

Ateneo de residentes de Clínica Pediátrica

SECCIÓN A CARGO DE *MARÍA DE LA PAZ JAUREGUIZAR* Y *MARIA JULIA LAMBONZIO* (CODEI-HNRG)

SCHWALLER T.^a, BASTARD M.^b, BRAIER D.^b, HUANG E.^c

DATOS PERSONALES

Nombre y apellido: R.G.
Edad: 16 años.
Sexo: Masculino.
Procedencia: Provincia de Formosa.

ENFERMEDAD ACTUAL

Paciente de 16 años con diagnóstico de epilepsia, en seguimiento irregular de su enfermedad de base, consulta por espasmos musculares dolorosos e hipertonia generalizada a predominio de los cuatro miembros, de dos horas de evolución. Refiere haber consultado en el Servicio de Neurología del Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez", dos semanas atrás por haber presentado crisis convulsivas. En dicha oportunidad se duplicó la dosis de ácido valproico y se agregó Clobazam al esquema terapéutico.

ANTECEDENTES PERSONALES Y FAMILIARES

No refiere antecedentes patológicos relevantes perinatales ni en los primeros años de vida.

A los 8 años presentó convulsiones tónico-clónicas siendo diagnosticado como epiléptico. Inició tratamiento con Fenobarbital y seguimiento por neurólogo de cabecera en su provincia de origen.

A los 10 años, comenzó seguimiento en el Servicio de Neurología de nuestro Hospital. Luego de 2 años de tratamiento con Fenobarbital y, dada la falta de control de su enfermedad de base, se decidió rotar tratamiento a Ácido Valproico (400 mg/día).

Dos semanas previas a la consulta actual, por presentar numerosas crisis convulsivas se duplicó la dosis de Ácido Valproico

a 800 mg/d y se agregó Clobazam al tratamiento anticonvulsivante. El electroencefalograma en dicha oportunidad no arrojó resultados patológicos.

Respecto a los antecedentes familiares, presenta una hermana con episodios recurrentes de dolores musculares en miembros inferiores.

EXAMEN FÍSICO

Paciente en regular estado general, bradipsíquico, afebril, hemodinámicamente compensado. Vigil y conectado.

Frecuencia cardíaca de 52 latidos por minuto, dos ruidos en 4 focos, pulsos periféricos palpables y simétricos, relleno capilar conservado.

Frecuencia respiratoria de 16 ciclos por minuto, buena entrada de aire bilateral, sin ruidos patológicos agregados, sin requerimiento de oxígeno complementario.

Abdomen blando, indoloro, depresible, ruidos hidroaéreos positivos.

Se observa hipertonia generalizada y espasmos dolorosos en los cuatro miembros, pseudotrismus, signo de Chvostek positivo y signo de Trousseau espontáneo.

- Peso: 59,5 kg (p 25-50).
- Talla: 1,58 m (p 3-10).
- IMC: 23,8 (p 85-97).
- Tanner: Vello pubiano: 5; genitales: 5.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Se sospecha cuadro de hipocalcemia, por lo que se decide su internación para tratamiento.

DIAGNÓSTICOS PRESUNTIVOS:

Hipocalcemia secundaria a Ácido Valproico

Causas endocrinológicas: hipoparatiroidismo, pseudohipoparatiroidismo.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

Hemograma: GB 9600 (segmentados)

a) Residente de 2º año de Clínica Pediátrica.
b) Residente de 1º año de Clínica Pediátrica.
c) Jefa de Residentes de Clínica Pediátrica.
Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez", CABA.

69%, linfocitos 22%, monocitos 8%), hemoglobina 14,5 g/dl, hematocrito 44%, recuento de plaquetas 247000/mm³.

Química: Urea 14 mg/dl, glucemia 116 mg/dl, creatinina 0,72 mg/dl, GPT 52 U/L, GOT 50 U/L, Ca 4,9 mg/dl (VN 8,4 – 11 mg/dl), P 6,4 mg/dl (VN: 2,7 – 4,7 mg/dl), Mg 1,4 mg/dl (VN 1,7 – 2,3 mg/dl), CPK 4994 U/L (VN hasta 19 U/L), PT 6,9 mg/dL; Alb 4,2 mg/dl. Se destacan la hipocalcemia, hiperfosfatemia, hipomagnesemia y valores elevados de CPK. La función renal y hepática son normales.

Estado ácido base: pH 7,35/pCO₂ 51/HCO₃ 27,5/Ca iónico: 0,65 mmol/l (VN 0,75 - 1,4 mmol/l). Se evidencia un descenso de la fracción ionizada del calcio.

Ionograma: sodio 142 meq/l, potasio 4 meq/l, cloro 104 mEq/L.

Coagulograma: TP 60%, KPTT 31 seg.

Calcio y Magnesio urinarios: normales.

ECG con prolongación de QTc y QoT (0,5 y 0,43 respectivamente).

Dosaje de Ácido Valproico: 50,5 mg/ml (en rango terapéutico).

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

El paciente se interna para diagnóstico y tratamiento de su hipocalcemia. Recibe inicialmente una corrección endovenosa con gluconato de calcio y sulfato de magnesio, con un plan de hiperhidratación a 3000/77/20. Con estas medidas, logra controlar los síntomas musculares y se normaliza tanto el trazado electrocardiográfico como los valores de magnesio y CPK en sangre. Sin embargo para normalizar los valores de calcemia requiere goteo endovenoso continuo de Gluconato de Calcio a una dosis de 6 ampollas/día, durante 12 días totales. No repite episodio de tetania durante el resto de la internación.

Para arribar al diagnóstico etiológico de la hipocalcemia se interconsulta al Servicio de Endocrinología del Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez", quienes solicitan los siguientes estudios complementarios:

- **Perfil tiroideo:** TSH 8,49 mu/ml (valor normal: 0,5-6,5), t4 libre 1,2 ng/dL (VN: 0,8-2,0) (Hipotiroidismo subclínico).
- **Perfil gonadal:** testosterona 681 mg/dl (VN: 268-560) (testosterona aumentada), LH 3,97 U/L (VN: 1,0-6,0), FSH 1,03 mUI/ml (VN: 1,0-7,9).
- **Vitamina D:** 7,1 ng/ml (VN >30 ng/ml).

- **PTH:** 334 pg/ml. Aumentada. (VN: 10 - 70 pg/ml).
- **Ecografía abdominal:** Normal.
- **TAC de cerebro:** se observan calcificaciones bilaterales, simétricas, en ambos hemisferios y en ganglios de la base.
- **Rx de manos y pies:** Normales.

Con estos resultados, se realiza el diagnóstico de Pseudohipoparatiroidismo. Inicia tratamiento vía oral con carbonato de calcio y calcitriol.

Se obtienen muestras de sangre para el estudio molecular con el fin de poder identificar el tipo de pseudohipoparatiroidismo (resultado aún pendiente).

El paciente presentaba convulsiones desde los 8 años por lo que recibía tratamiento antiepiléptico. Sin embargo con este nuevo diagnóstico, se revalora la etiología de dichas convulsiones. Se inicia para ello un plan de descenso de la medicación anti-convulsivante hasta su suspensión.

Luego de 13 días de internación, se otorga el egreso hospitalario, en buen estado general, sin sintomatología de hipocalcemia y con un valor de calcio normal (CaT 8 mg/dL, Ca i 1 mmol/l). Actualmente el paciente continúa con seguimiento en el Servicio de Endocrinología, recibiendo Carbonato de Calcio y Calcitriol como tratamiento. Logró suspender la medicación anticonvulsivante, sin repetir episodio comicial al momento.

ABORDAJE DIAGNÓSTICO Y DISCUSIÓN

Se trata de un paciente de 16 años, con diagnóstico de Epilepsia desde los 8 años de edad, en tratamiento con Ácido Valproico, que consulta por presentar signos y síntomas característicos de tetania. Ésta se entiende por espasmos musculares con principal compromiso de las extremidades, que puede extenderse a la musculatura laríngea, causando compromiso respiratorio. Se realiza laboratorio que confirma la hipocalcemia como la causante de la clínica, y se inicia rápidamente la corrección endovenosa de la misma. Debido al cambio reciente de la medicación anticonvulsivante y a la presentación aguda de los síntomas, se sospecha inicialmente hipocalcemia secundaria a intoxicación por Ácido Valproico o efecto adverso del mismo. Si bien los efectos adversos más frecuentes de este

fármaco son las náuseas, vómitos y el aumento de las transaminasas hepáticas, también está descripta la hipocalcemia. Se cree que sus metabolitos actúan como aniones produciendo la precipitación del calcio plasmático con la consecuente hipocalcemia.¹

Se interconsulta con el Servicio de Toxicología que considera la posibilidad de que la hipocalcemia sea ocasionada por el Ácido Valproico, por lo que se realiza dosaje de la droga suspendiendo la misma hasta aclarar la etiología.

Sin embargo, la hipocalcemia persiste y responde parcialmente al tratamiento instaurado. En este contexto se recibe el resultado del dosaje de Ácido Valproico con un valor dentro de límites normales. Ampliando el interrogatorio surge el antecedente de episodios recurrentes de dolores musculares y calambres en una hermana del paciente. Además se rescata un laboratorio del año 2008 con valores patológicos de calcio y fósforo, 5,5 mg/dl y 10 mg/dl respectivamente. Por todo esto, se arriba al diagnóstico de hipocalcemia crónica y se aleja entonces la intoxicación con Ácido Valproico como posible causa etiológica.

Otros diagnósticos presuntivos sospechados al inicio fueron desestimados. La función renal normal y la hiperfosfatemia, descartan la nefropatía y el déficit de vitamina D carencial como causas de la hipocalcemia, respectivamente. Sin embargo, la hipocalcemia con hiperfosfatemia y función renal normal del paciente obliga a descartar Hipoparatiroidismo o Pseudohipoparatiroidismo.

En este contexto, se realiza interconsulta al Servicio de Endocrinología y se solicitan dosaje de Vitamina D, con resultado insuficiente, y de PTH, con resultado elevado. El valor insuficiente de la vitamina D podría tener su origen en un déficit carencial de la misma (raquitismo/osteomalacia), lo que es desestimado por la falta de manifestaciones clínicas del paciente como el ensanchamiento metafisario, el rosario costal, el craneotabes; la ausencia de lesiones radiológicas como ser el deflecamiento metafisario o las deformaciones óseas y, principalmente, por la presencia de hiperfosfatemia en el laboratorio, como se mencionó previamente. Se solicita un perfil gonadal que resulta normal y perfil tiroideo que evidencia un valor de TSH elevado (hipotiroidismo subclínico), algo frecuente de ver en

la resistencia hormonal. El valor elevado de PTH confirma el diagnóstico de pseudohipoparatiroidismo.

La calcemia está regulada con enorme precisión por la hormona parathormona (PTH) y por la vitamina D. Cuando disminuye el calcio iónico, las acciones de la PTH y de la VIT D, incrementan la absorción intestinal de calcio, la liberación de calcio del esqueleto y la conservación renal del mineral (aumenta la reabsorción tubular del calcio).

El hipoparatiroidismo puede producirse debido a una disminución hereditaria o adquirida en la producción de PTH, por alteración del receptor sensible al calcio o por resistencia del órgano diana, denominándose en este último caso pseudohipoparatiroidismo. La alteración bioquímica característica en ambos casos es la hipocalcemia acompañada de hiperfosfatemia, siendo los niveles de PTH lo que diferencia ambas entidades. La hipocalcemia es la determinante del cuadro clínico compartido por ambas enfermedades, que incluye fasciculaciones, tetania, dolor muscular, signos de Chovstek y Trousseau, y prolongación del QT en el ECG. Además, los pacientes con hipocalcemia de larga evolución pueden presentar calcificaciones intracraneales, síntomas neurológicos como irritabilidad, retraso intelectual y convulsiones, alteraciones oftalmológicas, cutáneas y dentales.

En el caso del paciente presentado, una vez descartada la causa toxicológica del cuadro clínico y arribado al diagnóstico de hipocalcemia crónica, se revalorizan algunos datos de la historia clínica y del examen físico como las convulsiones, el retraso intelectual y la baja talla.

El 59-93% de los pacientes con pseudohipoparatiroidismo presentan calcificaciones cerebrales, bilaterales, simétricas, con compromiso frecuente de los ganglios de la base. También pueden presentar calcificaciones en otras partes del organismo como en los riñones. Por ello, se realizan una ecografía abdominal, dentro de límites normales, y una TAC de cerebro que demuestra la presencia de calcificaciones con las características antes descriptas. Si bien la fisiopatología es aún discutida, se cree que estas calcificaciones se deben al depósito de calcio en áreas próximas a la pared vascular de arteriolas y capilares donde hay alta tasa de flujo sanguíneo.²

Respecto a las convulsiones asociadas

al pseudohipoparatiroidismo, se considera que son ocasionadas por la hipocalcemia crónica mediante alteraciones en el equilibrio iónico y en la excitabilidad neuronal, y no por las calcificaciones antes descritas. Nuestro paciente presenta convulsiones desde los 8 años, interpretado y tratado como epilepsia, la que siempre fue de difícil control. Sin embargo, confirmándose el pseudohipoparatiroidismo, se cuestiona el diagnóstico de epilepsia, y se decide en conjunto con los servicios de Neurología y Endocrinología, realizar una prueba terapéutica suspendiendo la medicación anti-convulsivante.

Se describen diversos subtipos de pseudohipoparatiroidismo según los hallazgos fenotípicos y bioquímicos:³

- Tipo IA: Presenta el fenotipo característico de la denominada Osteodistrofia Hereditaria de Albright (AHO) que incluye baja estatura, calcificaciones subcutáneas, cara redonda, braquidactilia, obesidad y retraso intelectual. Se asocia a resistencia hormonal múltiple por disminución de la actividad de la proteína G.
- Tipo IB: Presenta fenotipo normal, resistencia únicamente a PTH, aunque a veces puede presentar resistencia moderada a TSH. También se encuentra alterada la actividad de la proteína G.
- Tipo II: Presenta fenotipo normal y resistencia sólo a PTH. Se diferencia del Tipo IB por presentar actividad de la proteína G conservada.

El paciente en cuestión, presenta resistencia a la PTH, Hipotiroidismo subclínico, y fenotipo incompleto de OHA (retraso intelectual, cara redonda, baja estatura y sobrepe-

so). Para realizar un diagnóstico de certeza del subtipo involucrado se realiza el estudio molecular, con resultado aún pendiente.

CONCLUSIONES

La presentación del paciente obliga a considerar la responsabilidad del médico en el momento de realizar un diagnóstico e indicar un tratamiento. Dicho paciente presentaba hipocalcemia desde el año 2008 que no fue jerarquizada, perdiéndose la posibilidad de arribar a un diagnóstico certero e iniciar tratamiento oportuno. Asimismo, es necesario resaltar la relevancia de considerar a la hipocalcemia como una posible causa etiológica de síndrome convulsivo.

Agradecimientos

- Unidad 6, Clínica Pediátrica del Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez", CABA.
- Dr. Cassinelli, Servicio de Endocrinología, Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez", CABA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pratico AD, Pavone P, Scuderi MG, Li Volti G, Bernardini R, Cantarella G. and Pavone L. Symptomatic hypocalcemia in an epileptic child treated with valproic acid plus lamotrigine: a case report.
2. de la Cruz Ramirez W, Zapata Luyo W, Littman Apaza N, Portilla Soto L. Calcificaciones intracraneales extensas y crisis epilépticas debido a hipoparatiroidismo idiopático. 2012.
3. Vela Desojo A, Perrez de Nanclares G, Grau G, Aguayo A, Rodriguez A, Rica I. Hipoparatiroidismo. Rev Esp Endocrinol Pediatr, 2013.
4. Nelson, Tratado de Pediatría. Ed 19.
5. Montero, Mirón, Cheistwer. Guía práctica Medicina Interna para Pediatras. 2013.

	Fenotipo	Resistencia hormonal	Alteración genética
IA	OHA	Múltiple	Gen GNAS
IB	Normal	Sólo a PTH	Gen GNAS
II	Normal	Sólo a PTH	Desconocida