

## Diagnóstico de hiperparatiroidismo primario materno a propósito de una hipocalcemia neonatal sintomática

R. Núñez-Ramos, P. Sevilla Ramos, M. Alija Merillas, E. Pascual Bartolomé, C.V. Nafría Prada, M. Pangua Gómez, G. Arriola Pereda

*Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Guadalajara*

### Resumen

Los episodios paroxísticos neonatales pueden deberse a múltiples causas: patología estructural, infección del sistema nervioso central y alteraciones metabólicas. Entre estas últimas, la hipocalcemia es una causa tratable y bien conocida de convulsión en el periodo neonatal. El hiperparatiroidismo primario durante el embarazo puede suprimir la secreción fetal de PTH, produciendo como consecuencia una hipocalcemia por hipoparatiroidismo transitorio tras el nacimiento. Presentamos un caso de hipocalcemia neonatal sintomática, cuyo estudio etiológico permitió diagnosticar a la madre un hiperparatiroidismo primario, y discutimos la trascendencia de la sospecha y tratamiento precoces de ambas entidades.

**Palabras clave:** Crisis convulsiva neonatal, hipocalcemia, hipoparatiroidismo neonatal, hiperparatiroidismo materno primario.

### Abstract

*Title:* Maternal primary hyperparathyroidism unmasked by a symptomatic neonatal hypocalcemia

Seizures during the neonatal period have a broad differential diagnosis such as intracranial infections, structural pathology and metabolic disorders. Among them, hypocalcemia is a treatable and well-known cause of neonatal seizures. Maternal hyperparathyroidism during pregnancy suppresses parathyroid activity in the fetus resulting in transient hypoparathyroidism and hypocalcemia after birth. We report a case of neonatal symptomatic hypocalcemia leading to a diagnosis of maternal hyperparathyroidism. The relevance of early suspicion and treatment of both entities is also discussed.

**Keywords:** Neonatal seizure, hypocalcemia, neonatal hypoparathyroidism, maternal primary hyperparathyroidism.

Fecha de recepción: 15/08/15. Fecha de aceptación: 28/08/15.

**Correspondencia:** R. Núñez-Ramos. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Guadalajara. Donantes de Sangre, s/n. 19002 Guadalajara. Correo electrónico: nunezramos.raquel@gmail.com

**Cómo citar este artículo:** Núñez-Ramos R, Sevilla Ramos P, Alija Merillas M, Pascual Bartolomé E, Nafría Prada CV, Pangua Gómez M, et al. Diagnóstico de hiperparatiroidismo primario materno a propósito de una hipocalcemia neonatal sintomática. Acta Pediatr Esp. 2016; 74(1): e7-e12.

## Introducción

La hipocalcemia neonatal es una afección potencialmente grave, cuya prevalencia varía según la edad gestacional, las comorbilidades maternas y fetales y los factores perinatales<sup>1</sup>. En general, se define a partir de un valor de calcio sérico inferior a 8 mg/dL o iónico de 1,2 mmol/L en el recién nacido a término, o bien inferior a 7 mg/dL o 1 mmol/L en el pretérmino<sup>2</sup>. Según el momento de aparición, se clasifica en precoz, que responde normalmente a una traducción exagerada del descenso fisiológico de los niveles de calcio al nacimiento, o bien tardía, escenario en el que con mayor frecuencia encontramos hipocalcemias sintomáticas y que suelen requerir para su diagnóstico el estudio de la madre y el recién nacido. En esta nota clínica recogemos nuestra experiencia ante un caso de hipocalcemia neonatal sintomática de presentación tardía, como primera manifestación de un hiperparatiroidismo materno no conocido.

## Caso clínico

Neonato de 26 días de vida, sin antecedentes perinatales de interés, que fue trasladado al servicio de urgencias por presentar vómitos y episodios paroxísticos de 48 horas de evolución. Era hijo de padres consanguíneos de origen marroquí, nacido a término con un peso adecuado, fruto de una gestación controlada y un parto eutócico. Lactado al pecho de forma exclusiva, presentaba buena ganancia ponderal hasta el momento, y no se había iniciado la suplementación oral con vitamina D. A los 24 días de vida comenzó a presentar episodios autolimitados, consistentes en desconexión del medio, lateralización cervical hacia la derecha y desviación de la mirada, sin movimientos clónicos de los miembros, cambio de tono o coloración. El paciente se encontraba afebril, asintomático intercrisis y sin otra clínica asociada. En el examen físico el fenotipo era normal, y presentaba una exploración completa, incluida la neurológica, sin hallazgos.

En el servicio de urgencias presentó una nueva crisis, caracterizada por desconexión del medio y desviación alternante de la mirada, que cedió espontáneamente tras 2 minutos de duración. Los estudios de laboratorio iniciales revelaron una hipocalcemia grave, con calcio total de 6,4 mg/dL (rango: 8,8-10,8) y calcio iónico de 0,68 mmol/L (rango: 1,15-1,29), hipomagnesemia de 1,3 mg/dL (rango: 1,8-2,7) e hiperfosforemia de 8,7 mg/dL (rango: 4,5-6,7). El resto de pruebas complementarias (hemograma, glucemia, función hepática, reactantes de fase aguda, gasometría, calcio en orina y función renal tubular) resultaron normales, por lo que el paciente ingresó para su estudio y tratamiento.

Recibió perfusión continua de gluconato cálcico al 10% durante 48 horas, con aportes máximos de 3,5 mEq/kg/día, con lo que se produjo un aumento progresivo de la cifra de calcio y un descenso de la hiperfosforemia. La hipomagnesemia se corrigió tras un bolo i.v. de sulfato de magnesio a 50 mg/kg.

Se investigó entonces el metabolismo fosfocálcico de la madre y su hijo, obteniéndose en el recién nacido un valor inapropiadamente normal de PTH de 55,8 pg/mL (rango: 15-88) y una 25-hidroxivitamina D de 3 ng/mL (rango: 20-50). El estudio de la madre reveló una hipercalcemia de 10,7 mg/dL (rango: 8,5-10,5), una PTH

elevada de 353,7 pg/mL y una 25-hidroxivitamina D de 5 ng/mL. El resto de parámetros analizados (fósforo, magnesio, hemograma, función hepática y renal) fueron normales. Estos hallazgos sugirieron el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario coexistente con hipovitaminosis D grave materna, como origen del cuadro clínico en el neonato.

Durante el ingreso, el paciente no presentó nuevas crisis ni se registraron alteraciones electrocardiográficas, manteniendo una exploración neurológica normal. Tras la mejoría de la hipomagnesemia y la hipocalcemia con aportes i.v., se administraron suplementos orales de magnesio a 55 mg/kg/día hasta el quinto día de ingreso, así como suplementos de calcio (aportes máximos de 70 mg/kg/día) y metabolitos activos de la vitamina D, inicialmente calcitriol (a 1  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$ ), sustituido posteriormente por alfacalcidol (a 0,05  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ), por la facilidad de su administración.

La evolución del paciente fue muy favorable, por lo que fue dado de alta a los 36 días de vida. En el seguimiento ambulatorio posterior, tanto el alfacalcidol como el calcio oral pudieron ser suspendidos a las 6 y 10 semanas de vida, respectivamente, y el paciente ha permanecido normocalcémico desde entonces. En la nueva anamnesis de la madre, ésta refirió episodios repetidos de cólicos renoureterales tratados de forma sintomática y no estudiados. A partir de estos datos, fue remitida al servicio de endocrinología para su estudio posterior.

## Discusión

El estudio etiológico de las crisis convulsivas en el recién nacido, especialmente las producidas sin sustrato estructural ni contexto infeccioso, debe incluir siempre un cribado de las alteraciones hidroelectrolíticas. Entre ellas, la hipocalcemia es una causa tratable y bien conocida de convulsión en el periodo neonatal<sup>3</sup>.

La mayoría de las hipocalcemias neonatales se producen en los primeros 3 días de vida. En estos casos, pueden ser fisiológicas y resolverse espontáneamente, o bien aparecer en un contexto de bajo peso al nacimiento, crecimiento intrauterino retardado o diabetes mellitus materna. Sin embargo, su presentación tardía, a partir de las 72 horas de vida, es menos frecuente, y requiere una investigación más detallada del recién nacido y su madre. En el diagnóstico diferencial de esta entidad se incluyen el hipoparatiroidismo transitorio, la resistencia transitoria a la PTH, el síndrome de DiGeorge, la deficiencia de vitamina D materna, la hipomagnesemia o la ingesta de fórmulas con alto contenido en fósforo<sup>4</sup> (tabla 1).

En este caso, la presencia de hiperfosfatemia con un valor de PTH inapropiadamente normal orientaron hacia el diagnóstico de hipoparatiroidismo en el neonato, de la misma forma que la hipercalcemia y una PTH elevada fueron altamente sugestivos de hiperparatiroidismo primario en la madre. Este paciente presentó un déficit de vitamina D asociado, esperable por las cifras de vitamina D de la madre, probablemente favorecida por la escasa exposición solar en las mujeres de su cultura<sup>5,6</sup>. La hipovitaminosis D pudo ser un factor agravante, pero insuficiente para explicar por sí misma la hipocalcemia, ya que en este caso esperaríamos encontrar un fósforo no elevado y una PTH aumentada en respuesta a la hipocalcemia. Del mismo modo, se conoce que la

hipomagnesemia causa resistencia a la acción de la PTH y limita su secreción, por lo que podemos hipotetizar que estos factores actuaron sinérgicamente produciendo una hipocalcemia neonatal grave<sup>7</sup>.

La fisiopatología del hipoparatiroidismo neonatal transitorio de origen materno ha sido ampliamente descrita<sup>8</sup>. En condiciones normales, durante el tercer trimestre de gestación, el calcio es activamente transferido de la madre al feto por vía transplacentaria en un proceso regulado por el péptido relacionado con la PTH (PrPTH). Dado que la calcitonina no cruza la placenta, el calcio sérico del recién nacido puede ser incluso superior al materno. Sin embargo, en las primeras horas de vida se produce un descenso de la calcemia, debido a que la regulación materna y el paso transplacentario de calcio finalizan bruscamente durante el nacimiento, en un contexto de inmadurez de la secreción de PTH y reabsorción renal, ingesta limitada de calcio y escasa reserva de calcio óseo y vitamina D. A partir de las primeras 48 horas, el nivel sérico de calcio aumenta de nuevo, alcanzando valores normales en torno al décimo día de vida.

En caso de hipercalcemia materna secundaria a un hiperparatiroidismo no tratado, la transferencia de calcio al feto está aumentada, produciendo una supresión de la síntesis de PTH fetal y estimulando la secreción de calcitonina. Estos mecanismos provocan el desarrollo de hipocalcemia en el neonato, que durante el nacimiento queda privado súbitamente de esta fuente de calcio y es incapaz de movilizar calcio del hueso debido a las bajas concentraciones de PTH y elevadas concentraciones de calcitonina.

Aproximadamente el 50% de los recién nacidos de madres no tratadas presentará síntomas secundarios a hipocalcemia por hipoparatiroidismo transitorio: hipotonía, dificultad para la alimentación, irritabilidad, estridor, arritmias, tetania o convulsiones<sup>7</sup>. Esta sintomatología suele aparecer en las 2 primeras semanas de vida, aunque también se han descrito presentaciones más tardías<sup>9,10</sup>, como la del caso que referimos. Algunos autores han propuesto que el PrPTH puede desarrollar una actividad PTH-like, aumentando la calcemia en el periodo neonatal precoz, lo que explicaría el retraso en el inicio clínico<sup>10</sup>.

La evaluación inicial recomendada ante un neonato con hipocalcemia tardía debe incluir valores de magnesio, fósforo, PTH y vitamina D en la madre y el recién nacido, si bien los estudios genéticos, electrofisiológicos y de imagen tienen un papel poco relevante en el manejo de estos pacientes, especialmente en los casos que evolucionan hacia la resolución espontánea y no presentan anomalías faciales o cardíacas asociadas<sup>7</sup>, como ocurrió en este paciente. El tratamiento consiste en la administración de calcio y vitamina D activa hasta la recuperación de la función paratiroidea suprimida, que suele ocurrir en 6-8 semanas.

En lo que respecta a la madre, el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario exige un alto índice de sospecha, habiéndose estimado que hasta el 80% de estos casos pasa desapercibido durante la gestación<sup>11</sup>. Se han implicado varios factores al respecto: por un lado, los niveles de calcio no son medidos de forma sistemática durante el embarazo y, por otro, incluso las madres hipercalcémicas, que suponen en torno al 95% de los casos, pueden permanecer asintomáticas o presentar síntomas muy inespecíficos, a menudo atribuibles a cambios fisiológicos u otros trastornos del embarazo más prevalentes<sup>11</sup>. Además del riesgo que supone para el feto y el

recién nacido, un retraso en el diagnóstico puede tener consecuencias importantes para la madre, como crisis hipercalcémicas, arritmias o nefrocalcinosis. Al igual que en la población general, la causa más frecuente del hiperparatiroidismo primario durante el embarazo es el adenoma simple<sup>12</sup>, etiología sospechada pero aún no confirmada en este caso, ya que la madre del paciente continúa en periodo de estudio.

## Conclusión

El hiperparatiroidismo primario durante la gestación suele cursar de forma asintomática. La hipocalcemia secundaria en el recién nacido puede ser la forma de presentación de este trastorno, por lo que en su estudio etiológico es obligado considerar el metabolismo fosfocálcico materno. Dada la elevada morbilidad en ambos casos, su sospecha y detección precoces son fundamentales para prevenir complicaciones, tanto en la madre como en el recién nacido.

## Bibliografía

1. Cho WI, Yu HW, Chung HR, Shin CH, Yang SW, Choi CW, et al. Clinical and laboratory characteristics of neonatal hypocalcemia. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2015; 20: 86-89.
2. Levy-Shraga Y, Dallalzadeh K, Stern K, Paret G, Pinhas-Hamiel O. The many etiologies of neonatal hypocalcemic seizures. *Pediatr Emerg Care.* 2015; 31: 197-201.
3. Kanhere S. Recent advances in neonatal seizures. *Indian J Pediatr.* 2014; 81: 917-925.
4. Hsu SC, Levine MA. Perinatal calcium metabolism: physiology and pathophysiology. *Semin Neonatol.* 2004; 9: 23-36.
5. Do HJ, Park JS, Seo JH, Lee ES, Park CH, Woo HO, et al. Neonatal late onset hypocalcemia: is there any relationship with maternal hypovitaminosis D? *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2014; 17: 47-51.
6. Christie FT, Mason L. Knowledge, attitude and practice regarding vitamin D deficiency among female students in Saudi Arabia: a qualitative exploration. *Int J Rheum Dis.* 2011; 14: e22-e29.
7. Thomas TC, Smith JM, White PC, Adhikari S. Transient neonatal hypocalcemia: presentation and outcomes. *Pediatrics.* 2012; 129: e1.461-e1.467.
8. Kovacs CS, Kronenberg HM. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation. *Endocr Rev.* 1997; 18: 832-872.
9. Korkmaz HA, Özkan B, Terek D, Dizdärer C, Arslanoğlu S. Neonatal seizure as a manifestation of unrecognized maternal hyperparathyroidism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2013; 5: 206-208.
10. Ip P. Neonatal convulsion revealing maternal hyperparathyroidism: an unusual case of late neonatal hypoparathyroidism. *Arch Gynecol Obstet.* 2003; 268: 227-229.
11. Schnatz PF, Curry SL. Primary hyperparathyroidism in pregnancy: evidence-based management. *Obstet Gynecol Surv.* 2002; 57: 365-376.
12. Dochez V, Ducarme G. Primary hyperparathyroidism during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2015; 291: 259-263.

TABLA 1

**Causas comunes de hipocalcemia neonatal**

- |  |  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Origen materno:<ul style="list-style-type: none"><li>– Preeclampsia</li><li>– Diabetes gestacional</li><li>– Anticonvulsivantes</li></ul></li><li>• Origen fetal-neonatal:<ul style="list-style-type: none"><li>– Asfixia</li><li>– Estrés perinatal</li><li>– Prematuridad</li><li>– Crecimiento intrauterino retardado</li></ul></li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Sobrecarga de fósforo</li><li>• Hipoparatiroidismo neonatal primario:<ul style="list-style-type: none"><li>– Síndromes (DiGeorge, Kenny-Caffy...)</li></ul></li><li>• Hipoparatiroidismo neonatal secundario:<ul style="list-style-type: none"><li>– Hipercalcemia materna</li><li>– Hipomagnesemia</li></ul></li><li>• Resistencia a la PTH</li><li>• Deficiencia de vitamina D</li><li>• Yatrogénico:<ul style="list-style-type: none"><li>– Medicación, transfusión, nutrición parenteral</li></ul></li></ul> |
|--|--|