

Casos clínicos de hipocalcemia

Clinical cases of hypocalcemia

Isabel Leiva Gea

Unidad de Endocrinología Pediátrica. HMI Regional de Málaga

Casos clínicos 1 y 2

Caso clínico 1

Niña de 4 años de raza africana, nacida en España, de origen senegalés.

Motivo de consulta: derivada por su pediatra de atención primaria por sospecha de displasia ósea.

Antecedentes de interés:

- Gestación no controlada. Bajo peso para su edad gestacional.
- Control en atención primaria hasta el año de vida.
- Lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses, posterior dieta a base de legumbres con rechazo de productos lácteos.

Clínica:

- Dolor óseo. Alteraciones en los huesos de la muñeca.
- Inicio de la deambulación a la edad de 4 años.

Exploración:

- Talla en -5,89 SDS.
- *Genu valgum* grave (Fig. 1).
- Protrusión de las mesetas tibiales internas (Fig. 2).
- Hiperlordosis marcada.
- Pies plantígrados.
- Inclinação radial de ambas muñecas.
- Frente prominente.

Correspondencia:

Isabel Leiva Gea

Unidad de Endocrinología Pediátrica. HMI Regional de Málaga

E-mail: isabeleivag@gmail.com



Figura 1. Caso 1.

Exámenes complementarios (Fig. 3).

Caso clínico 2

Niña de 2 años y 8/12 meses de raza africana. Nacida en España. En seguimiento desde el nacimiento en atención primaria hasta la actualidad.

Motivo de consulta: sospecha de raquitismo.



Figura 2. Caso 1.



Figura 4. Caso 2.

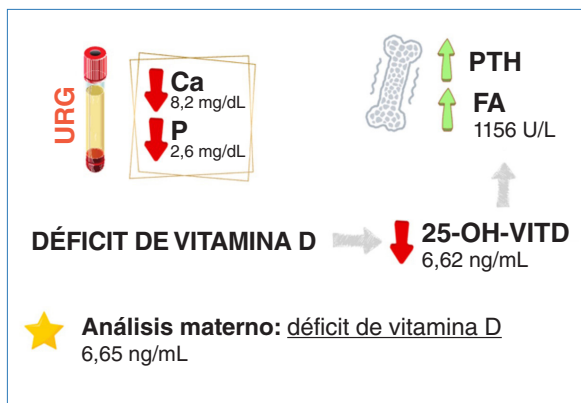


Figura 3. Exámenes complementarios del caso 1. 25-OH-VITD: 25-hidroxivitamina D; FA: fosfatasa alcalina; PTH: parathormona.

Antecedentes:

- Gestación controlada en nuestro medio.
- Lactancia materna exclusiva hasta los 18 meses de edad.

Clínica:

- Inicio de la deambulaci3n a los 2 a1os.
- Marcha inestable y tambaleante.

Exploraci3n:

- Talla en -1,97 SDS.
- *Genu varum* grave (Fig. 4).
- Hiperlordosis compensadora.
- Ensanchamiento epifisario distal del c3bito y el radio (Fig. 5 y Fig. 6).
- Marcha anadeante.
- Frente prominente.



Figura 5. Caso 2.



Figura 6. Caso 2.

Comentarios de utilidad en la resolución diagnóstica de los casos 1 y 2 (Tabla 1)

Diagnóstico: raquitismo carencial.

El diagnóstico de raquitismo carencial lo obtenemos de la deficiencia detectada en la 25-hidroxi (OH) vitamina D₃ (calcidiol) (Fig. 7).

Los niveles de calcio a menudo los encontramos normales por el efecto de la parathormona (PTH) compensadora.

El aumento en la secreción de PTH inducido por la hipocalcemia estimula la producción de 1,25-dihidroxitamina D. Así, en individuos con deficiencia de vitamina D, la 25(OH)D es baja, mientras que la

Tabla 1. Características diferenciales de los exámenes complementarios de los casos 1 y 2.

	Caso 1	Caso 2
Raza	Africana	Africana
Embarazo	No controlado	Controlado
Peso neonatal	BPEG	PAEG
Alimentación	Lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses Alimentación posterior a base de legumbres Rechazo de lácteos	Lactancia materna exclusiva hasta los 18 meses
Seguimiento pediátrico	Hasta el año de vida	Sí
Edad de inicio de la deambulación	4 años	2 años
Exploración	Talla baja (-5,89 SDS) <i>Genu valgum</i> Protrusión de las mesetas tibiales internas Hiperlordosis lumbar compensadora Pies plantígrados Mano zamba radial Inclinación radial de ambas muñecas Frente prominente	Talla baja (-1,98 SDS) <i>Genu varum</i> Hiperlordosis lumbar compensadora Marcha anadeante Ensanchamiento epifisario distal del cúbito y el radio Frente prominente
Bioquímica	Calcio: 8,7 mg/dL Fósforo: 3,7 mg/dL Fosfatasa alcalina: 1.156 U/L PTH: 175 pg/mL 25-hidroxitamina D ₃ : 6,62 ng/mL	Calcio: 8,2 mg/dL Fósforo: 2,6 mg/dL Fosfatasa alcalina: 2.019 U/L PTH: 315 pg/mL 25-hidroxitamina D ₃ : 7,24 ng/mL
Análisis materno	25-hidroxitamina D ₃ : 6,65 ng/mL	25-hidroxitamina D ₃ : 16,20 ng/mL

BPEG: bajo peso para la edad gestacional; PAEG: peso adecuado para la edad gestacional; PTH: parathormona; SDS: puntuaciones de desviación estándar.

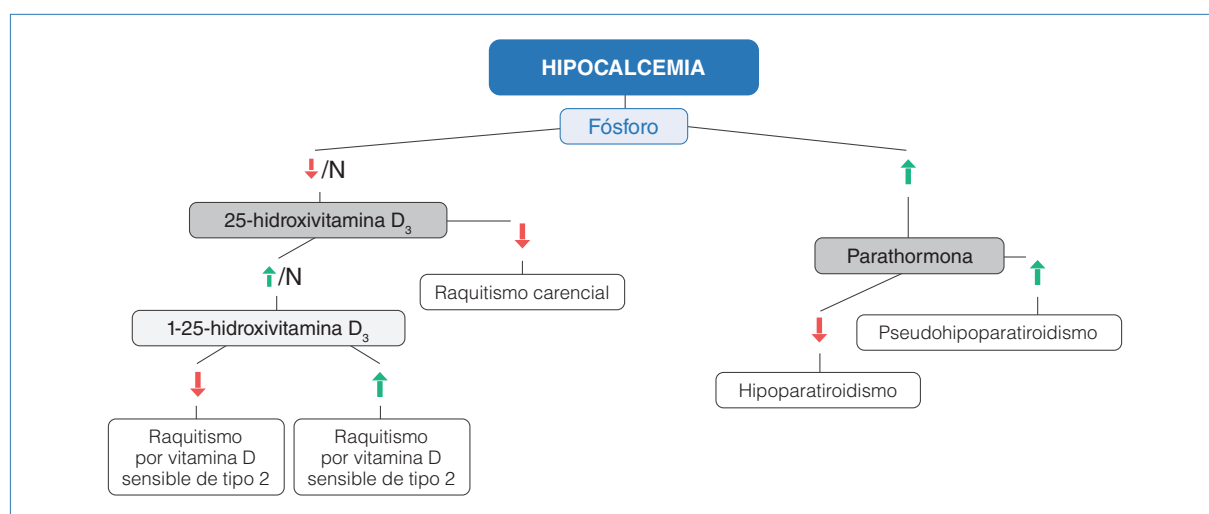


Figura 7. Esquema diagnóstico básico de la hipocalcemia.

1,25-dihidroxitamina D es habitualmente normal o alta, pero puede disminuir posteriormente debido a la disponibilidad limitada de su sustrato 25(OH)D.

Los niveles de fósforo suelen estar disminuidos por el defecto de función de la vitamina D (absorción de calcio y fósforo intestinal), así como por el efecto fosfatúrico de la PTH (aumento compensador por el defecto de vitamina D).

El aumento de fosfatasa alcalina y PTH muestra de forma bioquímica el elevado remodelado óseo compensador.

El concepto raquitismo hace alusión a la alteración de la mineralización ósea que afecta al cartílago de crecimiento, generando una talla baja patológica.

La presencia de *genu valgum* o *varum* queda determinada por el inicio de la deambulación. La prolongación de la fase de gateo puede favorecer el *genu valgum* en lugar del *varum*. El tipo de deformidad depende de las fuerzas biomecánicas que actúan sobre las extremidades inferiores en el momento en que se desarrolla la debilidad estructural.

El dolor óseo es frecuente.

Los factores de riesgo más destacados son raza africana, lactancia materna prolongada, alimentación pobre en productos lácteos y baja exposición solar. Pero el factor de riesgo más determinante es el defecto de vitamina D materno, que es el mayor condicionante de las reservas de vitamina D en la etapa inicial de la vida.

El tratamiento se realiza con vitamina D (calcidiol) en dosis elevadas. En las etapas iniciales requiere suplementos elevados de carbonato cálcico por riesgo de hipocalcemia reactiva por el fenómeno de "hueso hambriento". En pacientes con riesgo de baja adherencia terapéutica se recomienda el uso de vitamina D de vida media prolongada⁽¹⁾.

La monitorización de la respuesta al tratamiento se evalúa con la normalización de los niveles de vitamina D, el descenso de los parámetros de remodelamiento óseo (PTH y fosfatasa alcalina) y la normalización de los niveles de calcio y fósforo.

Caso clínico 3

Motivo de consulta: lactante de 5 meses remitido por craneotabes y rosario costal en revisión de niño sano para el cribado de raquitismo carencial.

Antecedentes perinatales: embarazo controlado. Alimentación con lactancia materna con suplemen-

tación de vitamina D. Sin antecedentes familiares de interés.

Exámenes complementarios (Fig. 8).

Exámenes radiológicos (Fig. 9).

Comentarios de utilidad en la resolución diagnóstica del caso 3

Diagnóstico: déficit de alfa-1-hidroxilasa.

El motivo de consulta evidencia un defecto óseo por alteración de la mineralización que tiene una correlación bioquímica con un aumento de remodelamiento óseo evidenciado por el aumento de la PTH y la fosfatasa alcalina.

La disminución concomitante de calcio y fósforo en analítica urgente evidencia un posible defecto funcional de vitamina D, que es la que favorece la absorción sinérgica de estos dos iones. La disminución de fósforo podría estar relacionada también con el efecto fosfatúrico de la PTH aumentada.

La normalidad de la vitamina D₃ descarta el raquitismo carencial que acontecía en los casos clínicos 1 y 2. En este caso, el diagnóstico lo sugieren los niveles disminuidos de 1,25(OH)vitamina D. El aumento de PTH condiciona el paso de 25(OH)vitamina D a 1,25 vitamina D. En este caso, a pesar de los niveles elevados de PTH, se mantienen descendidos los niveles de 1,25(OH)vitamina D, por lo que la sospecha es la de un *stop* enzimático que limite el paso de 25 a 1,25(OH)vitamina D, llevado a cabo por la enzima alfa-1-hidroxilasa.

El diagnóstico de precisión es genético, y este déficit enzimático se confirma por la mutación en el gen *CYP27B1*, variante c.1136+1G>T⁽²⁾, detectada.

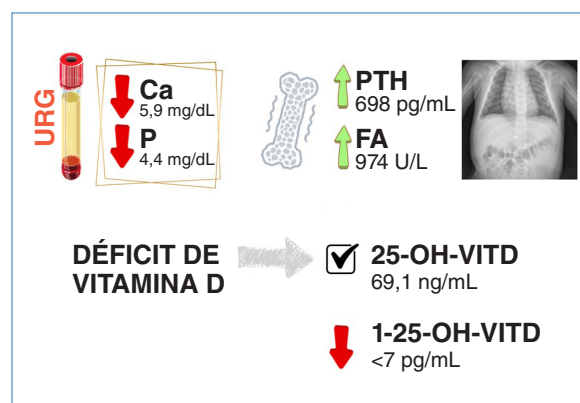


Figura 8. Resumen de los exámenes complementarios del caso 3. 25-OH-VITD: 25-hidroxitamina D; FA: fosfatasa alcalina; PTH: parathormona.

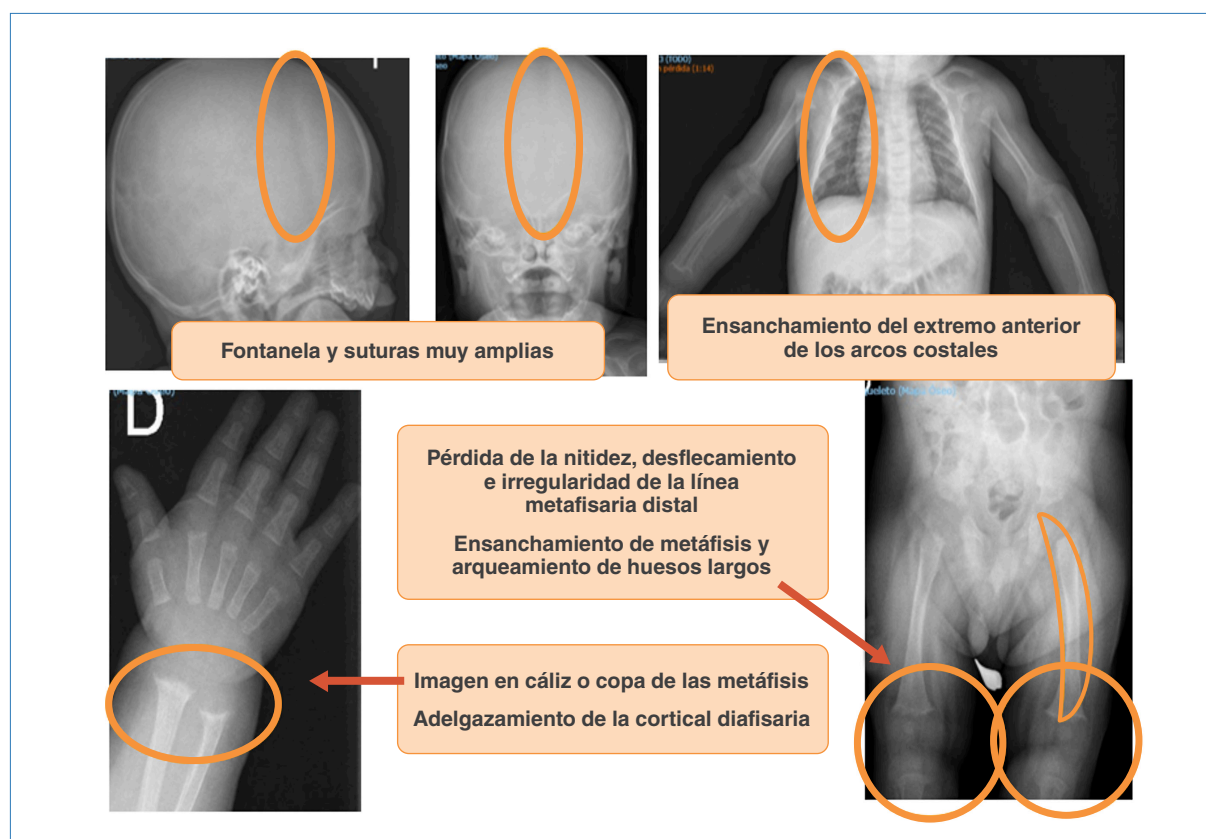


Figura 9. Mapa óseo del caso 3.

El tratamiento requiere la utilización de una forma activa de la vitamina D: calcitriol 1,25(OH)vitamina D o con alfalcidol 1-(OH)vitamina D, que requiere la hidroxilación hepática para ser activado, con dosis más elevadas que las utilizadas en los casos de hipoparatiroidismo.

Los marcadores evolutivos de respuesta terapéutica conllevan la normalización del calcio y el fósforo, así como la frenación del remodelamiento óseo con la normalización de la PTH y la fosfatasa alcalina.

Caso clínico 4

Motivo de consulta: niño de 9 años que consulta a su pediatra por clínica de un mes de evolución consistente en hiporexia, astenia, mialgias y parestesias.

Exámenes complementarios (Fig. 10).

Comentarios de utilidad en la resolución diagnóstica del caso 4

Diagnóstico: hipoparatiroidismo pendiente de genotipado definitivo.

La clínica de hipocalcemia no siempre se presenta de forma abrupta, con convulsiones o síntomas de tetania. En ocasiones puede ser larvada, como en este caso, y se relaciona con astenia, que se intensifica con el ejercicio, asociada a miastenias y parestesias.

El binomio de hipocalcemia con hiperfosforemia en ausencia de enfermedad renal nos debe orientar a

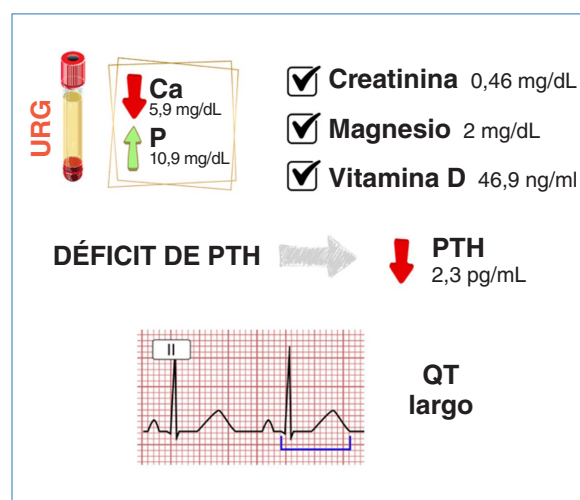


Figura 10. Resumen de los exámenes complementarios del caso 4. PTH: parathormona.

un déficit de PTH o a un pseudohipoparatiroidismo (resistencia a la PTH)⁽³⁾.

En caso de sospecha de hipoparatiroidismo es importante el cribado de hipomagnesemia, que podría producir un déficit funcional de PTH, que, en este caso, es normal.

El diagnóstico de hipoparatiroidismo hace necesaria la utilización de tratamiento con calcitriol o alfacalcidol en la dosis mínima eficaz que permita el control sintomático, el mantenimiento de la calcemia plasmática intentando minimizar el cociente calcio/creatinina urinario⁽⁴⁾.

La falta de un diagnóstico genético del caso impide la realización de un diagnóstico de precisión, lo que nos obliga a continuar ampliando paneles genéticos en un centro de referencia que nos permita cerrar el diagnóstico⁽⁵⁾.

Caso clínico 5

Motivo de consulta: lactante de 6 meses que ingresa para la corrección quirúrgica de una tetralogía de Fallot.

En la analítica del ingreso hospitalario previo a la intervención quirúrgica se detectan hipocalcemia e hiperfosforemia. En los antecedentes familiares, la madre refiere diagnóstico de hipoparatiroidismo en tratamiento con calcitriol, al igual que otros miembros de su familia: bisabuela con insuficiencia renal, fallecida a los 65 años; y abuela con nefrocalcinosis e insuficiencia renal terminal (véase el árbol genealógico en la fig. 11).

Exámenes complementarios (Fig. 12).

Comentarios de utilidad en la resolución diagnóstica del caso 5

Diagnóstico: mutación en el receptor del sensor del calcio (*CaSR*).

La hipocalcemia con carácter autosómico dominante, como el caso que nos ocupa, está comúnmente causada por una mutación activadora del gen del receptor sensor de calcio (*CaSR*). Estos pacientes a menudo son etiquetados como hipoparatiroidismo idiopático, a menos que se analice su gen *CaSR*⁽⁶⁾.

Las características bioquímicas que lo definen son concentración de calcio plasmático generalmente en el rango de 6-8 mg/dL, con concentraciones de PTH bajas o dentro del rango normal. Las pruebas bioquímicas habituales no discriminan este trastor-

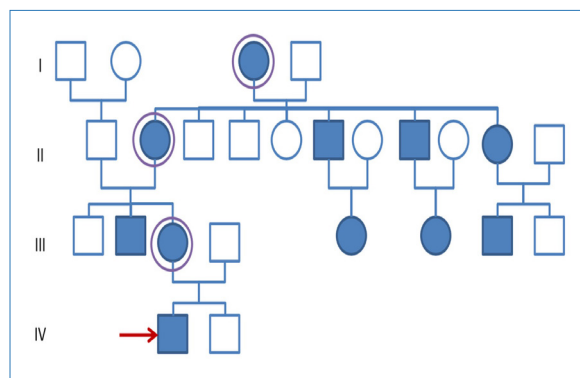


Figura 11. Árbol genealógico familiar.

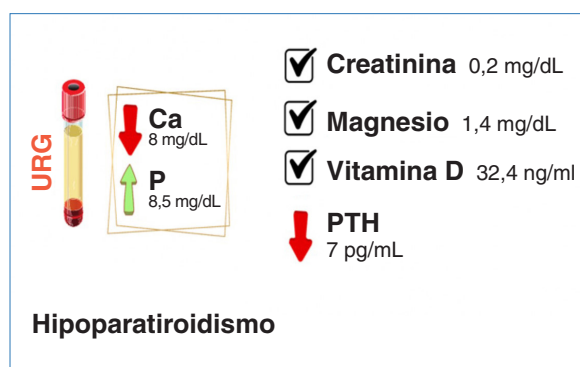


Figura 12. Esquema diagnóstico del caso 5. PTH: parathormona.

no de otras formas de hipoparatiroidismo con deficiencia de PTH. Es característica la elevación de la excreción de calcio urinario en lugar del descenso esperado en presencia de hipocalcemia.

Una vez establecido el diagnóstico, los intentos de elevar la concentración de calcio plasmático sólo deben considerarse en pacientes sintomáticos y sólo deben tratarse hasta que los síntomas desaparezcan, ya que existe un elevado potencial de efectos adversos y nefrocalcinosis al elevar el calcio plasmático con suplementos de calcio y vitamina D activada. A medida que aumenta la concentración de calcio sérico, la mutación activadora en *CaSR* en el asa de Henle conducirá a un marcado aumento en la excreción de calcio urinario, lo que puede favorecer la nefrocalcinosis y el deterioro de la función renal. Los pacientes que requieren terapia pueden ser tratados con suplementos cuidadosos de calcio y vitamina D activada con monitorización de la excreción de calcio urinario. Un posible complemento, en pacientes que permanecen sintomáticos a pesar de la hipercalcemia, es administrar un diurético tiacídico para reducir la excreción de calcio urinario.

Se consideran cifras de calcio plasmático de seguridad de 7,5 a 8,5 mg/dL. Si el calcio plasmático es

<7,5 mg/dL o existen síntomas, se recomienda el inicio de tratamiento. El inicio de la terapia se realiza con suplementos de calcio hasta un máximo de 40-60 mg/kg/día de calcio elemental, así como la normalización de los niveles de vitamina D con calcitriol. Si persiste hipocalcemia, se recomienda la asociación de metabolitos activos de vitamina D en la mínima dosis necesaria (alfacalcidol frente a calcitriol). Si presentara cocientes calcio/creatinina elevados a pesar de estar el calcio en niveles del límite inferior (7,5-8,5 mg/dL), se recomienda la asociación de diuréticos tiacídicos. El tratamiento debe ser dinámico ajustándonos a la monitorización de la clínica, a la calcemia y a la calciuria.

Bibliografía

1. Chibuzor MT, Graham-Kalio D, Osaji JO, Meremikwu MM. Vitamin D, calcium or a combination of vitamin D and calcium for the treatment of nutritional rickets in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 4: CD012581.
2. Méaux MN, Harambat J, Rothenbuhler A, Léger J, Kamenicky P, Soskin S, et al. Genotype-phenotype description of vitamin D-dependent rickets 1A: CYP27B1 p.(Ala129Thr) variant induces a milder disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2023; 108: 812-26.
3. Bilezikian JP. Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: 1722-36.
4. Bastepe M, Gensure RC. Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. In Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al, eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2024.
5. Mannstadt M, Cianferotti L, Gafni RI, Giusti F, Kemp EH, Koch CA, et al. Hypoparathyroidism: genetics and diagnosis. *J Bone Miner Res* 2022; 37: 2615-29.
6. Zung A, Barash G, Banne E, Levine MA. Novel calcium-sensing receptor (CASR) mutation in a family with autosomal dominant hypocalcemia type 1 (ADH1): genetic study over three generations and clinical characteristics. *Horm Res Paediatr* 2023; 96: 473-82.