

# Seudohipoparatiroidismo neonatal transitorio: una causa rara de hipocalcemia neonatal tardía

M.T. Cuesta Rubio, R. Ortiz Movilla, L. Fuente Blanco, L. Cabanillas Vilaplana, M.P. Gutiérrez Díez  
Hospital Universitario de Getafe. Getafe (Madrid)

## Resumen

El seudohipoparatiroidismo neonatal transitorio es un cuadro escasamente descrito, que cursa con hipocalcemia neonatal tardía, hiperfosfatemia y niveles elevados de hormona paratiroidea (PTH), lo que refleja resistencia periférica a su acción. Es una causa infrecuente de hipocalcemia neonatal tardía, y el defecto bioquímico parece residir en una inmadurez funcional de los receptores renales de la PTH. Para su corrección, se precisan aportes elevados de calcio y análogos de vitamina D. Su carácter autolimitado lo diferencia de otros seudohipoparatiroidismos persistentes. Exponemos el caso de una recién nacida pretérmino, con crecimiento intrauterino retardado, que presentó esta patología. Analizaremos los hallazgos clínicos y bioquímicos, así como el diagnóstico diferencial y el manejo de este raro trastorno.

©2012 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

## Palabras clave

Seudohipoparatiroidismo transitorio, hipocalcemia, hiperfosfatemia, recién nacido, vitamina D

## Introducción

La hipocalcemia neonatal se clasifica en precoz o tardía según se inicie antes o después del tercer día de vida, respectivamente<sup>1-4</sup>. La hipocalcemia neonatal precoz es más frecuente que la tardía, y se asocia a múltiples cuadros (recién nacido de bajo peso, asfixia perinatal, hijo de madre diabética...). Si la hipocalcemia es tardía y persistente, se manifiesta generalmente al término de la primera semana de vida, y es necesario realizar un diagnóstico diferencial amplio con diversos y variados cuadros etiológicos, entre los que se incluyen el déficit de magnesio, la hiperfosfatemia, la utilización de diuréticos de asa, el hiperparatiroidismo, la malabsorción o el síndrome de Di George<sup>3</sup>. El seudohipoparatiroidismo (SHP) es también una causa rara de hipocalcemia neonatal tardía. Su diagnóstico se basa en la presencia de hipocalcemia con hiperfosfatemia, aumento de la reabsorción tubular de fosfato (RTP) y niveles elevados de hormona paratiroidea (PTH). Si este cuadro tiende a la resolución espontánea en el tiempo, hablamos de SHP neonatal transitorio, que es, si cabe, mucho más infrecuente<sup>5-9</sup>.

## Abstract

*Title:* Transient neonatal pseudohypoparathyroidism: an uncommon cause of late neonatal hypocalcemia

Transient neonatal pseudohypoparathyroidism is an uncommon pathology that causes late neonatal hypocalcemia, hyperphosphatemia and high levels of parathyroid hormone (PTH), which reflects peripheral resistance to its action. It is a rare cause of late neonatal hypocalcemia and the biochemical defect appears to lie in a functional immaturity of renal PTH receptors. High doses of calcium and vitamin D are necessary for its correction. Its self-limited evolution differentiates it with other persistent pseudohypoparathyroidism. We report a case of a premature newborn with intrauterine growth retardation who presented this pathology. We analyze the clinical and biochemical findings and differential diagnosis and management of this rare disorder.

©2012 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

## Keywords

Transient pseudohypoparathyroidism, hypocalcemia, hyperphosphatemia, newborn, vitamin D

En este artículo presentamos el caso de una recién nacida pretérmino con esta rara patología, y se discutirán los hallazgos clínicos y bioquímicos encontrados, así como el diagnóstico diferencial y el manejo de esta entidad.

## Caso clínico

Recién nacida pretérmino de 29 semanas de edad gestacional, con crecimiento intrauterino retardado. La madre, secundigesta y sana, había tenido un embarazo controlado sin incidencias. No presentaba antecedentes personales ni familiares de interés, y las serologías de infección congénita eran normales (inmune para rubeola, negativas para toxoplasma, VIH, AgVHBs y VHC). En la última ecografía prenatal se detectó un retraso importante del crecimiento fetal, con un registro cardiotocográfico patológico, por lo que se decidió realizar un parto por cesárea, del que nació una niña de 625 g de peso, 30,5 cm de longitud y 23 cm de perímetro cefálico (<p3 en todas las áreas). Preciso reanimación con presión positiva intermitente, con una puntuación de Apgar al minuto de 6, y a los 5 minutos de 9. Tras

Fecha de recepción: 22/11/10. Fecha de aceptación: 11/02/11.

**Correspondencia:** M.T. Cuesta Rubio. Hospital Universitario de Getafe. Ctra. de Toledo, km 12,500. 28905 Getafe (Madrid).  
Correo electrónico: [cuesta.teresa@gmail.com](mailto:cuesta.teresa@gmail.com)

ingresar en la unidad neonatal, presentó una enfermedad de membrana hialina leve, que requirió tratamiento con CPAP-flow durante 2 días, sin otras incidencias de interés. Se administró nutrición parenteral los primeros 10 días de vida, y sigue una alimentación enteral completa desde entonces en forma de lactancia mixta suplementada con hierro y polivitamínico con dosis diaria de 400 UI de vitamina D.

A los 29 días de vida, se detectó en un control analítico sistemático una hipocalcemia leve asintomática (calcio total 7,9 mg/dL, calcio iónico 4,05 mg/dL), asociada a hiperfosfatemia (7,23 mg/dL), con magnesemia normal y cifras de PTH elevada (261 pg/mL; valores normales: 15-65 pg/mL). En este momento la niña tomaba fórmula de prematuros y suplementos de vitamina D (400 UI/día). Tras confirmar estos resultados en sucesivos controles, se decidió iniciar tratamiento con aportes extra de calcio por vía oral (70 mg/kg de calcio elemental), con lo que la paciente presentó una normalización lenta de la calcemia y la fosfatemia, pero las cifras de PTH siguieron elevándose hasta alcanzar los 426,9 pg/mL. Se completó el estudio con la determinación de la RTP (elevada [99%]), los niveles de 25-OH-vitamina D (ligeramente elevada para la edad [44 ng/mL]), la 1,25-OH-vitamina D (extraída tras iniciar tratamiento con suplementos de calcio y vitamina D, con resultado elevado [ $>186$  pg/mL]) y la fosfatasa alcalina (elevada [840 U/L]). Asimismo, se solicitó un cariotipo, que resultó normal, y una serie ósea, en la que no se apreciaban signos de raquitismo, aunque sí una disminución generalizada de la mineralización ósea. El estudio genético no detectó mutaciones en el gen *GNAS1*, responsable de los SHP persistentes. A las 39 semanas de edad corregida, con una calcemia y una fosfatemia normales, la paciente presentó una fractura espontánea de la diáfisis femoral derecha, que requirió inmovilización, con una evolución favorable posteriormente (figura 1). En ese momento, se aumentaron los suplementos de vitamina D hasta 600 UI/día. En el seguimiento posterior se observó una normalización completa de las cifras de PTH, calcio y fósforo. Previamente al alta (edad corregida de 18 días), se suspendieron los aportes orales de calcio (tras una duración total del tratamiento de 1 mes y 20 días) y se continuó con un tratamiento domiciliario de vitamina D (600 UI/día).

## Discusión

El SHP se caracteriza por la presencia de hipocalcemia e hiperfosfatemia, debidas a la resistencia a la acción de la PTH, que se encuentra elevada en el plasma. Las acciones de esta hormona están mediadas por el AMPc, y pueden verse alteradas por diferentes motivos: existencia de un antagonista de la acción de la PTH que se uniría a su receptor, o alteración en el órgano diana, en la que pueden estar implicados el receptor de la PTH, la proteína Gs (que une este receptor para la estimulación de la adenilciclase), una proteincinasa dependiente del AMPc defectuosa, o bien alteraciones del sustrato proteico de la cinasa. En la mayoría de los pacientes, el defecto bioquímico se sitúa en el complejo receptor-adenilciclase, y en ocasiones



Figura 1. Fractura de la diáfisis femoral derecha

se encuentran mutaciones en el gen *GNAS1*, situado en el brazo largo del cromosoma 20 (20q13.2)<sup>1,4</sup>. Los pacientes afectados tienen una actividad reducida de la proteína Gs en diferentes tejidos, lo que limita la producción de AMPc intracelular y condiciona una menor respuesta no sólo a la PTH, sino a otras hormonas (SHP tipo Ia). En estos pacientes no se eleva el AMPc urinario tras la inyección intravenosa de PTH, y tienen un fenotipo peculiar, conocido como osteodistrofia hereditaria de Albright (OHA), caracterizado por la presencia de retraso mental leve-moderado, talla baja, cara redondeada, nariz hundida y pseudoobesidad troncular. Es característico el acortamiento de los metacarpianos, los metatarsianos y las falanges (casi siempre está afectado el cuarto dedo), así como la presencia de calcificaciones subcutáneas que aparecen en edades tempranas y que son más frecuentes en las extremidades y las proximidades de las articulaciones<sup>4</sup>. En el SHP tipo Ib se incluyen los casos de pacientes que, al igual que el tipo Ia, no presentan un aumento de la concentración de AMPc urinario tras la administración de PTH pero tienen una actividad Gs normal, sin presentar fenotipo OHA y sin resistencia a otras hormonas (ocasionalmente a la TSH). La alteración genética del SHP Ib también se localiza en el gen *GNAS*; recientemente se han descrito nuevas deleciones en este gen en pacientes con esta patología<sup>10</sup>. Otros cuadros más raros de SHP quedan englobados en el tipo II (caso con respuesta normal del AMPc urinario pero con ausencia o escasa elevación de la fosfatemia, sin fenotipo OHA) y en el seudoseudohipoparatiroidismo (SSHPI), grupo de pacientes con fenotipo OHA pero sin alteraciones metabólicas o bioquímicas, lo que puede representar diferentes expresiones de una misma alteración. En la tabla 1 se resumen los hallazgos clínicos y bioquímicos de estas entidades<sup>4</sup>.

TABLA 1

Tipos de SHP				
	<i>Ia</i>	<i>Ib</i>	<i>II</i>	<i>SSHP</i>
Fenotipo OHA	+	-	-	+
Resistencia a otras hormonas	+	-	-	-
Bioquímica del SHP	+	+	+	-
Proteína Gs	Disminuida	Normal	Normal	Disminuida
Mutación del gen <i>Gs</i>	+	-	-	+

SHP: pseudohipoparatiroidismo; SSHP: pseudopseudohipoparatiroidismo.

El SHP neonatal transitorio es un cuadro muy infrecuente y muy poco descrito en la bibliografía<sup>6-10</sup>. La etiología de esta entidad es incierta, pero parece implicada cierta inmadurez funcional de los receptores renales de la PTH, produciéndose un aumento de la reabsorción tubular del fosfato y de la excreción del calcio. No parece existir esta misma inmadurez en los receptores óseos de la PTH, de manera que se han descrito alteraciones óseas tras la estimulación prolongada de estos receptores por la hormona, provocando un aumento de la resorción osteoclástica que puede producir defectos periósticos o una disminución de la mineralización ósea<sup>6</sup>. Es posible que la fractura ósea que presentó la paciente de este caso pudiera deberse a este estímulo osteoclástico mantenido por los niveles elevados de PTH, aunque no sabemos qué papel desempeñó en este cuadro la prematuridad y el importante retraso de crecimiento intrauterino. Según nuestros datos, se trata de la primera comunicación de SHP neonatal transitorio con fractura ósea, lo que hace aún más interesante el caso presentado.

El diagnóstico de esta patología viene dado por las alteraciones bioquímicas (hipocalcemia, hiperfosfatemia, aumento de PTH, niveles no disminuidos de 1,25-OH-vitamina D) y por su carácter autolimitado, además de la inexistencia de mutaciones en el gen *GNAS1*, lo que permite diferenciarlo de otros SHP persistentes. Por otro lado, no existe consenso para el tratamiento de esta entidad, que se debe basar en el aporte de calcio, con o sin aporte añadido de vitamina D. También se han

descrito casos de SHP con hipomagnesemia asociada, en los que una corrección de las cifras de magnesio sérico se acompañó de la resolución del cuadro<sup>6</sup>. En esta paciente se optó por aumentar la ingesta oral de calcio, normalizándose progresivamente las cifras de calcio, fósforo y PTH. En cualquier caso, también se ha descrito una resolución espontánea de esta entidad, generalmente sin necesidad de ningún tipo de tratamiento antes de los 3 meses de vida. ■

## Bibliografía

- Doyle DA, DiGeorge AM. Trastornos de las glándulas paratiroides. En: Kliegmann RM, Behrman ER, Jenson HB, Stanton BF, eds. Nelson. Tratado de pediatría, 18.ª ed. Madrid: Elsevier, 2009; 2.344-2.345.
- Hsu BC, Levine MA. Perinatal calcium metabolism: physiology and pathophysiology. Semin Neonatol. 2004; 9: 23-36.
- Abrams SA. Anomalías del calcio y el magnesio séricos. En: Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR, eds. Manual de neonatología, 6.ª ed. Barcelona: Wolters Kluwer Health España, 2009; 544-549.
- Sobradillo Ruiz B, Rica Etxebarria I, Pérez Bescós L. Hipoparatiroidismo. En: Pombo Arias M, ed. Tratado de endocrinología pediátrica, 2.ª ed. Madrid: Díaz de Santos, 1997; 646-669.
- Cheng-Ting L, Wen-Yu T, Yi-Ching T, Yong-Kwei T. Transient pseudohypoparathyroidism as a cause of late-onset hypocalcemia in neonates and infants. J Formos Med Assoc. 2008; 107: 806-810.
- Minagawa M, Yasuda T, Kobayashi Y, et al. Transient pseudohypoparathyroidism of the neonate. Eur J Endocrinol. 1995; 133: 151-155.
- Manzar S. Transient pseudohypoparathyroidism and neonatal seizure. J Trop Pediatr. 2001; 47: 113-114.
- Koklu E, Kurtoglu S. Natal teeth and neonatal transient pseudohypoparathyroidism in a newborn. J Pediatr Endocrinol Metab. 2007; 20: 971.
- Jesić M, Jesić M, Sajić S, Maglajić S, Tomanović M, Necić S. Transient neonatal pseudohypoparathyroidism. Srp Arh Celok Lek. 2007; 135: 566-568.
- Linglart A, Gensure RC, Olney RC, Jüppner H, Bastepe M. A novel STX16 deletion in autosomal dominant pseudohypoparathyroidism type Ib redefines the boundaries of a cis-acting imprinting control element of *GNAS*. Am J Hum Genet. 2005; 76: 804-814.