



NOTA TÉCNICA

Hipocalcemia neonatal de inicio tardío: factor revelador de un hiperparatiroidismo primario materno desconocido

Álvaro Martínez Souto^{a,*}, M. Teresa Pérez Menéndez^b, Enara Michelena Gorosábel^a, Ana Isabel Llorente Torres^a e Inmaculada Pinto Sierra^a

^a Servicio de Análisis Clínicos, Langreo, Asturias, España

^b Servicio de Pediatría, Hospital Valle del Nalón, Riaño, Langreo, Asturias, España

Recibido el 1 de febrero de 2013; aceptado el 17 de julio de 2013

Disponible en Internet el 17 de noviembre de 2013

PALABRAS CLAVE

Hipocalcemia neonatal;
Hipomagnesemia;
Hipoparatiroidismo;
Hiperparatiroidismo;
Embarazo

KEYWORDS

Neonatal hypocalcemia;
Hypomagnesemia;
Hypoparathyroidism;
Hyperparathyroidism;
Pregnancy

Resumen

Fundamento y objetivos: Describir el caso clínico de una hipocalcemia neonatal tardía secundaria a un hiperparatiroidismo materno previamente desconocido, poniendo de relieve la importancia de las pruebas de laboratorio, tanto en el diagnóstico como en el tratamiento del recién nacido y su madre.

Caso clínico: Recién nacido varón a término de un embarazo y parto normales que en el 9.º día de vida presenta numerosas crisis convulsivas. En la primera analítica urgente se observa una hipocalcemia asociada a hipomagnesemia, que precisa una terapia correctora de ambos iones, siendo necesario el uso de tratamiento antiepiléptico para el cese de las crisis. Tras un estudio analítico completo y descartadas otras causas por la exploración, anamnesis y pruebas complementarias, se le diagnostica un hipoparatiroidismo neonatal. A partir de este diagnóstico se investiga a la madre, detectándole mediante las pruebas de laboratorio e imagen un posible adenoma paratiroideo izquierdo causante de un hiperparatiroidismo primario no diagnosticado con anterioridad, y confirmado tras su intervención.

Conclusiones: Ante la presencia de una hipocalcemia neonatal es preciso investigar un posible hiperparatiroidismo materno.

© 2013 AEBM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Late-onset neonatal hypocalcemia: Revealing unknown maternal primary hyperparathyroidism

Abstract

Background and objectives: To describe a case of late-onset neonatal hypocalcemia, secondary to previously unknown maternal hyperparathyroidism. In particular, highlighting the relevance of the lab tests, in both the diagnosis and the treatment of the newborn and his mother.

Clinic case: A full term newborn male with a normal pregnancy and delivery presented at nine days suffering from multiple seizures. Emergency blood biochemistry showed hypocalcemia

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: laboratorio.gae8@sespa.princast.es (Á. Martínez Souto).

associated with a low blood magnesium that required corrective ion therapy and anticonvulsives in order to stop the seizures. After a full physical examination and biochemical studies which ruled out other etiologies, a diagnosis of neonatal hypoparathyroidism was reached. Thereafter, the mother was investigated, and laboratory tests and imaging of the parathyroids showed a feasible left parathyroid adenoma causing primary hyperparathyroidism which was previously undiagnosed and confirmed after surgery.

Conclusions: In any presentation of neonatal hypocalcemia, the mother should be investigated for possible hyperparathyroidism.

© 2013 AEBM, AEFA y SEQC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La hipocalcemia neonatal se define como unos valores de calcio sérico total menores de 8 mg/dl en el recién nacido a término y de 7 mg/dl en el prematuro¹, o de calcio iónico inferior a 1 mmol/l, siendo preferible la medida de este último, por ser la fracción biológicamente activa y no verse afectada por las alteraciones del pH sanguíneo ni la albúmina sérica, habituales por otra parte en los recién nacidos sanos o enfermos^{2,3}. Se trata de un trastorno frecuente en esta etapa de la vida, siendo una causa común de convulsiones neonatales.

Se distinguen 2 tipos según su cronología: a) precoz: sucede durante las primeras 72 h de vida y está asociada a diversos factores de riesgo, como prematuridad, asfixia perinatal e hijos de madre diabética, y b) tardía: menos común que la anterior⁴⁻⁷, suele ocurrir a partir de la primera semana de vida, incluso más tarde, y está desencadenada por diferentes etiologías (tabla 1).

Caso clínico

Recién nacido varón que en el 9.º día de vida presenta hasta 4 crisis mioclónicas, en hemicuerpo izquierdo, de diversa duración.

En la exploración se encontraba reactivo, con llanto débil y reflejos perezosos. Como antecedentes destacan nacimiento a término, peso de 3.260 g, parto eutócico, test de Apgar de 8/10 (minutos 1 y 5 de vida), sepsis clínica con cultivos negativos el 2.º día de vida y lactancia materna y artificial.

Tras la evaluación inicial se solicitaron una analítica urgente (tabla 2), con valores de calcio corregido y magnesio descendidos, una ecografía craneal transfontanelar y un electroencefalograma, informados como normales, junto a un electrocardiograma, con un intervalo QT corregido >0,41 mm (en el límite de la hipocalcemia iónica). Con una sospecha inicial de crisis cerebral de origen metabólico frente a intracraneal, se instauró tratamiento intravenoso de calcio (50 mg/kg/día) y vitamina D oral (400 UI/día), seguido de magnesio (3 mg/kg/día) y fenobarbital (5 mg/kg/día) intravenosos por hipomagnesemia persistente y 3 nuevos episodios mioclónicos. A partir de ese momento cesaron las crisis.

El 10.º día de vida se solicita nueva ecografía transfontanelar, sin signos de patología intracraneal, y estudio analítico, que incluía un perfil del metabolismo

Tabla 1 Etiología de la hipocalcemia neonatal

De inicio precoz

A. Relacionadas con el recién nacido

1. Prematuridad
2. Retraso del crecimiento intrauterino
3. Asfixia/Distress
4. Sepsis
5. Hiperbilirrubinemia

B. Relacionadas con la madre

1. Diabetes materna
2. Hiperparatiroidismo materno
3. Toxemia
4. Anticonvulsivantes

De inicio tardío

1. Hiperfosfatemia
2. Déficit materno de vitamina D
3. Hipomagnesemia
4. Transfusiones de sangre citrada
5. Fototerapia
6. Fármacos: bicarbonato, lípidos, diuréticos
7. Hipoparatiroidismo
 - a) Primario. Síndrome CATCH 22 (expresado en diversos fenotipos: síndrome de Di George, síndrome velo-cardio-facial, síndrome conotruncal-facial), otros síndromes congénitos
 - b) Secundario. Hiperparatiroidismo materno

Adaptado de Narbona López et al.¹, Koo et al.³ y Yeste y Carrascosa⁸.

fosfocálcico, calcio iónico (electrodo ión selectivo, Gem Premier 3000, Instrumentation Laboratory), minerales (espectrofotometría UV-Vis, Cobas 501, Roche), paratirina (PTH, ensayo electroquimioluminiscente de 2.ª generación, Modular E170, Roche), calcidiol (25(OH)D, inmunoanálisis quimioluminiscente, Modular E170, Roche) y calcitriol (1,25(OH)2D, radioinmunoanálisis, RIA-IDS) junto a gasometría, ionograma, pruebas de función hepática y renal y hormonas tiroideas. En la analítica se observa una hipocalcemia iónica y total, con hipomagnesemia e hiperfosfatemia, junto con un déficit de 25(OH)D y PTH muy disminuida para los niveles de calcio presentes, con el resto de parámetros dentro de la normalidad.

Hasta el alta hospitalaria al 18.º día de vida, el paciente se mantuvo estable y sin nuevas crisis, recuperando los niveles minerales sanguíneos. Durante el seguimiento ambulatorio se observó una normalización bioquímica y hormonal,

Tabla 2 Evolución de las determinaciones analíticas

	Valores de referencia neonatos	Neonato					Madre ^a			
		9 días	10 días	18 días	1 mes	2 meses	Valores de referencia adultos	1 mes posparto	2 meses	4 meses
Ca-c (mg/dl)	8,5-11,0	6,4	6,9	8,1	9,4	10,4	8,4-10,2	10,2	10,6	10,2
Ca-i (mmol/l)	1,20-1,48		0,77							
Mg (mg/dl)	1,7-2,6	1,2	1,2	2,0	2,2	2,1	1,7-2,3	1,9	2,0	2,0
P (mg/dl)	4,4-7,5		7,5	8,1	8,2	7,4	2,5-4,5	2,7	3,2	2,6
PTH (pg/ml)	15-65		15		47	58	12-50	113	95	106
25(OH)D (ng/ml)	Déficit < 15 Suficiencia > 40		9		11,5	20,9	Déficit < 10 Suficiencia > 30	9	12	14,7
1,25(OH)2D (pg/ml)	16-120		73		105	138	20-63	32	72	
Ca/Cr	0,05-0,2		0,08		0,45					
oCa (mg/24 h)							100-300			351

Ca-c: calcio corregido; Ca/Cr: cociente calcio/creatinina orina aislada; Ca-i: calcio iónico; Mg: magnesio; oCa: calcio orina 24 h; P: fosfatos; PTH: hormona paratiroidea; 25(OH)D: 25-hidroxi-vitamina D; 1,25(OH)2D: 1,25-dihidroxi-vitamina D.

^a Los valores de calcio maternos se presentan sin corregir.

por lo que se retiró el tratamiento al cuarto mes de vida. Sin incidencias de interés y con un desarrollo físico y neurológico normal, fue dado definitivamente de alta un año después del episodio, con el diagnóstico de hipocalcemia neonatal tardía secundaria a hipoparatiroidismo neonatal transitorio.

A raíz de estos hechos se solicitó un estudio de laboratorio a la madre (tabla 2), donde se apreció una calcemia en el límite superior de la normalidad, con elevación de la PTH y un déficit de 25(OH)D, siendo derivada a la consulta de endocrinología. La anamnesis refleja a una mujer de 34 años, 89 kg de peso, sin trastornos metabólicos ni endocrinos conocidos, con 2 embarazos previos, un aborto y un hijo de 7 años sin complicaciones aparentes, y una última gestación, relacionada con el caso, sin incidencias reseñadas y con las pruebas prenatales negativas o dentro de la normalidad. Sin antecedentes familiares ni medicación habitual, destacaba la presencia de 2 cólicos nefríticos reconocidos. Presentaba una ecografía abdominal de 2 años atrás donde se informaba de una mínima formación calculosa en el riñón izquierdo a nivel del seno renal. Tras comprobar en una nueva analítica los resultados previos, se le diagnosticó un hiperparatiroidismo primario asintomático, con hipercalcemia e hipofosfatemia límites, hipercalcemia y déficit asociado de 25(OH)D. Siendo recomendada la exéresis quirúrgica, se solicitó una ecografía y gammagrafía con sestamibi-tecnecio 99 de cuello, donde se observaba una formación sólida y ovalada de 2,5 cm y una hipercaptación, sugestivas de un adenoma paratiroideo superior izquierdo, confirmado durante la intervención y por el estudio anatómopatológico posterior.

Discusión

Durante el embarazo, los niveles de calcio y fósforo fetal, necesarios para una correcta mineralización ósea, están regulados principalmente por el péptido relacionado con la PTH, de origen fetal⁹, y en menor medida por la 25(OH)D

materna, que atraviesa la placenta. La paratiroides fetal, por el contrario, se encuentra suprimida, debido a una hipercalcemia fetal fisiológica, con niveles de calcio en sangre de cordón de hasta 12 mg/dl, que tiene su origen en un transporte activo transplacentario.

Después del parto, el recién nacido presenta un descenso progresivo de la calcemia en las primeras 48 h de vida, con valores de 7,5-8,5 mg/dl, lo que en condiciones normales acaba por estimular la producción de PTH y una recuperación del calcio sanguíneo en la primera semana^{2,10}.

Por estas razones, la hipocalcemia neonatal precoz suele ser una situación bien tolerada y que no precisa tratamiento, a menos que los niveles de calcio desciendan de 6,5 mg/dl, exista algún factor de riesgo conocido o sintomatología relacionada. Mientras, la hipocalcemia tardía suele iniciarse con convulsiones u otras manifestaciones típicas y deberían investigarse siempre sus posibles causas.

La hipocalcemia neonatal de este caso responde, en nuestra opinión, a varios factores desencadenantes, todos ellos con un vínculo común, el hiperparatiroidismo primario materno sin diagnosticar.

En primer lugar, al déficit de calcidiol neonatal, causado por el déficit materno. Este último está generado por su exceso de PTH, que provoca el metabolismo del calcidiol y la activación de la 1-alfa-hidroxilasa renal, conduciendo así a unos niveles descendidos de 25(OH)D y normales/elevados de 1,25(OH)2D¹¹.

Si bien la forma dihidroxilada de esta hormona es la activa, la mejor manera de determinar su estado nutricional se basa en los valores del calcidiol sanguíneos. Aunque existen dudas sobre el punto de corte óptimo para las distintas definiciones de suficiencia/déficit^{12,13}, basados entre otras razones, en la falta de estandarización y la variabilidad entre laboratorios, parece claro que valores inferiores a 15 ng/ml inducen una alteración de la homeostasis del calcio, con implicaciones en la mineralización ósea^{12,14}.

En segundo lugar, consideramos como factor desencadenante la hipercalcemia a la que se ve sometido el feto

a lo largo del embarazo, ocasionada por el transporte activo mencionado y la hipercalcemia materna. Este conjunto genera una supresión de la paratiroides, posiblemente mayor de lo habitual, y motiva la incapacidad del recién nacido de sintetizar y secretar la PTH, necesaria para revertir la hipocalcemia fisiológica. Esta situación se mantiene más allá de las 72 h, provocando así las manifestaciones típicas de la hipocalcemia tardía.

En este punto, merece la pena comentar el papel que juega la hipomagnesemia. El hecho de que las crisis no cesaran ante el tratamiento con vitamina D y calcio indica que su déficit juega un papel determinante en estas, resultando imprescindible, en este punto, su determinación para un correcto tratamiento. Resulta difícil, sin embargo, decidir si su presencia es una consecuencia del hipoparatiroidismo neonatal o más bien una causa más de este, y por tanto de la hipocalcemia observada.

Entre los factores desencadenantes de la hipomagnesemia neonatal destacan la prematuridad, el bajo peso al nacer, la diabetes materna, la toxemia del embarazo y los trastornos hepatobiliares o renales, junto con el hiperparatiroidismo materno^{3,15}.

El hiperparatiroidismo primario durante el embarazo es una causa de múltiples trastornos, tanto en la madre como en el recién nacido. En la madre se asocia con nefrolitiasis, pancreatitis, crisis hipercalcémica, preeclampsia y aborto; en el feto y el recién nacido con prematuridad, retraso en el crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer y muerte, pero principalmente con hipocalcemia y convulsiones¹⁶.

Su tratamiento está cada vez mejor establecido y aceptado, tanto en el embarazo¹⁶ como fuera del mismo¹⁷. Su diagnóstico, sin embargo, es muchas veces difícil de realizar, ya que su sintomatología puede ser leve y pasar desapercibida, o ser atribuida al proceso normal del embarazo. En cualquier caso, a nivel bioquímico, el primer paso será la confirmación de la hipercalcemia, seguida de la cuantificación de la PTH. Esto nos permitirá orientar el diagnóstico hacia un trastorno dependiente de la PTH (con valores normales o elevados) o independiente de la PTH (con valores bajos o suprimidos). Entre los primeros, tendremos que hacer un diagnóstico diferencial, principalmente, con la hipercalcemia hipocalciúrica familiar.

La presentación de un hiperparatiroidismo materno asintomático, a través de convulsiones hipocalcémicas neonatales, no es muy común¹⁸⁻²¹, pero su presencia debe hacernos sospechar, y extender los estudios bioquímicos necesarios para excluirla²²⁻²⁴.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Narbona López E, Contreras Chova F, Pérez Iañez R, García Iglesias F, Miras Baldo MJ. Metabolismo fosfocálcico en el período neonatal. En: *Protocolos de Neonatología*. 2008. AEPED.es [Internet] [actualización 2008; consultado 7 May 2013]. Disponible en: <http://www.aeped.es/protocolos/neonatologia/index.htm>
2. Jain A, Agarwal R, Sankar MJ, Deorari AK, Paul VK. Hypocalcemia in the newborn. *Indian J Pediatr*. 2008;75:165-9.
3. Koo WWK, Tsang RC. Homeostasis del calcio y el magnesio. En: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG, editores. *Neonatología. Fisiopatología y manejo del recién nacido*. 5.ª ed. Buenos Aires: Panamericana; 2001. p. 719-41.
4. Thomas BR, Bennett JD. Symptomatic hypocalcemia and hypoparathyroidism in two infants of mothers with hyperparathyroidism and familial benign hypercalcemia. *J Perinatol*. 1995;15:23-6.
5. Tseng UF, Shu SG, Chen CH, Chi CS. Transient neonatal hypoparathyroidism: Report of four cases. *Acta Paediatr Taiwan*. 2001;42:359-62.
6. Thomas AK, McVie R, Levine SN. Disorders of maternal calcium metabolism implicated by abnormal calcium metabolism in the neonate. *Am J Perinatol*. 1999;16:515-20.
7. Furioli J, Wipff P. Hypocalcemic seizures in two newborn siblings revealing hyperparathyroidism in the mother. *Ann Pediatr (Paris)*. 1990;37:451-3.
8. Yeste D, Carrascosa A. Patología del metabolismo del calcio. En: *Protocolos de Endocrinología*. 2011. SEEP.es [Internet] [actualización 2011; consultado 5 May 2013]. Disponible en: <http://www.seep.es/privado/prpubli.htm>
9. Kovacs CS, Kronenberg HM. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium and lactation. *Endocrin Rev*. 1997;18:832-72.
10. Bueno Lozano G, Paratiroides. Desarrollo y exploración. En: Cruz Hernández M, editor. *Tratado de Pediatría*. 9.ª ed. Barcelona: Océano; 2007. p. 1009-13.
11. Bilezikian JD. Primary hyperparathyroidism. En: Singer F, editor. *Diseases of Bone and Calcium Metabolism*. Darmouth, MA: Mdtex.com, Inc.; 2013. Última versión 1 Abr 2013 [consultado 3 May 2013]. Disponible en: www.endotext.org.
12. Navarro Moreno MA, Alía Ramos P. Metabolismo óseo. Vitamina D y PTH. *Endocrinol Nutr*. 2006;53:199-208.
13. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M, on behalf of the Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkin Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: Review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*. 2008;122:398-417.
14. Audí Parera L, Yeste Fernández D. Metabolismo y acciones de la vitamina D. Suficiencia, deficiencia y resistencia. En: Mauri M, Álvarez E, Berlanga E, editores. *Actualización en la exploración bioquímica del metabolismo fosfocálcico*. Monografía. Barcelona: Comité de Publicaciones de la SEQC; 2007. p. 53-78.
15. Monteleone JA, Lee JB, Tasjian JR, Cantor HE. Transient neonatal hypocalcemia, hypomagnesemia, and high serum parathyroid hormone with maternal hyperparathyroidism. *Ann Intern Med*. 1975;82:670-2.
16. Schnatz PF, Curry SL. Primary hyperparathyroidism in pregnancy: Evidence-based management. *Obstet Gynecol Surv*. 2002;57:365-76.
17. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT, on behalf of the Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:335-9.
18. Ip P. Neonatal convulsion revealing maternal hyperparathyroidism: An unusual case of late neonatal hypoparathyroidism. *Arch Gynecol Obstet*. 2003;268:227-9.
19. Tutunculer F, Gunoz H. Neonatal hypocalcemia due to asymptomatic maternal primary hyperparathyroidism. *Indian Pediatrics*. 2005;42:294-5.

20. Beattie GC, Ravi NR, Lewis M, Williams H, Blair AW, Campbell IW, et al. Rare presentation of maternal primary hyperparathyroidism. *BMJ*. 2000;321:223–4.
21. Poomthavorn P, Ongphiphadhanakul B, Mahachoklertwattana P. Transient neonatal hypoparathyroidism in two siblings unmasking maternal normocalcemic hyperparathyroidism. *Eur J Pediatr*. 2008;167:431–4.
22. Pieringer H, Hatzl-Griesenhofer M, Shebl O, Wiesinger-Eidenberger G, Maschek W, Biesenbach G. Hypocalcemic tetany in the newborn as a manifestation of unrecognized maternal primary hyperparathyroidism. *Wien Klin Wochenschr*. 2007;119:129–31.
23. Better OS, Levi J, Tuma S, Gellei B, Erlik D. Prolonged neonatal parathyroid suppression. A sequel to asymptomatic maternal hyperparathyroidism. *Arch Surg*. 1973;106:722–4.
24. Koo SW, Binet A. Partial hypoparathyroidism. A variant of transient congenital hypoparathyroidism. *Am J Dis Child*. 1991;145:887–980.