

Caso clínico

Abordaje del niño con hipercalcemia: reporte de 3 casos

(Approach to the child with hypercalcemia: report of 3 cases)

Nancy Chavarría-Arana¹, Pablo Saborío-Chacón², Sara Fernández-Rojas²

Resumen

La hipercalcemia en niños es un trastorno electrolítico raro. Su presentación clínica es variable, al igual que su etiología. En esta publicación se abordan los casos de tres niños con hipercalcemia. Primeramente, un neonato de 24 días con irritabilidad, pobre succión y nefrocalcinosis. El segundo caso es de un niño de 1 año de edad con estenosis pulmonar, falla para progresar, retraso en el desarrollo psicomotor, fascies de duende y nefrocalcinosis. Por último, se presenta una niña de 11 años, con cuadro de dolor abdominal, polidipsia, náuseas, vómitos, lesiones líticas en huesos largos y anemia. Las causas determinadas para cada caso fueron, respectivamente: acidosis tubular distal, síndrome de Williams y leucemia linfocítica aguda.

Para el abordaje del niño con hipercalcemia se muestran dos esquemas de diagnóstico realizados con fundamento en los hallazgos clínicos, laboratorio y gabinete.

La terapéutica en estos niños debe basarse en el aumento de la excreción renal de calcio (hidratación, diuréticos), reducción de la absorción a nivel intestinal (restricción nutricional de calcio y vitamina D, glucocorticoides), inhibición de la resorción ósea (bifosfonatos, glucocorticoides), redistribución del calcio y, sobre todo, la prontitud con la que se instaure una terapia eficaz, ya que esta tendrá un impacto a largo plazo sobre su salud y calidad de vida.

Descriptor: hipercalcemia, manejo, síndrome de Williams, leucemia linfocítica aguda, acidosis tubular distal

Abstract

Hypercalcemia in children is a rare electrolyte disorder. Its clinical presentation and etiology is variable. This publication addresses the cases of three children with hypercalcemia. The first patient is a 24 day newborn with irritability, poor suction and nephrocalcinosis. The second case relates to a 1 year old boy with pulmonary stenosis, failure to thrive, a delay in psychomotor development, elfin facies and nephrocalcinosis. Finally we present an 11 year old girl with abdominal pain, polydipsia, nausea, vomiting, lytic lesions in long bones and anemia. The causes determined for each case were, respectively: Distal tubular acidosis, Williams syndrome and acute lymphocytic leukemia.

We present two diagnostic diagrams to approach the child with hypercalcemia based on clinical, laboratory and imaging findings.

Therapy in these children should be based on increasing renal calcium excretion (hydration, diuretics), reduced absorption in the intestine (nutritional restriction of calcium and vitamin D, glucocorticoids), inhibition of bone resorption (bisphosphonates, glucocorticoids), redistribution of calcium and especially the promptness of an effective therapy, since it will have long term impact on health and quality of life.

Keywords: hypercalcemia, patient care management, Williams syndrome, acute lymphocytic leukemia, distal renal tubular acidosis.

Fecha recibido: 25 de febrero de 2013

Fecha aceptado: 2 de mayo de 2013

Trabajo realizado en el Hospital Nacional de Niños.

Afiliación de los autores: ¹Universidad de Costa Rica. ²Servicio de Nefrología Hospital Nacional de Niños.

✉meducr@gmail.com

ISSN 0001-6012/2013/55/3/150-154
Acta Médica Costarricense, © 2013
Colegio de Médicos y Cirujanos
de Costa Rica

La hipercalcemia es un trastorno electrolítico poco frecuente en la infancia, y a diferencia de lo que sucede en el adulto, su etiología y comportamiento clínico es muy diverso, por lo que su oportuno abordaje constituye un reto clínico.¹

Debido a los diferentes actores que participan en la homeostasis del calcio: vitamina D, parathormona, tracto gastrointestinal, hueso y riñón, es fundamental en el abordaje de un niño con hipercalcemia, crear un algoritmo fisiopatológico sobre la condición del menor, para ofrecerle un diagnóstico certero, y construir una terapéutica oportuna y eficaz, lo cual

impacta de forma positiva la salud del niño, no sólo por la corrección de hipercalcemia, sino porque también se reducen las secuelas en el largo plazo.^{1,2}

Presentación de casos

Caso 1

Paciente masculino, 24 días de edad, recién nacido término adecuado para la edad gestacional (RNTAEG), producto de una segunda gesta, sin antecedentes prenatales ni perinatales de importancia, con lactancia materna exclusiva, el cual presenta cuadro caracterizado por irritabilidad, fiebre cuantificada en 39°C, pobre succión, edemas periorbitarios y leve tinte icterico. Ingresa a hospital regional, donde se documenta falla para progresar, deshidratación; estudios de laboratorio y gabinete muestran hipercalcemia e infección del tracto urinario; el ultrasonido de abdomen evidencia nefrocalcinosis medular bilateral, por lo que se refiere al Hospital Nacional de Niños. Durante su estancia en este centro se documenta acidosis metabólica con hipercloremia e hipercalcemia (cuadro 1) sin hiper calciuria; examen general de orina muestra pH urinario alcalino. Ante alta sospecha de acidosis tubular, se inicia terapia con citrato de sodio. Paciente cursa con franca mejoría clínica y de parámetros metabólicos. Estudios hormonales y radiológicos dentro de parámetros normales. Actualmente, en buen estado general, sin nuevas crisis de hipercalcemia, en tratamiento con citrato de potasio ½ M.

Caso 2

Paciente masculino de 1 año de edad, el cual fue RNTAEG, producto de una segunda gesta, con antecedente prenatal de sangrado en el tercer trimestre, sin otras complicaciones asociadas. Nacimiento se da por vía vaginal, labor prolongada y distósica. Apgar 9/9. Ameritó internamiento en la Unidad de Neonatología por 1 semana, recibió oxígeno suplementario por 2 días. Se le detectó soplo sistólico al examen físico, 2/6, eyectivo, predominante en foco pulmonar. El ecocardiograma evidenció estenosis pulmonar supra valvular leve y comunicación interauricular ostium secundum. El niño presenta retraso en el desarrollo psicomotor, por lo cual es referido a la Unidad de Desarrollo del Hospital Nacional de Niños, donde se documenta retraso global del desarrollo psicomotor e hipotonía. Laboratorios adicionales y gabinete muestran: reflujo gastroesofágico grado III, anemia normo-normo, persistencia del *cavum* del *septum pellucidum*, fondo de ojo albínico bilateral y ultrasonido abdominal que indica nefrocalcinosis medular bilateral con pérdida de la relación corticomedular. Se refiere al Servicio de Nefrología, en donde se ingresa paciente para estudios complementarios por presentar hipercalcemia e hipermagnesemia, bajo su contexto de falla para progresar y fascies peculiar descrita en la bibliografía como fascies de duende. Durante su internamiento, se le realizan pruebas complementarias, se documenta calcemia en 14 mg/dl, con calcio iónico en 5,8 mg/dl, asociado a su malformación cardíaca se sospecha síndrome de Williams (cuadro 1).

Posteriormente, el Servicio de Genética Médica lo valora y le impresiona que ante iris radiado, puente nasal aplanado, filtro largo, labios y encías gruesas, mejillas prominentes, hipoplasia malar,

aunados a los hallazgos previamente documentados, se puede presumir que el paciente es portador del síndrome de Williams. Se le realiza hibridación *in situ* con fluorescencia, la cual muestra microdelección 7q13 que confirma el diagnóstico planteado.

Se le brinda educación nutricional a la familia y se establece régimen dietario inicial bajo en calcio y vitamina D. Paciente continúa manejo ambulatorio asintomático, con grandes avances en su desarrollo psicomotor; se han realizado progresos en la inserción de fórmulas tradicionales, en tratamiento con hidroclorotiazida para la hiper calciuria.

Caso 3

Paciente femenina, 11 años, conocida sana, con historia de 1 mes de evolución de astenia, adinamia, hiporexia, vómitos de contenido alimentario, polidipsia, pérdida de peso de 7 Kg en 3 semanas, endoftalmos, dolor a nivel de miembro inferior izquierdo y dolor abdominal asociado a constipación. Durante exámenes de laboratorio se documenta anemia sin otras alteraciones francas en el hemograma. Se le realiza ultrasonido de abdomen, el cual evidencia un aumento en la ecogenicidad en forma bilateral y pérdida de la relación corticomedular, que sugiere cambios por nefropatía, sin otros hallazgos particulares. Se completan estudios por erlichiosis, leptospirosis y richettsiosis, los cuales son negativos. El Servicio de Nefrología valora a la paciente por deterioro de la función renal. Se indica mejorar hidratación y sedimento urinario, en el cual se observa presencia de cilindros de glóbulos blancos y 1 cilindro granuloso. Posteriormente, en una segunda evaluación se indica urocultivo, el cual es negativo. Estudios bioquímicos evidencian calcio total e iónico elevado; paratohormona suprimida (cuadro 1); radiografía de cráneo y huesos largos, y se observa en cráneo múltiples lesiones heterogéneas y una lesión de aspecto lítico a nivel de fémur proximal derecho. Se indica completar estudios hormonales, los cuales resultan normales, y se plantea la posibilidad de realizar una médula ósea. Esta es compatible con leucemia linfocítica aguda B nula. Se le realiza punción lumbar y se evidencia presencia de un 30% de blastos en líquido cefalorraquídeo. Se inicia tratamiento quimioterapéutico.

Discusión

La hipercalcemia en niños es un trastorno bioquímico poco frecuente, su incidencia global es de 40 casos por cada 100000 personas.² Posee una presentación clínica muy variada; la mayor parte de los síntomas y signos con los que cursan estos pacientes se relaciona con desórdenes en los sistemas neuromuscular, renal y gastrointestinal.²

En el manejo de estos niños se citan como estudios básicos: hemograma, electrolitos, función renal, relación urinaria calcio/ creatinina, ultrasonido renal, radiografías de huesos largos y cráneo, paratohormona, metabolitos de la vitamina D.¹

En la valoración del neonato con hipercalcemia, como se presenta en el caso 1, se debe actuar de forma ordenada y rápida, con el afán de restablecer la homeostasis del calcio

Cuadro 1. Parámetros de laboratorio documentados en niños con hipercalcemia durante su abordaje inicial

Parámetro	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Valor de referencia
Sodio ⁴ (mEq/l)	143	141	127	135-145 mEq/l
Potasio ⁴ (mEq/l)	2,9	4,5	4,7	3,5-5 mEq/l
Cloruro ⁴ (mEq/l)	122	104	104	95-105 mEq/l
Calcio total ⁴ (mg/dl)	13,7	13,9	15	Menor 1 año: 8,8 a 11,3 mg/dl 1 a 5 años: 9,4 a 10,8 mg/dl 6 a 12 años: 9,4 a 10,3 mg/dl Adolescentes 9 a 10,2 mg/dl
Calcio iónico ⁴ (mg/dl)	7,09	5,8	6,58	Menor 1 año: 1,22 a 1,4 mg/dl 1 a 5 años: 1,22 a 1,32 mg/dl 6 a 12 años: 1,15 a 1,32 mg/dl Adolescentes 1,12 a 1,3 mg/dl
Fósforo ⁴ (mg/dl)	5,7	5,8	3,3	1-3 mo, 4,8-8,1 (1,55-2,62) 4-11 mo, 4,0-6,8 (1,30-2,20) 1-3 y, 3,6-6,5 (1,16-2,10) 4-8 y, 3,6-5,6 (1,16-1,81)
Nitrógeno uréico (mg/dl)	19	39	27	4-12
Creatinina (mg/dl)	0,5	0,71	1,51	Menores de 1 año: 0,2-0,4 mg/dl* A partir de los 8 años: 0,2-1,2 mg/dl*
Paratohormona (pg/dl)	< 3	17	12,19	Neonatos: no detectable a 3 pg/ml* 1 a 17 años: 12-95 pg/ml*
25-hidroxivitamina D (nmol/l)	83,7	75	77,9	47,7 a 144 nmol/l**
pH ⁴	7,16	7,45	7,43	7,35-7,45
pCO ₂ (mmHg) ⁴	42	40	43,7	35-45
HCO ₃ (mg/dl) ⁴	14,8	27,2	28,2	23-27
pH urinario	8		5	4,8-7,4*

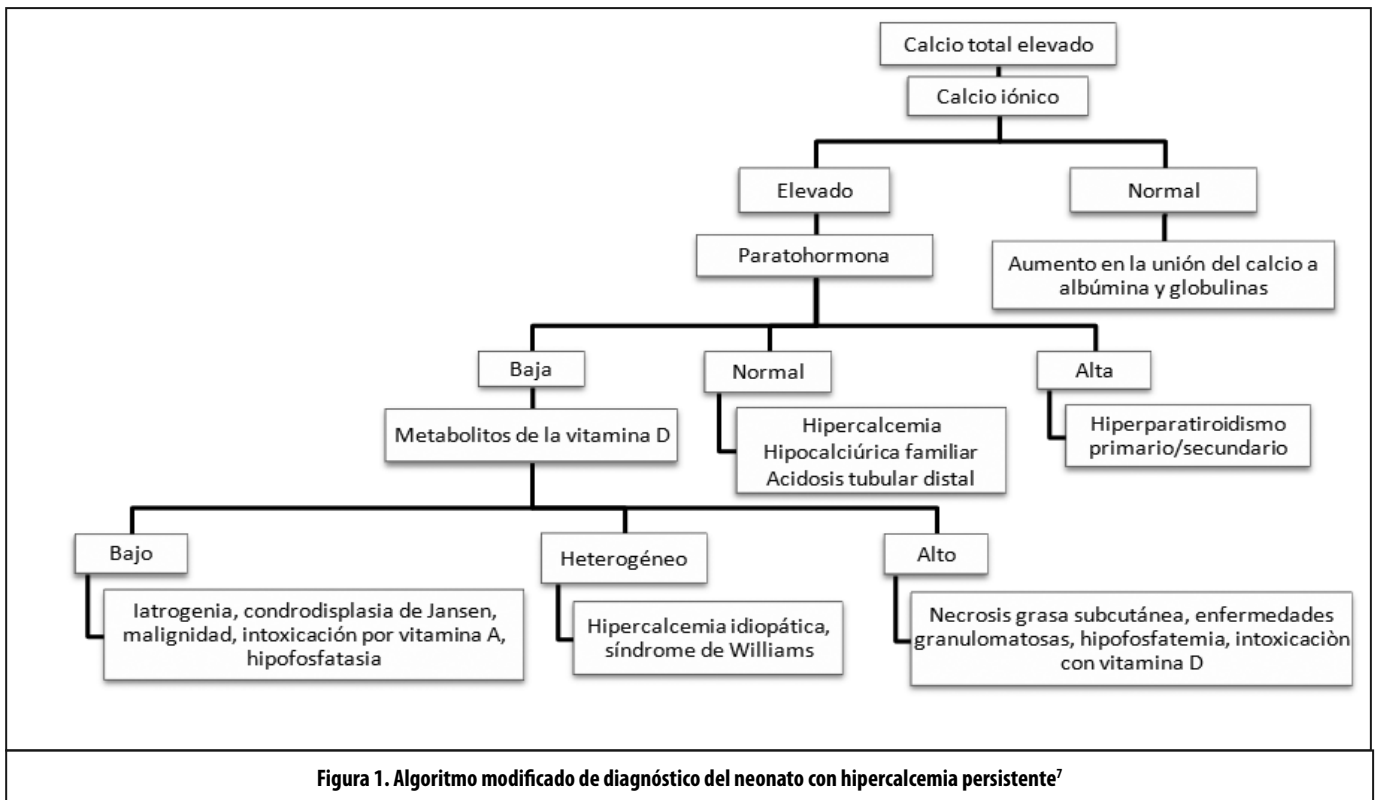
*Valor de referencia Laboratorio HNN
**Valor de referencia Laboratorio HSJD

y evitar las secuelas que dicho trastorno podría tener sobre el recién nacido.¹ La figura 1 muestra un algoritmo de diagnóstico.

En el primer caso presentado se documenta que el menor sufría hipercalcemia relacionada a un defecto de acidificación, sin alteración en el eje hormonal, del cual existen pocos casos reportados en la bibliografía. Los niños con acidosis tubular distal presentan estados de hipercalcemia, secundarios probablemente a un exceso de calcio debido a la disolución ósea inducida por el estado de acidosis; aunado a esto, la tasa de filtración glomerular en el neonato es menor, lo que limita la excreción completa del calcio endógeno.⁵

Posteriormente, se refiere el caso de un lactante con falla para progresar, la cual se relacionó al inicio con su cardiopatía,

luego, se documenta una hipercalcemia con nefrocalcinosis medular bilateral, durante estudios de rutina debido al retraso en el desarrollo psicomotor del niño (evidencia de afectación neurológica).³ En este caso, la suma de su trastorno electrolítico y facies peculiar, fue fundamental para su diagnóstico de síndrome de Williams. Los niños que sufren esta patología presentan una deleción a nivel del cromosoma 7, la cual afecta el gen de la elastina, que contribuye a anomalías cardiovasculares, como la valvulopatía que presenta este menor.⁷ No obstante, no se ha logrado dilucidar los genes que contribuyen a otros trastornos asociados, como lo son las facies dismórficas, retardo mental e hipercalcemia.⁷ Se ha descrito que un 6-15% de los niños portadores de esta deleción, cursan con hipercalcemia.^{3,8} Aunque se desconoce su patogenia, se ha evidenciado que estos niños presentan niveles elevados de 1,25-dihidroxivitamina D



y un aumento en la sensibilidad a concentraciones normales de estos metabolitos.^{7,8} Además, en la mayoría de los menores, la hipercalcemia resuelve al año de vida y puede recurrir en la pubertad.⁷ En el abordaje de este paciente, al igual que en la mayoría de los niños portadores de síndrome de Williams, los cambios en su dieta impactaron de forma positiva su estado de salud y desarrollo psicomotor.

Por último, en el caso 3 se presenta una menor con historia de síntomas gastrointestinales y pérdida de peso, en la cual la hipercalcemia permite plantear la sospecha diagnóstica de malignidad hematológica, ya que de un 10-20% de estas cursan con hipercalcemia.² Es fundamental recalcar que los casos reportados de leucemia linfocítica aguda (LLA) asociada a hipercalcemia, son raros.⁹ No obstante, se ha documentado que en niños portadores de LLA con la translocación 17;19, que representan menos del 1% de las leucemias tipo B, existe una fuerte asociación a hipercalcemia y coagulopatía, siendo estos casos de pobre pronóstico en el corto plazo.⁹

En esta menor, tal y como se contempla en el algoritmo de la figura 2, la malignidad representa un agente causal que debe ser contemplado en el abanico de posibilidades diagnósticas de una hipercalcemia.² Los niveles sanguíneos de calcio que presentaba la niña fueron descendiendo hasta alcanzar valores normales, luego del inicio de la terapia antineoplásica y una adecuada hidratación.

Ante la presencia de un niño con hipercalcemia, está indicado el inicio concomitante de la terapia, mientras se realiza el diagnóstico final del caso,¹ por lo que una de las recomendaciones consiste en dirigir el tratamiento a los sistemas u órganos involucrados y manejar la causa de fondo.⁷

Dentro de las medidas generales se debe reducir la concentración de calcio en soluciones enterales o parenterales, fomentar la actividad física, así como discontinuar el uso de suplementos de calcio y drogas hipercalcemiantes.¹ Estas medidas tendrán alto impacto en aquellos niños que sufren hipercalcemia secundaria a inmovilización, intoxicación por vitamina D o síndrome de Williams.¹

Como se ha descrito, muchos de los pacientes que cursan con hipercalcemia pueden presentarse con estado de deshidratación, tanto en ellos como en pacientes hidratados se indica el uso de soluciones salinas al 0,9% o solución 77, con una razón de infusión de 150-250 ml/kg/24 horas en neonatos hasta 1 L por cada 1,73 m² de área corporal, exceptuando aquellos pacientes que tengan condiciones médicas de fondo que lo contraindiquen. Todo esto con el afán de optimizar el proceso para que se elimine el calcio a través del riñón.^{1,2,7}

También se utiliza la furosemida en dosis de 0,5-1 mg/kg cada 6 horas, en neonatos, y 1-2 mg/kg cada 4 horas en niños, justificada con base en la inhibición de la reabsorción de sodio a nivel del túbulo proximal, lo cual fomenta la calciuria.

Es preciso monitorizar frecuentemente los electrolitos por el riesgo de hipopotasemia, hipomagnesemia y deshidratación del menor. No se debe utilizar el medicamento como terapia de largo plazo, ya que se ha determinado que puede aumentar el riesgo de nefrocalcinosis.^{1,2,7}

El uso de glucocorticoides se recomienda por su actividad sobre tracto gastrointestinal, hueso y riñón, ya que puede inhibir la absorción de calcio dependiente de vitamina D, a nivel del intestino delgado. Estos son muy efectivos en el

tratamiento de hipercalcemias secundarias a síntesis extrarrenal de 1,25-dihidroxivitamina D, como las enfermedades granulomatosas, tuberculosis, sarcoidosis, necrosis grasa subcutánea. Se utiliza la prednisona en dosis de 1 mg/Kg/día por 2-3 días, y posteriormente se inicia un esquema de descenso. Su uso prolongado debe evitarse, por sus efectos secundarios.^{1,2,7}

El uso de bifosfonatos se indica en casos de hipercalcemia mediada por paratohormona e intoxicación con vitamina D. Las dosis reportadas para su uso son de pamidronato 0,5 mg/kg, dosis única intravenosa en neonatos, y pamidronato 0,5-1,0 mg/kg, en infusión cada 4-6 h en niños. Se puede observar una reducción en la calcemia en las siguientes 12 a 24 horas de iniciado el tratamiento.

En casos de hipercalcemia severa refractaria al manejo médico, asociada a fallo renal, se cita el uso de hemodiálisis y diálisis peritoneal. Para ambas terapias se recomienda la vigilancia de los niveles de fósforo y magnesio.^{2,7}

En presencia de hiperparatiroidismo primario, se contempla el uso de calcitonina y sus análogos (dosis 4-8 U/kg cada 6-12 horas, intravenosa o subcutánea). Esta pierde efectividad luego de algunos días de uso.

Por último, en aquellos casos de hipercalcemia que constituyan una emergencia terapéutica, se pueden utilizar quelantes del calcio como la etilen-diamina-tetraacetato aunque su margen de seguridad es pequeño, y rápidamente puede ser nefrotóxico.² Otra opción en estos casos, son las infusiones de fosfato, que pueden inducir calcificación de los tejidos; no obstante, la terapia con sales de fosfato a largo plazo se considera segura, aunque puede cursar con molestias gastrointestinales.²

El mayor reto al que se enfrenta un médico durante el abordaje de un niño con hipercalcemia, es la concepción del

trastorno electrolítico como la puerta de entrada a un diverso número de patologías, las cuales deben ser preconcebidas con una estrategia adecuada de diagnóstico y manejo. La prontitud con la que se instaure una terapia eficaz en estos niños tendrá un impacto en el largo plazo sobre su salud y calidad de vida.

Referencias

1. Davies JH, Shaw NJ. Investigation and management of hypercalcaemia in children. Arch Dis Child 2012; 97:533-38.
2. Kainer G, Chan J. Hypocalcemic and hipercalcemic disorders in children. Curr Probl Pediatr 1989; 497-543.
3. Koltin D, Rachmiel M, Wong, BYL, Cole DEC, Harvey E, Sochett E. Mild Infantile Hypercalcemia: Diagnostic Tests and Outcomes. J Pediatr 2011; 159:215-21.
4. Feld LG, Kaskel FJ. Fluid and Electrolytes in Pediatrics. New York, USA. Human Press 2010; 10, 114, 174, 218.
5. Rodríguez-Soriano J, García-Fuentes M, Vallo A, Álvarez-Granda JL. Hypercalcemia in neonatal distal renal tubular acidosis. Pediatr Nephrol 2000;14:354-5.
6. Pela I, Seracini D, Lovaratti G, Materassi M. Hypercalcemia and distal renal tubular acidosis: an association not only in the newborn. Pediatric Nephrol 2003; 18:850.
7. Rodd C, Goodyer P. Hypercalcemia of the newborn: etiology, evaluation, and management. Pediatr Nephrol 1999; 13:542-47.
8. Lietman SA, Germain-Lee EL, Levine MA. Hypercalcemia in Children and Adolescents. Curr Opin Pediatr 2010; 22:508-15.
9. Minson KA, Prasad P, Vear S, Borinstein S, Ho R, Domm J, Frangoul H. t (17;19) in Children with Acute Lymphocytic Leukemia: A report of 3 Cases and Review of the Literature. Case Reports in Hematology 2013:1-4.

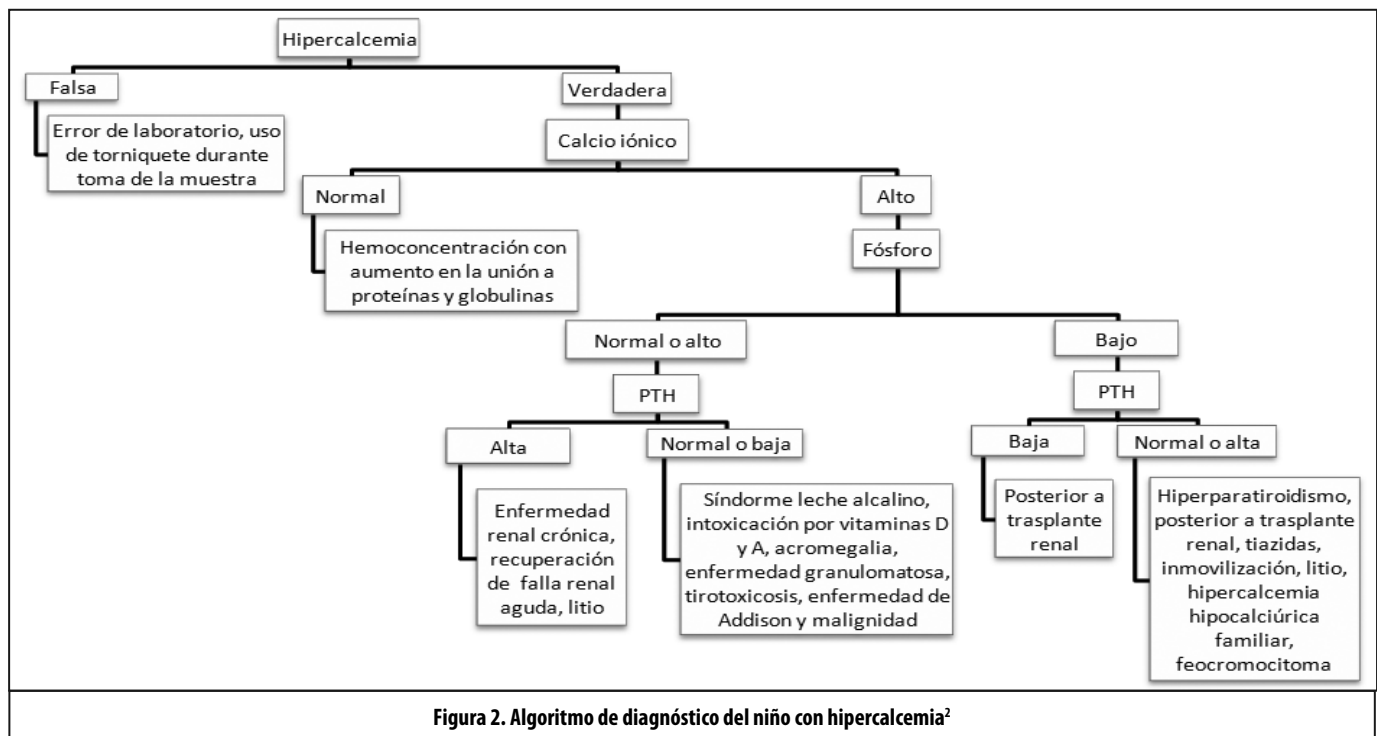


Figura 2. Algoritmo de diagnóstico del niño con hipercalcemia²