 771-6.
31. Lawson ML, Miller SF, Ellis G, Filler RM. Primary hyperparathyroidism in a paediatric hospital. *QJM* 1996; 89: 921-32.

32. Harman CR. sporadic primary hyperparathyroidism in young patients. *Arch Surg* 1999; 134: 651.
33. George J, Acharya SV, Bandgar TR, Menon PS, Shah NS. Primary hyperparathyroidism in children and adolescents. *Indian J Pediatr* 2010; 77: 175-8.
34. Pashtan I, Grogan RH, Kaplan SP, Devon K, Angelos P, Liu D, et al. Primary hyperparathyroidism in adolescents: the same but different. *Pediatr Surg Int* 2013; 29: 275-9.
35. Belcher R, Metrailler AM, Bodenner DL, Stack Jr BC. Characterization of hyperparathyroidism in youth and adolescents: a literature review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013; 77: 318-22.
36. Mancilla EE, Levine MA, Adzick NS. Outcomes of minimally invasive parathyroidectomy in pediatric patients with primary hyperparathyroidism owing to parathyroid adenoma: a single institution experience. *J Pediatr Surg* 2017; 52: 188-91.
37. Lou I, Schneider DF, Sippel RS, Chen H, Elfenbein DM. The changing pattern of diagnosing primary hyperparathyroidism in young patients. *Am J Surg* 2017; 213: 146-50.
38. Saponaro F, Marcocci C, Cacciatore F, Miccoli M, Pardi E, Borsari S, et al. Clinical profile of juvenile primary hyperparathyroidism: a prospective study. *Endocrine* 2018; 59: 344-52.
39. Wang W, Kong J, Nie M, Jiang Y, Li M, Xia W, et al. Primary hyperparathyroidism in Chinese children and adolescents: a single-centre experience at Peking Union Medical College Hospital. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017; 87: 865-73.
40. Cusano NE, Cetani F. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Arch Endocrinol Metab* 2022; 66: 666-77.
41. Islam AK. Advances in the diagnosis and the management of primary hyperparathyroidism. *Ther Adv Chronic Dis* 2021; 12: 20406223211015965.
42. Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, Fuleihan GE, Marcocci C, Minisola S, et al. Evaluation and management of primary hyperparathyroidism: summary statement and guidelines from the fifth international workshop. *J Bone Miner Res* 2022; 37: 2293-314.
43. Park HS, Hong N, Jeong JJ, Yun M, Rhee Y. Update on preoperative parathyroid localization in primary hyperparathyroidism. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2022; 37: 744-55.
44. Cunha-Bezerra P, Vieira R, Amaral F. Better performance of four-dimension computed tomography as a localization procedure in normocalcemic primary hyperparathyroidism. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2018; 62: 493-8.
45. Chien D, Jacene H. Imaging of parathyroid glands. *Otolaryngol Clin North Am* 2010; 43: 399-415.
46. Cheung K, Wang TS, Farrokhyar F. A meta-analysis of preoperative localization techniques for patients with primary hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 577-83.
47. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC Jr. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 132: 359-72.
48. Wong KK, Fig LM, Gross MD, Dwamena BA. Parathyroid adenoma localization with 99mTc-sestamibi SPECT/CT. *Nucl Med Commun* 2015; 36: 363-75.
49. Mathey C, Keyzer C, Blocklet D, Van Simaey G, Trotta N, Lacroix S, et al. 18F-fluorocholine PET/CT is more sensitive than 11C-methionine PET/CT for the localization of hyperfunctioning parathyroid tissue in primary hyperparathyroidism. *J Nucl Med* 2022; 63: 785-91.
50. Tay D, Das JP, Yeh R. Preoperative localization for primary hyperparathyroidism: a clinical review. *Biomedicines*.2021; 9: 390.
51. Lubitz CC, Hunter GJ, Hamberg LM, Parangi S, Ruan D, Gawande A, et al. Accuracy of 4-dimensional computed tomography in poorly localized patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2010; 148: 1129-38.
52. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the fourth international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 3561-69.
53. Stålberg P, Carling T. Familial parathyroid tumors: diagnosis and management. *World J Surg* 2009; 33: 2234-43.
54. Carter AB, Howanitz PJ. Intraoperative testing for parathyroid hormone: a comprehensive review of the use of the assay and the relevant li-

- terature. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127: 1424-42.
55. Harrison BJ, Triponez F. Intraoperative adjuncts in surgery for primary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg* 2009; 394: 799-809.
56. Christoforides C, Vamvakidis K, Miliaras S, Tsoulfas G, Misichronis G, Goulis DG. Surgical treatment in patients with single and multiple gland primary hyperparathyroidism with the use of intraoperative parathyroid hormone monitoring: extensive single-center experience. *Hormones* 2019; 18: 273-9.
57. Guillén Martínez AJ, Smilg Nicolás C, Moraleta Deleito J, Guillén Martínez S, García-Purriños García F. Risk factors and evolution of calcium and parathyroid hormone levels in hungry bone syndrome after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)* 2020; 67: 310-6.
58. Jakubauskas M, Beiša V, Strupas K. Risk factors of developing the hungry bone syndrome after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Acta Med Litu* 2018; 25: 45-51.
59. Kaderli RM, Riss P, Dunkler D, Pietschmann P, Selberherr A, Scheuba C, et al. The impact of vitamin D status on hungry bone syndrome after surgery for primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2018; 178: 1-9.
60. Marcocci C, Bollerslev J, Khan AA, Shoback DM. Medical management of primary hyperparathyroidism: Proceedings of the fourth international workshop on the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 3607-18.
61. Randle RW, Balentine CJ, Wendt E, Schneider DF, Chen H, Sippel RS. Should vitamin D deficiency be corrected before parathyroidectomy? *J Surg Res* 2016; 204: 94-100.
62. Lee I Te, Sheu WHH, Tu S Te, Kuo SW, Pei D. Bisphosphonate pretreatment attenuates hungry bone syndrome postoperatively in subjects with primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Metab* 2006; 24: 255-8.
63. Mayilvaganan S, Vijaya Sarathi H, Shivaprasad C. Preoperative zoledronic acid therapy prevent hungry bone syndrome in patients with primary hyperparathyroidism. *Indian J Endocrinol Metab* 2017; 21: 76-9.
64. Waller S, Kurzwinski T, Spitz L, Thakker R, Cranston T, Pearce S, et al. Neonatal severe hyperparathyroidism: Genotype/phenotype correlation and the use of pamidronate as rescue therapy. *Eur J Pediatr* 2004; 163: 589-94.
65. Fox L, Sadowsky J, Pringle KP, Kidd A, Murdoch J, Cole DE, et al. Neonatal hyperparathyroidism and pamidronate therapy in an extremely premature infant. *Pediatrics* 2007; 120: e1350-4.
66. Atay Z, Bereket A, Haliloglu B, Abali S, Ozdogan T, Altuncu E, et al. Novel homozygous inactivating mutation of the calcium-sensing receptor gene (CASR) in neonatal severe hyperparathyroidism—lack of effect of cinacalcet. *Bone* 2014; 64: 102-7.
67. Murphy H, Patrick J, Báez-Irizarry E, Lacassie Y, Gómez R, Vargas A, et al. Neonatal severe hyperparathyroidism caused by homozygous mutation in CASR: a rare cause of life-threatening hypercalcemia. *Eur J Med Genet* 2016; 59: 227-31.
68. Bernardor J, Flammier S, Salles JP, Amouroux C, Castanet M, Lienhardt A, et al. Off-label use of cinacalcet in pediatric primary hyperparathyroidism: A French multicenter experience. *Front Pediatr* 2022; 10: 926986.
69. Sun X, Huang L, Wu J, Tao Y, Yang F. Novel homozygous inactivating mutation of the calcium-sensing receptor gene in neonatal severe hyperparathyroidism responding to cinacalcet therapy: a case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e13128.
70. Mamedova E, Kolodkina A, Vasilyev EV, Petrov V, Belaya Z, Tiulpakov A. Successful use of denosumab for life-threatening hypercalcemia in a pediatric patient with primary hyperparathyroidism. *Horm Res Paediatr* 2020; 93: 272-8.