

Hipoglucemia neonatal

J. Barreiro^a, P. Cabanas^a, A. Fernández-Marmiesse^b, L. Castro-Feijóo^a, J.R. Fernández Lorenzo^c y M. Pombo^a

^aUnidad de Endocrinología Pediátrica, Crecimiento y Adolescencia. Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario y Universidad de Santiago de Compostela. A Coruña. España.

^bUnidad de Medicina Molecular. Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica.

^cUnidad de Neonatología. Hospital Clínico Universitario y Universidad de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela. A Coruña. España.

INTRODUCCIÓN

La hipoglucemia es el desorden metabólico más común en el período neonatal, con consecuencias potencialmente devastadoras por el posible daño neurológico si no es reconocida y tratada con rapidez. Es importante adelantarse a la aparición del problema y debe evaluarse a todos los recién nacidos con riesgo de desarrollarla (prematuro, pequeño para la edad gestacional, etc.)¹.

La definición de hipoglucemia y el establecimiento de un valor límite inferior de glucemia de seguridad para evitar secuelas neurológicas, ha sido y sigue siendo un tema muy controvertido². Muchos neonatólogos defienden mantener los niveles de glucosa por encima de 40 mg/dl (2,2 mmol/l) durante las primeras 24 h y por encima de 50 mg/dl a partir del primer día. La presencia de niveles de glucosa por debajo de 50 mg/dl (2,7 mmol/l) a cualquier edad debe ser evaluada clínicamente y tratada. Otros autores³ definen la hipoglucemia con cifras de glucemia inferiores a 50 mg/dl, y el objetivo terapéutico es mantener las concentraciones de glucosa en plasma por encima de 60 mg/dl.

Los signos y los síntomas de hipoglucemia en el recién nacido son muy inespecíficos: letargia, apatía, flacidez, apnea, llanto débil, temblor, irritabilidad, palidez, cianosis, convulsiones y coma.

Es importante recalcar que se deben tomar muestras de sangre y orina durante la hipoglucemia espontánea, antes del tratamiento, para estudio de los siguientes parámetros: 1) en sangre: glucosa, equilibrio ácido-base, Na, K, Cl, anión GAP, lactato, piruvato, cuerpos cetónicos, ácidos grasos libres, aminoácidos, amoníaco, carnitina total y libre, acil-carnitina, insulina, péptido C,

cortisol y hormona de crecimiento; 2) en orina: cetonas, sustancias reductoras y ácidos orgánicos.

HIPOGLUCEMIA TRANSITORIA NEONATAL

Se limita a la que se produce en los primeros 5-7 días de vida. Se puede originar por una producción disminuida de glucosa, como es el caso del prematuro y CIR, por una disminución de la producción y aumento de su utilización (sepsis, toxemia materna, cardiopatía congénita cianógena o sufrimiento fetal agudo), o bien por hiperinsulinismo transitorio, como son los casos de eritroblastosis fetal, hijo de madre diabética, supresión rápida de glucosa intravenosa o fármacos maternos (β simpaticomiméticos, clorpropamida, tiacidas, salicilatos). El síndrome de Beckwith-Wiedmann (onfalocele, macroglosia y gigantismo) puede presentar hipoglucemia en los primeros días de vida asociada a hiperinsulinemia^{4,5}.

HIPOGLUCEMIA PERSISTENTE NEONATAL

Las causas más frecuentes de hipoglucemia persistente neonatal son el hiperinsulinismo, el déficit de hormonas contrarreguladoras y los errores innatos del metabolismo⁴.

Hiperinsulinismo congénito

Engloba a un grupo de entidades clínicas, genéticas, y morfológicamente heterogéneas, aunque todas ellas coinciden en presentar hipoglucemia recurrente asociada a valores inapropiados de insulina para dichos estados de hipoglucemia. El hiperinsulinismo congénito (HIC) representa, aproximadamente, el 50% de todas las causas de hipoglucemia persistente⁵⁻⁷.

Correspondencia: Dr. J. Barreiro.

Unidad de Endocrinología Pediátrica, Crecimiento y Adolescencia. Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. Choupana, s/n. 15706 Santiago de Compostela. A Coruña. España.

TABLA 1. Diferentes formas genéticas del hiperinsulinismo congénito atendiendo a su modo de herencia

	HIC-familiar		HIC-esporádico
	HIC-autosómico recesivo	HIC-autosómico dominante	
Severidad	Forma muy grave de HIC	En general forma mucho menos grave que la recesiva o esporádica	De grave a muy grave
Edad presentación	Neonatal (minutos, horas o días después del nacimiento)	Se presenta más tarde que la forma recesiva (hacia el final del primer año de vida)	Neonatal
Histopatología	Una sola forma histopatológica: difusa	?	2 formas histopatológicas distintas: forma focal (40-60% de casos) y forma difusa (40-60% de casos)
Causa molecular	1) Mayoría de casos causados por mutaciones en ABCC8/KCNJ11; 2) defectos en la SCHAD	1) Mutaciones de ganancia de función en el gen de la glucocinasa (GCK); 2) mutaciones activadoras del gen de la glutamato deshidrogenada (GDH); 3) mutaciones en el gen IRG (Insulin Receptor Gene). En la mayoría de casos no se ha establecido defecto genético	Forma focal: pérdida de alelos maternos de la región p15 del cromosoma 11 (región donde se encuentran ABCC8/KCNJ11) además de una mutación en el alelo paterno de ABCC8. Forma difusa: hasta ahora en el 50% de los casos no se han detectado mutaciones en ABCC8/KCNJ11; sin embargo, sí se ha demostrado una ausencia de actividad del canal K_{ATP} , reafirmando así el papel crítico de este canal en la patogénesis de las formas esporádicas de la enfermedad
Tratamiento	ABCC8/KCNJ11: generalmente no responde al tratamiento farmacológico y requieren pancreatectomía del 95% SCHAD: responden a diazóxido	Responden muy bien a la terapia farmacológica (diazóxido)	Forma focal: pancreatectomía parcial, excelente pronóstico Forma difusa: pancreatectomía del 95%: el 50% desarrolla diabetes en la edad adulta y en el 33% persiste la hipoglucemia

La incidencia de la enfermedad en poblaciones europeas se estima en 1/40.000-50.000 nacidos vivos⁸. En los países en que son frecuentes las uniones consanguíneas (p. ej., Arabia Saudí), la incidencia aumenta hasta 1/2.500.

Los criterios diagnósticos de HIC a partir del quinto-séptimo día de vida^{4,9,10} son: requerimientos de glucosa > 6-8 mg/kg/min para mantener el nivel de glucemia en sangre > 50 mg/dl, glucosa en sangre < 50 mg/dl, insulina detectable (en general superior a 3 mU/l), baja concentración de ácidos grasos libres y cuerpos cetónicos y concentración elevada de péptido C en el momento de la hipoglucemia, respuesta a la administración de glucagón en el momento de la hipoglucemia (0,1-1 mg/kg IM eleva la glucemia más de 30 mg/dl), cuerpos cetónicos en orina disminuidos. En caso de presencia de mutaciones de la glutamato deshidrogenasa (GHD), la concentración de amonio está ligeramente elevada.

A veces es necesario realizar varias determinaciones en momentos diferentes para demostrar la existencia de un estado de hiperinsulinismo y, en caso de persistir la duda diagnóstica, optar por otros parámetros analíticos como el factor de crecimiento insulinoide (IGFBP1). Así, una concentración baja de IGFBP1 en el momento de la hipoglucemia es un marcador adicional de hiperinsulinismo¹¹.

El HIC es una enfermedad genéticamente heterogénea, en la cual existen formas familiares (5%) y esporádicas (95%). Su clasificación según herencia se muestra en la tabla 1.

La genética puede ayudar al diagnóstico y al tratamiento en estos pacientes, y nuestro grupo, con la idea de conocer la etiología genética del HIC en una población española no caracterizada, realizó un estudio extensivo de análisis de secuencia de los ABCC8 (SUR1) y KCNJ11 (KIR6.2) en 34 niños. En el gen ABCC8 fueron detectadas mutaciones en ambos alelos en 13 pacientes, mientras que 10 fueron portadores de una sola mutación. De las mutaciones encontradas, 22 son nuevas y 7 ya estaban descritas previamente. No se encontraron mutaciones en el gen de KCNJ11. Este trabajo reveló por primera vez la implicación de los canales K_{ATP} en la patogenia de una proporción importante (68%) de los pacientes españoles con HIC¹².

Hiperinsulinismo congénito autosómico familiar

Existen dos tipos de HIC familiar: con herencia autosómica dominante y con herencia autosómica recesiva. La recesiva es la forma predominante de herencia, mientras que los casos de hiperinsulinismo congénito dominante son mucho menos frecuentes. Las más graves se presentan en el período neonatal, preferentemente en los 3 primeros días de vida, aunque en algu-

nos casos aparece más tarde, pero casi siempre dentro del primer año de vida⁵. Los casos de herencia dominante suelen debutar de una manera menos grave y más fácil de controlar. Inicialmente se pensaba que el HIC sólo afectaba a niños; sin embargo, se han reportados casos en adultos¹³.

Hiperinsulinismo congénito familiar con herencia autosómica recesiva. Hasta el año 2001, solamente se habían encontrado dos genes asociados a la forma autosómica recesiva: ABCC8 (SUR1: *Sulfonylurea receptor*) y KCNJ11 (KIR6.2; *Inward Rectifier Potassium Channel*). Dichos genes codifican para las dos subunidades formadoras de los canales de potasio ATP dependientes situados en la membrana plasmática de las células β pancreáticas.

– *Hiperinsulinismo congénito autosómico recesivo debido a mutaciones en los genes ABCC8 y KCNJ11.* Esta forma recesiva se suele presentar en el período neonatal (< 3 días), y con una clínica muy grave. No suelen responder al tratamiento farmacológico y en muchos casos requieren pancreatectomía subtotal. Todos presentan una histopatología difusa de los islotes β pancreáticos.

– *Hiperinsulinismo congénito autonómico recesivo debido a mutaciones en la enzima SCHAD.* En el año 2001 se descubre otro locus asociado al hiperinsulinismo congénito familiar recesivo, que codifica para la enzima L-hidroxilacil-coA deshidrogenasa (SCHAD)¹⁴. Dicha enzima interviene en la oxidación de los ácidos grasos en la mitocondria y produce el mismo fenotipo clínico de los pacientes con defectos en los canales K_{ATP} . La concentración plasmática de hidroxibutirilcarnitina está elevada y la actividad de la SCHAD en fibroblastos de piel cultivados demostró una reducción de dicha enzima. En el año 2004 se publica una deleción de 6 pb en homocigosis en un paciente que debuta a los 3 días de vida con padres consanguíneos¹⁵.

Hiperinsulinismo congénito familiar con herencia autosómica dominante. En general presenta grandes diferencias clínicas y genéticas con respecto a la forma recesiva¹⁶. Tiene una presentación clínica mucho menos grave, los niños no son grandes para su edad gestacional y responden muy bien a la terapia farmacológica. Hasta el momento hay 3 causas conocidas para esta forma de la enfermedad.

– *Mutaciones de ganancia de función en el gen de la GK.* La glucocinasa (GK), una hexocinasa con baja afinidad por la glucosa, controla el paso limitante de velocidad de la glucólisis en la célula β pancreática y, por lo tanto, es responsable de la regulación de la secreción de insulina mediada por glucosa. En el caso de que una

mutación provocase una ganancia de función de la enzima, la secreción de insulina se produciría a concentraciones más bajas de glucosa, lo que daría lugar a un hiperinsulinismo leve. Recientemente se ha publicado una mutación de cambio de sentido Y214C en el gen de la GK que provoca HIC severo que no responde a diazóxido. El paciente con dicha mutación debutó en las primeras 24 h de vida y persistieron las hipoglucemias incluso después del tratamiento con diazóxido y pancreatectomía subtotal¹⁷.

– *Mutaciones de ganancia de función en el gen de la GDH.* El aumento de actividad de la glutamato deshidrogenasa (GDH) incrementa la tasa de oxidación del glutamato en las células β pancreáticas, lo que implica un aumento en la secreción de insulina debida al incremento del ratio ATP/ADP. Se han descrito numerosas mutaciones en el gen GDH causantes de hiperinsulinismo congénito dominante con hiperamoniemia^{18,19}. La administración de diazóxido es efectiva en la mayoría de los casos, ya que los canales K_{ATP} son operativos en estos pacientes.

– *Mutaciones en el gen del receptor de la insulina.* En el año 2004 se describe por vez primera un HIC familiar con herencia autosómica dominante causado por la mutación R174Q en el dominio tirosin-kinasa del gen que codifica el receptor de la insulina²⁰. Los síntomas de hipoglucemia aparecían únicamente en estado postprandial. La hiperinsulinemia parece estar asociada, más que a un incremento en la secreción de insulina, a una disminución en la degradación, como lo prueba la existencia de niveles elevados de insulina en el ayuno a pesar de la existencia de niveles normales de péptido C y la reducción en el aclaramiento de la insulina exógena.

Hiperinsulinismo congénito esporádico

El 95% de los casos de hiperinsulinismo congénito son esporádicos, lo cual implica que no existe historia familiar previa ni consanguinidad entre los progenitores. Los casos esporádicos se clasifican en dos formas histopatológicamente distintas y con causas moleculares también diferentes: hiperinsulinismo congénito focal e hiperinsulinismo congénito difuso. Estas dos entidades, clínica y bioquímicamente idénticas, requieren un tratamiento y poseen un pronóstico muy distinto, por lo que tiene una importancia fundamental la distinción entre ambas. Esto constituye todavía en nuestros días un inconveniente, tanto para el pediatra como para el patólogo^{21,22}.

Hiperinsulinismo congénito esporádico focal. El HIC focal se caracteriza por la presencia de uno o varios focos de proliferación de células β hipersecretoras de insulina. Representa el 40-60% de los casos esporádicos^{21,22}. Existen varios estudios que demuestran la pérdida de material genético del cromosoma 11 (región

11p15) heredado de la madre, que se limita a los focos de hiperplasia. En algunos casos se ha podido demostrar, junto con esta pérdida, una mutación en el alelo paterno de ABCC8²³.

La forma focal necesita un tratamiento mucho menos radical que la difusa, ya que basta con la eliminación de los focos de hiperplasia del páncreas, y tiene un excelente pronóstico. Se consigue la curación en el 100% de los casos, es decir, las hipoglucemias desaparecen por completo al eliminar el foco^{21,24}.

Hiperinsulinismo congénito esporádico difuso. El HIC difuso se caracteriza porque todas las células β pancreáticas están hipertrofiadas y secretan insulina indiscriminadamente. Representa el 40-60% de los casos esporádicos²¹. No hay pérdida de heterocigosidad como existe en los casos focales, sino que se supone la existencia de dos mutaciones en ABCC8/KCNJ11, una en cada alelo. Sin embargo, en alrededor del 50% de los casos no se pueden demostrar mutaciones en ABCC8/KCNJ11 asociadas a la enfermedad²⁵. Estudios electrofisiológicos realizados en células β de más de 110 pacientes con HIC de presentación neonatal que necesitaron pancreatocetomía, mostraron que el 85% de los pacientes portaban defectos funcionales en los canales K_{ATP} . Esto confirma que el mal funcionamiento de dicho canal es la principal causa del HIC neonatal grave²⁶.

Métodos para distinguir preoperatoriamente HIC-focal y HIC-difuso. Tienen como objetivo identificar puntos de hipersecreción de insulina dentro del páncreas y ver si se localiza sólo en una zona concreta del mismo (forma focal) o en la totalidad (difuso).

a) Cateterismo de las diferentes venas pancreática. Se determinan simultáneamente los valores de insulina, glucosa y péptido C en las diferentes venas²⁷.

b) Estimulación selectiva con calcio por cateterización de las arterias pancreáticas. Es útil solamente para predecir si es una forma focal, pero no para definir con precisión dónde está localizado el foco²⁷.

c) Perfil de respuesta a la inyección de glucosa, calcio y tolbutamina intravenosa. La respuesta característica de las células β de pacientes con HIC producido por defectos en los canales K_{ATP} a la infusión intravenosa de tolbutamina, calcio y glucosa es muy diferente al de las células β sanas. Un estudio, en el que se valora la eficacia de esta prueba para distinguir los casos focales de HIC, concluye que el método no es lo suficientemente fiable²⁸.

d) Estudios de imagen. La ecografía, el TAC (tomografía axial computarizada) o la RMN (resonancia magnética nuclear) no permiten diagnosticar las formas focales porque la lesión es demasiado pequeña. El empleo de la técnica PET (¹⁸F-Dopa Positron Emisión

Tomography) puede, según algunos estudios, ayudar a la localización de las formas focales²⁹⁻³¹.

Clasificación del hiperinsulinismo congénito atendiendo a su base molecular

La identificación de los diferentes genes asociados al hiperinsulinismo congénito (fig. 1) han permitido clasificar las distintas formas de HIC de acuerdo a su etiopatogenia^{11,32,33}.

1. K_{ATP} -HIC: el HIC se debe a defectos en uno de los dos genes que codifican para las dos subunidades proteicas que forman el K_{ATP} : ABCC8 (SUR1), KCNJ11 (KIR6.2). Dentro de este tipo se distinguen dos formas indistinguibles fenotípicamente, pero diferentes desde el punto de vista histopatológico y molecular: K_{ATP} -HIC difuso y K_{ATP} -HIC local.

2. GK-HIC: se debe a mutaciones en el gen de la glucocinasa.

3. GHD-HIC: el HIC se debe a mutaciones en el gen de la glutamato deshidrogenasa.

4. SCHAD-HIC: por mutaciones en el gen que codifica para la SCHAD.

5. IRG-HIC: se debe a mutaciones en el gen que codifica para el receptor de la insulina.

Dependiendo de la forma genética, la enfermedad va a ser más o menos grave, va a responder mejor o peor al tratamiento, y tendrá un pronóstico distinto, por lo que es de gran interés clasificar molecularmente la enfermedad al encontrarnos ante un nuevo caso.

El hiperinsulinismo asociado con un defecto funcional de los canales K_{ATP} debería sospecharse en recién nacidos macrosómicos que no posean los estigmas del síndrome de Beckwith-Wiedemann y que no sean hijos de madre con diabetes. En dichos niños la hipoglucemia debería presentarse en minutos, horas o días a partir del nacimiento y persistiría en el tiempo más allá del quinto-séptimo día de vida.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es mantener la normoglucemia para prevenir el daño neurológico. Los aportes de glucosa deben ser continuos (alimentación enteral continua añadiendo carbohidratos de absorción lenta o intravenosa), y añadir los fármacos necesarios de forma secuencial (tabla 2).

Los pacientes con HIC-GK, HIC-GDH y HIC-SCHAD responden muy positivamente al diazóxido. Los pacientes con HIC- K_{ATP} presentan poca o ninguna respuesta al diazóxido, excepto casos excepcionales³⁴⁻³⁶.

Si la terapia médica no permite un control seguro de las glucemias, el siguiente paso es la cirugía pancreática. La identificación preoperatoria de formas focales que implican una pancreatocetomía selectiva resulta im-

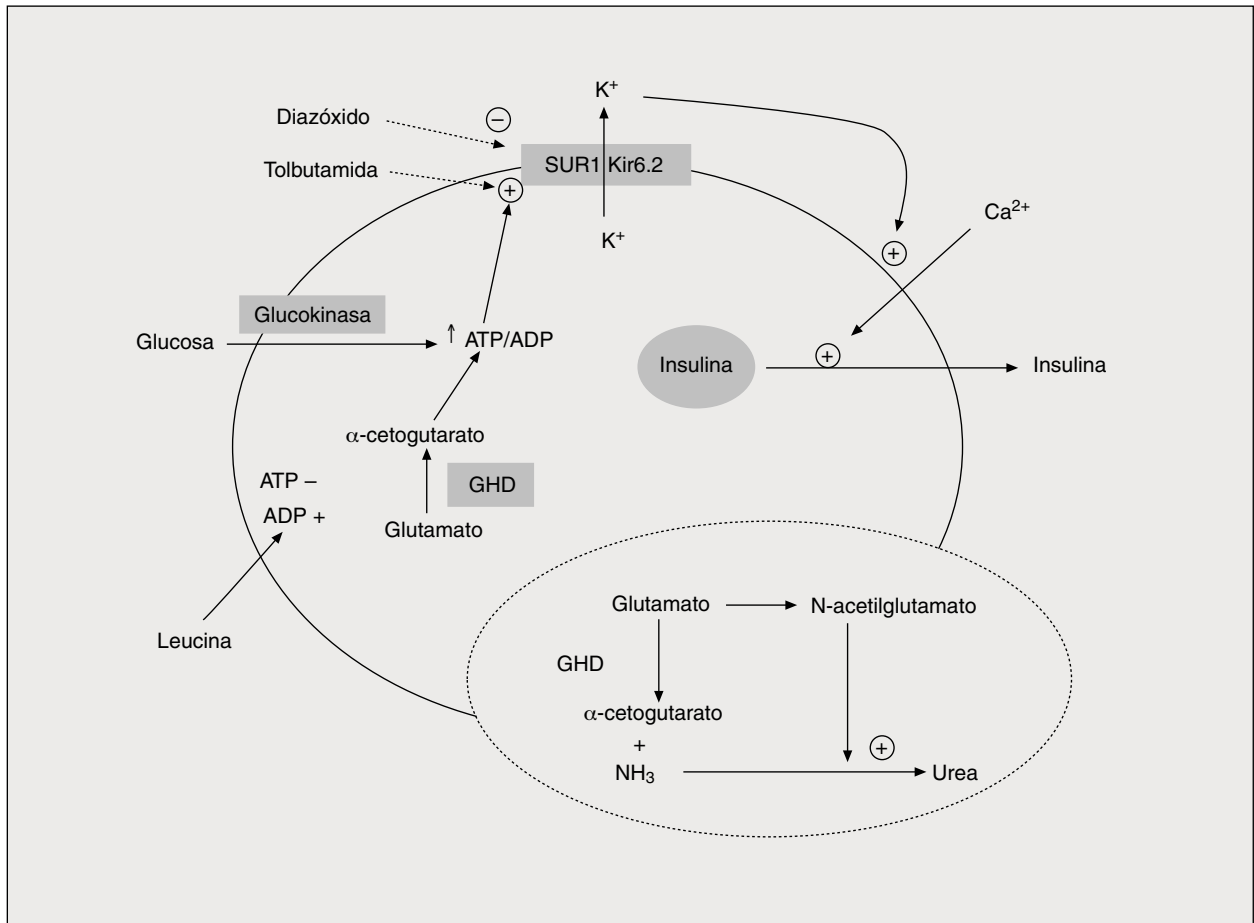


Figura 1. Relación de las enzimas glucokinasa y glutamato deshidrogenasa (GDH) con la secreción de insulina en la célula β pancreática.

perativa ya que su manejo posterior, así como su pronóstico, son sustancialmente diferentes a los de la forma difusa que requieren una pancreatectomía subtotal³².

La molécula recombinante humana IGF1 (rhIGF1) podría ser útil en los niños con HIC, disminuyendo los niveles de insulina y mejorando la tolerancia a los períodos de ayuno. Esta inhibición de la secreción de insulina no requiere de la molécula de SUR1 intacta, lo cual es importante para los pacientes con HIC-K_{ATP}. Los autores no lo proponen como una terapia efectiva por sí sola, sino que podría actuar de forma sinérgica cuando se combina con agentes que actúan a través de mecanismos independientes de IGF1³⁷.

Complicaciones del tratamiento

– Diabetes mellitus. Tiene un comportamiento muy similar a la diabetes mellitus tipo 2 ya que pueden ser tratados exclusivamente con modificaciones en la dieta, aunque casi todos acaban precisando de insulino-terapia. El riesgo para desarrollar diabetes mellitus en las formas difusas, no sólo es debido a la amplia resección pancreática que requieren sino también a la pérdi-

da de función de la célula β por un posible fenómeno de apoptosis derivado del defecto genético subyacente³⁶.

– Insuficiencia pancreática exocrina. Se ha demostrado, al realizar estudios de secreción pancreática, que todos presentan una insuficiencia exocrina subclínica; sin embargo, sólo el 10% de los niños con pancreatectomía subtotal necesitan suplementos enzimáticos. Aquellos niños con actividad elastasa disminuida deberían tener una terapia de reemplazo de enzimas pancreáticas.

– Evolución del crecimiento. No hay estudios fiables a largo plazo de pacientes con tratamiento farmacológico y/o quirúrgico.

– Un porcentaje de niños continúa presentando episodios de hipoglucemia después de la cirugía. Esto podría ser debido a la existencia de una lesión focal en la cabeza del páncreas o a la persistencia de la enfermedad difusa que no responde a la terapia; en este último caso la hipoglucemia podría ser debida a la regeneración de lo que quedaba de páncreas. En estos casos, podría requerirse la pancreatectomía total, pero a expensas de dejar al niño diabético.

TABLA 2. Agentes farmacológicos usados en el tratamiento del HIC

Diazóxido	
Mecanismo de acción	Abre canales K_{ATP} actúa sobre SUR1
Dosis	5-20 mg/kg/día, oral, cada 8 h
Efectos secundarios	Retención de líquidos (diazóxido + clorotiazida), hipertricosis, hiperuricemia, hipotensión, leucopenia, trombopenia
Nifedipino	
Mecanismo de acción de la célula β	Bloquea la entrada de calcio cerrando los canales de Ca dependientes de voltaje de la membrana
Dosis	0,25-2,5 mg/kg/día, oral, cada 8 h
Efectos secundarios	Hipotensión
Glucagón	
Mecanismo de acción	Aumenta la glucogenolisis y gluconeogénesis
Dosis	1-10 μ g/kg/h en infusión intravenosa
Efectos secundarios	Náuseas, vómitos, aumenta la contractilidad miocárdica
Octreótido	
Mecanismo de acción	Activa los k_{ATP} , inhibición de canales de calcio dependientes de voltaje, inhibición directa del proceso de exocitosis
Dosis	5-20 μ g/kg/día, subcutánea, IV
Efectos secundarios	Supresión de GH, TSH, ACTH, esteatorrea, colelitiasis, distensión abdominal

Deficiencias endocrinas

Panhipopituitarismo

El cortisol y la hormona de crecimiento estimulan la gluconeogénesis hepática y son antagonistas de la insulina. El panhipopituitarismo es la segunda causa de hipoglucemia neonatal, que se produce en las primeras horas de vida. A veces se etiqueta de transitoria y el diagnóstico se hace tardíamente. Cursa habitualmente con cetonuria y sin respuesta al glucagón por tener los depósitos de glucógeno hepático bajos. La clave diagnóstica es la valoración de GH y del cortisol en el momento de la hipoglucemia^{4,5,38}.

Insuficiencia corticosuprarrenal primaria

En las formas precoces (aplasia, hemorragia), la deshidratación y el *shock* se instauran rápidamente, por lo que la hipoglucemia no se manifiesta. Ésta es más frecuente en las formas tardías.

Otras deficiencias hormonales

Hipotiroidismo, déficit de glucagón y la falta de respuesta de la médula suprarrenal son causas raras de hipoglucemia.

Errores innatos del metabolismo

A continuación se muestra los errores innatos del metabolismo que pueden producir hipoglucemia en el periodo neonatal⁴⁻⁶.

Deficiencia de fructosa 1-6 fosfatasa

Es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva. Puede tener una presentación neonatal, que se caracte-

riza por hipoglucemia y acidosis láctica grave, que puede acabar en una situación letal. Se asocia con frecuencia a hipotonía y hepatomegalia. La administración de glucosa y bicarbonato resuelve el cuadro, que puede recidivar ante una nueva situación catabólica.

Galactosemia

La actividad de la enzima galactosa-1-fosfato uridil transferasa es deficiente y no se metaboliza el paso de galactosa a glucosa 1 fosfato, por lo que su ausencia produce un déficit en la producción de glucosa y una acumulación de galactosa en los tejidos. Las manifestaciones clínicas se presentan después de iniciar la alimentación láctea con episodios de hipoglucemia, vómitos, pérdida de peso, diarrea y hepatomegalia.

Glucogenosis

Las que pueden cursar con hipoglucemia son los tipos I, III, VI y IX. La más frecuente es la tipo I, que puede aparecer en el periodo neonatal, pero es más frecuente su diagnóstico después de los 3 meses de edad con hepatomegalia y convulsiones hipoglucémicas e ictericia.

Defectos de la betaoxidación de los ácidos grasos

La herencia es autosómica recesiva. La hipoglucemia aparece durante las primeras 72 h en niños que pueden tener hipotonía, apnea o disnea, rechazo de la alimentación y *shock*. La hipoglucemia es por la disminución de producción de glucosa por el hígado, asociada a consumo periférico elevado (incapacidad de los tejidos a oxidar los ácidos grasos libres). El cribado neonatal con espectrofotometría de masas en tándem per-

mite la detección simultánea de trastornos que afectan a la betaoxidación de ácidos grasos y al metabolismo de aminoácidos. El tratamiento consiste en evitar el ayuno y las situaciones desencadenantes y si esto no es posible, proveer energía en forma de carbohidratos para evitar la acumulación de metabolitos intermedios. La carnitina (300 mg/kg/día) puede revertir completamente los síntomas de la deficiencia de transportador de carnitina³⁹.

Deficiencias de enzimas hepáticas

Son trastornos relativamente raros con carácter hereditario autosómico recesivo que incluyen la reducción del almacenamiento, la desintegración del glucógeno o la disminución de la gluconeogénesis. Se sospecha en el lactante con hepatomegalia e hipoglucemia, y la presencia de acidosis por acumulación de ácido láctico, hiperuricemia, hiperlipemia y falta de respuesta glucémica al glucagón sugieren el diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

- Cornblath M. Neonatal hypoglycemia 30 years later: does it injure the brain? Historical summary and present challenges. *Acta Paediatr Jpn.* 1997;39:S7-S11.
- Cornblath M, Hawdon JM, Williams AF, Aynsley-Green A, Ward-Platt MP, Schwartz R. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: suggested operational thresholds. *Pediatrics.* 2000;105:1141-5.
- Sperling MA, Menon RK. Differential diagnosis and management of neonatal hypoglycaemia. *Pediatr Clin N Am.* 2004;51:703-23.
- Borrás Pérez MV, López Sigüero JP. Diagnóstico diferencial de la hipoglucemia en el niño. *Endocrinol Nutr.* 2006;53:493-509.
- Camberos MC, Abdenur JE, Cresto JC. Hipoglucemia. En: Pombo M, editores. *Tratado de Endocrinología Pediátrica* (Tercera Edición). McGraw-Hill. Interamericana; 2002. p. 1102-21.
- Stanley CA. Hyperinsulinism in infants and children. *Pediatr Clin North Am.* 1997;44:363-74.
- Stanley CA. Hypoglycemia in the neonate. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2006;4 Suppl 1:76-81.
- Otonkoski T, Ammala C, Huopio H, Cote GJ, Chapman J, Cosgrove K, et al. A point mutation inactivating the sulfonylurea receptor causes the severe form of persistent hyperinsulinemic hypoglycaemia of infancy in Finland. *Diabetes.* 1999;48:408-16.
- Aynsley-Green A, Hussain K, Saudubray JM, Nihoul-Fekete C, De Lonlay P, Brunelle F, et al. Practical management of hyperinsulinism in infancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2000;Ed 82:f98-f107.
- Hussain K, Aynsley-Green. Management of hyperinsulinism in infancy and childhood. *Ann Med.* 2000;32:544-51.
- Katz LE, Ferry RJ Jr, Stanley CA, Collett-Solberg PF, Baker L, Cohen P. Suppression of insulin oversecretion by subcutaneous recombinant human insulin-like growth factor I in children with congenital hyperinsulinism due to defective beta cell sulfonylurea receptor. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:3117-24.
- Fernández-Marmiesse A, Salas A, Vega A, Fernández-Lorenzo JR, Barreiro J, Carracedo A. Mutation spectra of ABCC (gene in Spanish patients with hyperinsulinism of infancy (HI). *Human Mutation.* 2006;872.
- Pi J, Gil A, Álvarez P, Ruiz E, Castillo L, De la Maza L. Hipoglucemia por síndrome de hiperinsulinismo-hiperamoniemia: a propósito de un caso diagnosticado en la edad adulta. *Endocrinol Nutr.* 2006;53:612-5.
- Clayton PT, Eaton S, Aynsley-Green A, Edginton M, Hussain K, Krywawych S, et al. Hyperinsulinism in short-chain L-3-hydroxyacyl-coA dehydrogenase deficiency reveals the importance of beta-oxidation in insulin secretion. *J Clin Invest.* 2001;108:457-65.
- Molven A, Matre GE, Duran M, Wanders RJ, Rishaug U, Njostad PR, et al. Familial hyperinsulinemic hypoglycemia caused by a defect in the SCHAD enzyme of mitochondrial fatty acid oxidation. *Diabetes.* 2004;53:221-7.
- Kukuvitis A, Deal C, Arbour L, Polychronakos C. An autosomal dominant form of familial persistent hyperinsulinemic hypoglycaemia of infancy, not linked to the sulfonylurea receptor locus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:1192-4.
- Cuesta-Muñoz AL, Huopio H, Otonkoski T, Gómez-Zumaquero JM, Nanto-Salonen K, Rahier J, et al. Severe persistent hyperinsulinemic hypoglycemia due to de novo glucokinase mutation. *Diabetes.* 2004; 53:2164-8.
- Stanley CA, Fang J, Kutyma K, Hsu BY, Ming JE, Glaser B, et al. Molecular basis and characterization of the hyperinsulinism / hyperammonemia syndrome: predominance of mutations in exons 11 and 12 of the glutamate dehydrogenase gene. *Diabetes.* 2000;49:667-73.
- Santer R, Kinner M, Passarge M, Supperti-Furga A, Mayatepek E, Meissner T, et al. Novel missense mutations outside the allosteric domain of glutamate dehydrogenase are prevalent in European patients with the congenital hyperinsulinism-hyperammonemia syndrome. *Hum Genet.* 2001;108:66-71.
- Hojlund K, Hansen T, Lajer M, Henriksen JE, Levin K, Lindholm J, et al. A novel syndrome of autosomal-dominant hyperinsulinemic hypoglycaemia linked to a mutation in the human insulin receptor gene. *Diabetes.* 2004;53:1592-8.
- De Lonlay P, Poggi-Travert F, Fournet JC, Sempoux C, Vici CD, Brunelle F, et al. Clinical features of 52 neonates with hyperinsulinism. *N Engl J Med.* 1999;340:1169-75.
- Sempoux C, Guiot Y, Dahan K, Moulin P, Stevens M, Lambert V, et al. The focal form of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: morphological and molecular studies shows structural and functional differences with insulinoma. *Diabetes.* 2003;52:784-94.
- Suchi M, MacMullen CM, Thornton PS, Adzick NS, Ganguly A, Ruchelli ED, et al. Molecular and immunohistochemical analyses of the focal form of congenital hyperinsulinism. *Mod Pathol.* 2006;19:122-9.
- Rahier J, Guiot Y, Sempoux C. Persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy: a heterogeneous syndrome unrelated to nesidioblastosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000;82:F108-F112.
- Fournet JC, Junien C. The genetics of neonatal hyperinsulinism. *Horm Res.* 2003;59 Suppl 1:30-4.
- Dunne MJ, Cosgrove KE, Shepherd RH, Aynsley-Green A, Lindley KJ. Hyperinsulinism in infancy: from basic science to clinical disease. *Physiol Rev.* 2004;84:239-75.
- Cretolle C, Fekete CN, Jan D, Nassogne MC, Saudubray JM, Brunelle F, et al. Partial elective pancreatectomy is curative in focal form of permanent hyperinsulinemic hypoglycaemia in infancy: A report of 45 cases from 1983 to 2000. *J Pediatr Surg.* 2002;37:155-8.
- Giurgea I, Laborde K, Touati G, Bellanne-Chantelot C, Nassogne MC, Sempoux C, et al. Acute insulin responses to calcium and tolbutamide do not differentiate focal from diffuse congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89: 925-9.

29. Ribeiro MJ, De Lonlay, Delzescaux T, Boddaert N, Jaubert F, Bourgeois S, et al. Characterization of hyperinsulinism in infancy assessed with PRT and 18F-fluoro-L-Dopa. *J Nucl Med.* 2005;46:560-6.
30. Hussain K, Seppänen M, Näntö-Salonen K, Adzick NS, Stanley CA, Thornton P, et al. The diagnosis of ectopic focal hiperinsulinism of infancy with [18F]-dopa positron emission tomography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:2839-42.
31. Ardí OT, Hernández-Pampoloni M, Saffer JR, Suchi M, Ruchelli E, Zhuang H, et al. Diagnosis and localization of focal congenital hyperinsulinism by 18-Ffluorodopa PET scan. *JPediatr.* 2007;150:140-5.
32. De León DD, Stanley CA. Mechanisms of disease: advances in diagnosis and treatment of hyperinsulinism in neonatos. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3:57-68.
33. Giurgea I, Bellanné-Chantelo C, Ribeiro M, Hubert L, Sempoux C, Blankenstein O, et al. Molecular mechanisms of neonatal hyperinsulinism. *Horm Res.* 2006;66:289-96.
34. Dekel B, Lubin D, Modan-Moses D, Quinz J, Glaser B, Meyero-vitch J. Compound heterozygosity for the common sulfonylurea receptor mutations can cause mild diazoxide-sensitive hyperinsulinism. *Clin Pediatr.* 2002;41:183-6.
35. Hussain K, Aynsley-Green A, Stanley CA. Medications used in the treatment of hypoglycaemia due to congenital hyperinsulinism of infancy (HI). *Pediatr Endocrinol Rev.* 2004;2 Suppl 1:163-7.
36. Guerrero-Fernández J, González Casado I, Espinoza Colindres L, Gracia Bouthelier R. Hiperinsulismo congénito. Revisión de 22 casos. *An Pediatr (Barc).* 2006;65:22-31.
37. Katz LE, Ferry RJ Jr, Stanley CA, Collett-Solberg PF, Baker L, Cohen P. Supresión of insulin oversecretion by subcutaneous recombinant human insulin-like growth factor I in children with congenital hyperinsulinism due to defective beta cell suffonylurea receptor. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84: 3117-24.
38. Bell JJ, August GP, Blethen S, Baptista J. Neonatal hypoglycaemia in a growth hormone registry : incidence and pathogenesis. *J. Pediatr Endocrinol Metab.* 2004;17:629-35.
39. Stanley CA. Carnitine deficiency disorders in children. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1033:42-51.

Metabolismo fosfocálcico

R. Díaz Naderi^a y L. Suárez Ortega^b

^aJefe de Sección de Endocrinología. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. España.

^bMáster de Endocrinología del Niño y del Adolescente. Hospital Sant Joan de Déu. Universidad de Barcelona. España.

HOMEOSTASIS DEL CALCIO

Durante el período fetal y neonatal, las necesidades minerales para favorecer la rápida deposición de tejido óseo se tienen que equilibrar con el mantenimiento de niveles estables de calcio extracelular. La unidad fetoplacentaria tiene como objetivo principal proporcionar el calcio suficiente para la adecuada mineralización del esqueleto fetal y se superimpone a los procesos regulatorios ya existentes para mantener el calcio extracelular en niveles fisiológicamente apropiados para los tejidos fetales. Además de la función reguladora de hormonas calciotrópicas bien descritas en el periodo postnatal, existen mecanismos regulatorios que controlan los niveles de calcio fetales gracias a la acción calciotrópica de otras hormonas como PTHrP (péptido relacionado a la hormona paratiroidea) tanto por su actividad, que se asemeja a la hormona paratiroidea (PTH), como por su capacidad de regular el transporte transplacental de calcio de forma independiente¹⁻³.

La PTH es secretada por las glándulas paratiroides y regula los niveles de calcio extracelular mediante su acción ósea y renal. Las glándulas paratiroides son capaces de detectar los niveles séricos de calcio y responden con un aumento de la secreción de PTH cuando los niveles de calcio descienden. En el riñón, la PTH estimula la reabsorción tubular de calcio, inhibe la reabsorción renal de fosfato y aumenta la producción de 1,25-dihidroxicolecalciferol (1,25 OHD) en el túbulo proximal. A su vez, la 1,25 OHD estimula la reabsorción de calcio y fosfato en la mucosa intestinal. En el tejido óseo, la PTH aumenta el intercambio mineral por medio de un aumento de la actividad osteoclástica. Como resultado, el calcio sérico se eleva sin aumento concomi-

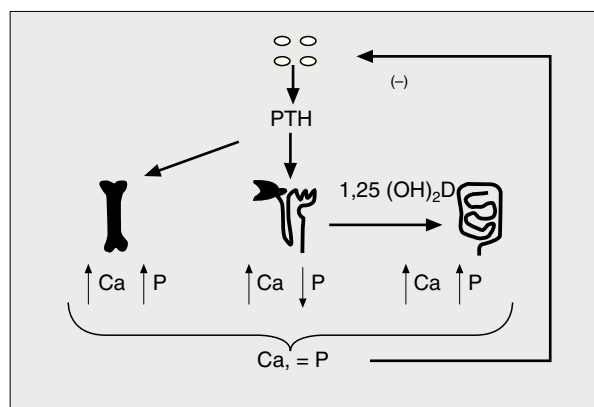


Figura 1. Homeostasis del metabolismo del calcio.

tante de los niveles de fosfato (fig. 1). La acción de la PTH sobre los órganos efectores está mediada por la unión a receptores específicos situados en la membrana de las células diana y por la activación de una vía de transducción que implica a una proteína G acoplada con el sistema de la adenilciclasa.

Una de las características que distingue la regulación hormonal del calcio sérico de otros sistemas de regulación endocrinos es la capacidad de los tejidos para percibir y responder a los cambios en la concentración de calcio extracelular⁴. Este proceso es mediado por el sensor de calcio (CaR), que fue identificado, aislado y clonado en 1993 por Brown et al de las células paratiroides bovinas⁵. El CaR es una proteína miembro de la familia de receptores acoplados a proteínas G (fig. 2). Se ha detectado su expresión en diferentes tejidos que incluyen las glándulas paratiroides, células C tiroideas, epitelio gástrico e intestinal, pulmón, células gliales y neurona-

Correspondencia: Dr. R. Díaz Naderi.

Sección de Endocrinología. Hospital de Sant Joan de Déu.

Passeig Sant Joan de Déu, 2. 08950 Esplugues de Llobregat. Barcelona. España.

Correo electrónico: rdiaz@hsjdbcn.org

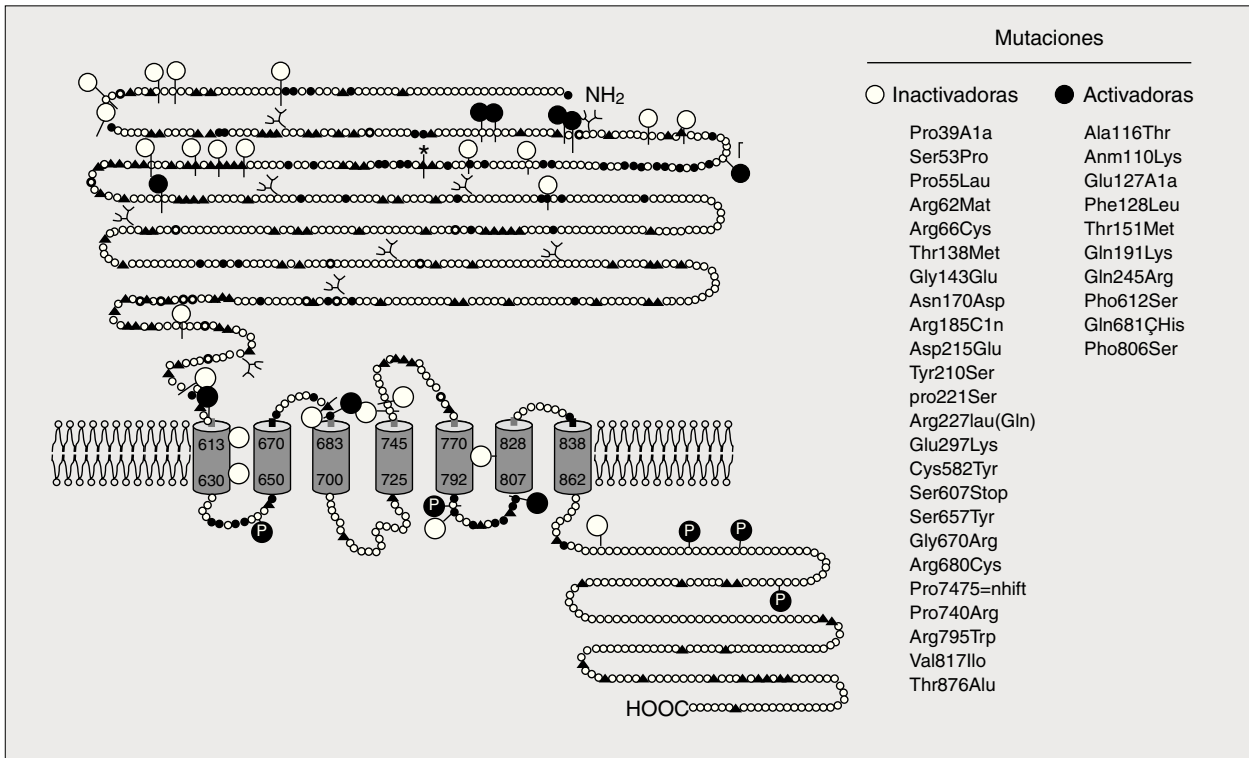


Figura 2. Receptor-sensor del calcio (CaR).

les, así como fibroblastos y diversas células del tejido óseo. El CaR es activado por cationes polivalentes con mayor afinidad por el calcio, pero también por iones magnesio, así como una variedad de policationes orgánicas e inorgánicas. En las células paratiroides, el CaR media los efectos inhibitorios de la hipercalcemia sobre la síntesis y secreción de la PTH, mientras que en las células C, el CaR estimula la secreción de calcitonina. El receptor es expresado a lo largo de la nefrona⁴. El túbulo grueso ascendente y el túbulo contorneado distal se encargan de la regulación del calcio y magnesio, aumentando o reduciendo su absorción, cuando los niveles de calcio están bajos o altos, respectivamente. El CaR y los receptores de PTH son expresados en este segmento de la nefrona, lo cual permite una acción antagonista en la reabsorción de calcio. Mientras que el CaR promueve la excreción de calcio cuando sus niveles se encuentran elevados, la PTH promueve su reabsorción en estados de hipocalcemia. En el túbulo colector, el CaR interviene en la reducción de la reabsorción de agua regulada por la vasopresina en presencia de una concentración luminal de calcio elevada⁶. Esto pudiera disminuir el riesgo de formación de cálculos, como mecanismo compensador, cuando la excreción renal de calcio es elevada.

La función fisiológica del CaR es mantener las concentraciones séricas de calcio en un rango estrecho

que es definida por su sensibilidad. Esta función se basa primariamente sobre su efecto regulador en la secreción de PTH y en la excreción renal de calcio. Estudios previos han descrito desórdenes hereditarios de la homeostasis del calcio, que han sido ligados a mutaciones activadoras e inactivadoras de este receptor¹. Las mutaciones inactivadoras del CaR producen síndromes hipercalcémicos (hipercalcemia hipocalciúrica familiar, hiperparatiroidismo neonatal severo), donde los niveles de calcio extracelular se mantienen elevados como consecuencia del cambio en el umbral de sensibilidad del sensor a niveles más bajos. Alternativamente, mutaciones activadoras provocan formas de hipocalcemia parecidas al hipoparatiroidismo (hipocalcemia autonómica dominante), que presentan niveles de calcio extracelular bajos como consecuencia del cambio en el umbral de sensibilidad del sensor a niveles más altos.

REGULACIÓN DURANTE LA GESTACIÓN

Durante la gestación el feto depende completamente del calcio y fosfato materno para su formación esquelética y el crecimiento celular. La unidad feto-placentaria extrae activamente el calcio de la circulación materna³. En la mujer gestante, las concentraciones séricas de calcio disminuyen durante el primer trimestre y permanecen bajas por el descenso de los niveles séricos de al-

búmina y la expansión del volumen extracelular. Las concentraciones de calcio iónico y fosfato permanecen constantes; la PTH se encuentra baja durante el primer trimestre y se incrementa ligeramente hacia la última etapa de la gestación. Por otra parte, los niveles de la PTHrP, derivada de la placenta, la decidua, el cordón umbilical y las glándulas paratiroides fetales empiezan a incrementarse de forma temprana en el primer trimestre y continúa así durante toda la gestación. La PTHrP estimula la síntesis de calcitriol y su incremento acelera de forma sustancial la cantidad de calcio absorbido por el intestino materno (fuente primaria de calcio que requiere el feto). La excreción de calcio urinario también se incrementa en respuesta a la exagerada absorción de calcio ingerido. El ritmo de reabsorción ósea determinada por el incremento de la excreción urinaria de marcadores bioquímicos (piridolina, deoxipiridolina) está incrementada en el primer trimestre y continúa ascendiendo; de forma antagónica, los marcadores de la deposición ósea, por actividad osteoblástica (niveles de alcalina fosfatasa), declinan durante el primer trimestre y aumentan durante el tercero. Durante las 40 semanas de gestación, la densidad mineral ósea corporal maternal no cambia. El incremento de la disponibilidad de calcio como resultado de estos procesos responde a las demandas de calcio fetales para su formación y mineralización ósea.

Regulación fetal

El esqueleto fetal atiende dos funciones: de forma metabólica es una importante fuente de calcio y proporciona un marco protector de los tejidos fetales. Durante la gestación normal, el feto recibe calcio por transporte activo placentario. El 80% del contenido total de calcio corporal es adquirido durante el tercer trimestre cuando el feto diariamente añade 200 g de calcio a su esqueleto. El transporte transplacentario de calcio se caracteriza por seguir una dirección (materno-fetal), ya que el flujo fetal-materno es menor que el 1%³. Desde antes de las 15 semanas de gestación, las concentraciones totales de calcio sérico y, particularmente, de calcio iónico, se mantienen elevadas en relación a la circulación materna. Esa relativa elevación se mantiene independientemente de los niveles maternos ya que no se observa, a pesar de que la madre presente una hipocalcemia severa debido a restricción en la dieta, deficiencia de vitamina D o paratiroidectomía. En parte, la hipercalcemia fetal es mantenida por transporte activo materno-fetal a través del sincitiotrofoblasto placentario donde la PTHrP, producida por las glándulas paratiroides fetales, placenta, amnios, corion y cordón umbilical mantiene el gradiente de concentración. Aunque la secuencia proteica de la región aminoterminal de la PTHrP tiene homología con la misma región de PTH y activa los receptores de PTH, es la región media la

que ejerce este efecto directamente en el tejido placentario, por mecanismos aún desconocidos⁷. Los niveles de PTHrP fetal se mantienen elevados durante toda la gestación y se han detectado en el cordón tan altos como los hallados simultáneamente en la madre en el momento de llegar a término. Aunque la capacidad sintetizadora de PTH por las glándulas paratiroides se incrementa con la gestación, los niveles elevados de calcio extracelular inhiben su secreción y los niveles de esta hormona se mantienen reducidos durante toda la gestación. Sin embargo, su función reguladora es importante ya que en modelos murinos que no desarrollan glándulas paratiroides los niveles de calcio sérico fetal son mucho más bajos⁸. Es posible que esta función reguladora esté mediada por el CaR dado que estudios de experimentación con fetos de ratones en los cuales el CaR ha sido eliminado, las concentraciones séricas de calcio se encuentran elevadas⁹. Los niveles de fosfato fetales son más altos que los niveles maternos, esto sugiere que éste puede ser activamente transportado a través de la placenta. En resumen, la evidencia sugiere que las glándulas paratiroides fetales son capaces de sintetizar PTH y participan en la regulación fosfocálcica fetal pero los niveles de calcio levemente elevados son mayoritariamente determinados por la función de PTHrP en el transporte placentario de calcio. En consecuencia, los niveles de PTH séricos se han encontrado bajos al final de la gestación al tiempo que los niveles fetales de calcio se encuentran altos.

Regulación neonatal

Los niveles de calcio en el cordón umbilical se correlacionan con la edad gestacional y exceden los valores maternos por 1 a 2 mg/dl, como resultado de la bomba activa de calcio placentaria. Cuando el neonato es rápidamente removido de la infusión materna de calcio, las concentraciones tanto de calcio total como iónico descienden de igual manera en las primeras 6 h después del parto, alcanzando valores incluso por debajo de 8,5 mg/dl a las 24 h de vida (fig. 3). En respuesta a este descenso repentino, los niveles de PTH empiezan a incrementarse el primer día de vida, alcanzando valores pico a las 48 h seguido por el incremento de las concentraciones de calcitriol y un descenso lento de los valores de calcitonina. En las primeras 2 a 4 semanas después del nacimiento, la absorción intestinal de calcio está mediada por medios de transporte pasivos e independientes de la vitamina D¹⁰. Los niveles de vitamina D en el neonato se correlacionan con los niveles maternos y en casos donde la madre ha experimentado una carencia de vitamina D, los depósitos neonatales pueden ser insuficientes para mantener una adecuada absorción de calcio y fosfato a medida que la absorción intestinal empieza a ser vitamina D-dependiente.

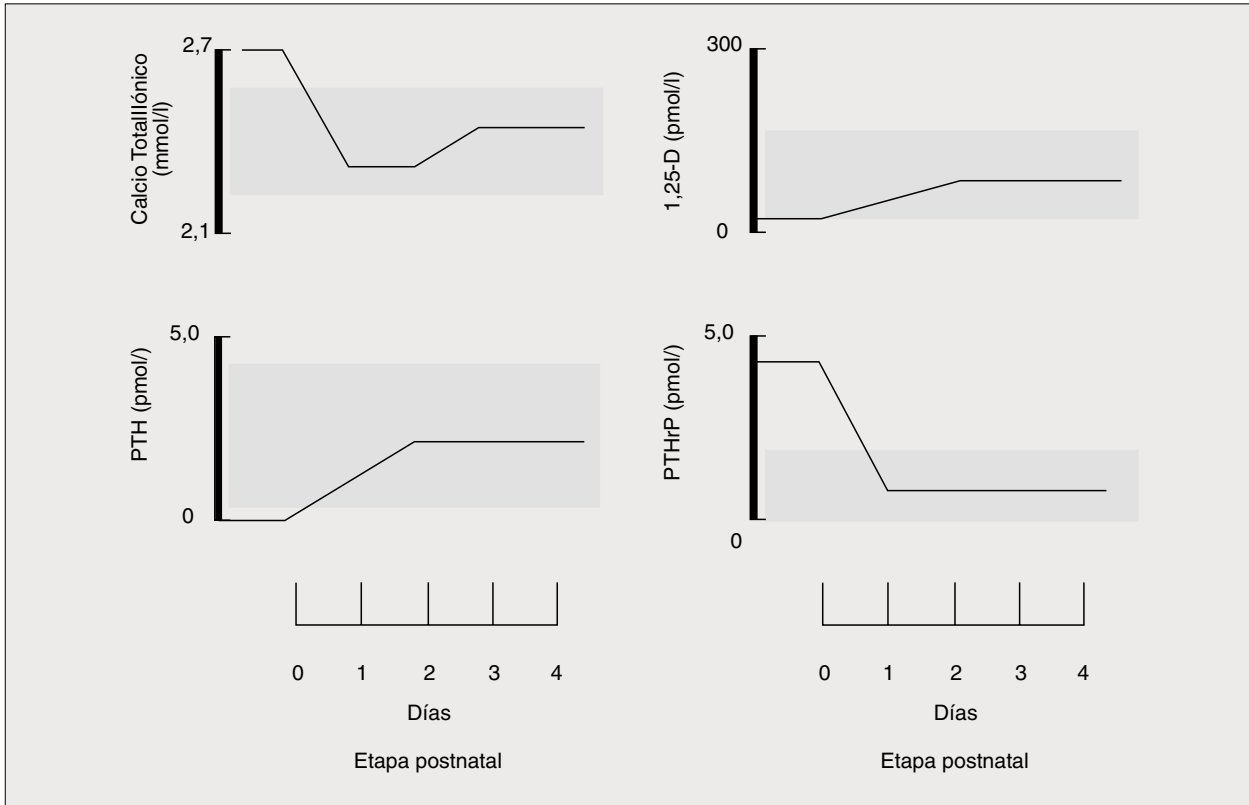


Figura 3. Representación esquemática de los cambios que ocurren en los niveles de calcio y hormonas calcitrópicas durante el período neonatal.

Si existe alguna injuria en alguno de estos mecanismos, se desestabiliza este sistema y así pueden ocurrir alteraciones que afecten al recién nacido. Estos desordenes en la homeostasis del calcio en neonatos y lactantes pueden ser debidos a una lesión en el período prenatal, perinatal o postnatal, que pueden ser de origen genético, nutricional o relacionados con enfermedades intercurrentes (tabla 1). Hipocalcemia es observada más frecuentemente en este período, probablemente causada por etiologías que agravan el período de recuperación de secreción de la PTH durante los primeros días de vida.

Entre las causas genéticas más comunes de hipocalcemia en el período neonatal, defectos asociados a una falta de desarrollo o función de la glándula paratiroidea predominan que causan hipoparatiroidismo. La deficiencia de secreción o resistencia a la acción de la PTH puede ser esporádica o hereditaria, transitoria o permanente. Si la lesión esta asociada con un fallo en la diferenciación de la glándula paratiroidea, el defecto puede ser en una alteración en la migración de las células de la cresta neural cervicales y consecuente mal desarrollo de los tejidos neurales originados de la tercera y cuarta bolsa branquial^{2,3}. De forma característica, el síndrome de DiGeorge, como parte de anomalías velocardiofaciales vinculada al cromosoma 22, está asociado con *facie* típica (hipertelorismo, micrognatia, hipoplasia malar,

baja implantación de las orejas), hipoplasia de las glándulas paratiroides llevando a hipocalcemia, aplasia o hipoplasia del timo con producción defectuosa de Linfocitos T y respuesta inmune celular y anomalías cardíacas. Estos niños desarrollan hipocalcemia transitoria o permanente debido a hipoparatiroidismo, aproximadamente en el 70% de los casos. El síndrome de DiGeorge es usualmente esporádico, pero puede también ser transmitido como rasgo autosómico dominante con penetrancia variable, más frecuente de la madre que del padre. Ocurre con una frecuencia de 1:4.000 a 1:8.000 nacimientos; así, después del síndrome de Down, el síndrome de DiGeorge es la segunda causa más común de cardiopatías congénitas. El diagnóstico puede ser sospechado en un neonato con anomalías congénitas del flujo de salida del corazón, hipocalcemia y concentraciones de PTH inapropiadamente bajas y linfocitos CD4 bajos. Otras causas de hipoparatiroidismo incluyen formas de hipoparatiroidismo congénito autosómico dominante, autosómico recesivo y formas ligadas al cromosoma X. Menos comunes son los defectos en la síntesis o secreción de PTH.

MUTACIONES ACTIVADORAS DE CAR

Con la descripción molecular del sensor de calcio, presentaciones de hipocalcemia e hipercalcemia en el perio-

TABLA 1. Causas de hipocalcemia e hipercalcemia neonatal

Causas de hipocalcemia neonatal
<p>Hipocalcemia neonatal temprana</p> <p><i>Enfermedades maternas</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Diabetes Mellitus Toxemia Hiperparatiroidismo <p><i>Enfermedades neonatales</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Prematuridad, RCIU Asfixia Distrés respiratoria Sepsis Hipomagnesemia Hiperbilirrubinemia Administración de derivados sanguíneos con citrato <p>Hipocalcemia neonatal tardía</p> <ul style="list-style-type: none"> Hipoparatiroidismo Síndrome de DiGeorge <ul style="list-style-type: none"> Síndrome velocardiofacial Autosómico dominante <ul style="list-style-type: none"> Mutaciones del CaR Recesivo ligado al cromosoma X Esporádico Síndrome de Kenny-Caffey Pseudohipoparatiroidismo Ingestión de leche con alto contenido en fosfato Hipomagnesemia Deficiencia de Vitamina D <ul style="list-style-type: none"> Nutricional Deficiencia de actividad de 1^a hidroxilasa Resistencia Insuficiencia renal aguda/crónica
Causas de hipercalcemia neonatal
<p>Enfermedades maternas</p> <ul style="list-style-type: none"> Hipocalcemia <ul style="list-style-type: none"> Hipoparatiroidismo Pseudohipoparatiroidismo Excesiva ingesta de vitamina D <p>Enfermedades neonatales</p> <ul style="list-style-type: none"> Hiperparatiroidismo <ul style="list-style-type: none"> *Familiar <ul style="list-style-type: none"> Hiperparatiroidismo neonatal severo: (HHF-mutación con pérdida de función del CaR) Condrosplasia metafisaria: síndrome Murk-Jansen (mutación con ganancia de función del receptor de PTH) Neonatal, con hipercalciuria autolimitada Excesiva secreción de PTHrP Síndrome de Williams Hipercalcemia idiopática infantil Otras causas: <ul style="list-style-type: none"> Excesiva ingesta de calcio Excesiva ingesta de vitamina D Hipofosfatemia Necrosis grasa subcutánea Hipofosfatemia infantil Deficiencia congénita de lactasa Osteopetrosis posterior a trasplante de médula ósea

do neonatal han podido ser atribuidas a alteraciones de la función de CaR. Las mutaciones activadoras del CaR en las glándulas paratiroides y riñón causan hipocalcemia autosómica dominante¹¹. La presencia de sólo un alelo afectado es suficiente para causar un incremento en la sensibilidad de las células paratiroides hacia los niveles

de calcio extracelular y mantienen el umbral de concentración en un rango bajo. La característica predominante es la presencia de hipocalcemia leve o moderada, aunque se han descrito casos con hipocalcemia severa (4-6 mg/dl). Algunos niños con este desorden experimentan síntomas leves mientras que otros pueden presentar con-

vulsiones (en la primera semana de vida), parestesias, calambres musculares y laringoespasma. Los niveles de PTH permanecen en la parte baja de la normalidad. Estos niveles inapropiadamente bajos son debido a la sensibilidad excesiva de la paratiroides a los niveles de calcio. Lo niños afectados, similar al clásico hipoparatiroidismo, comúnmente exhiben hiperfosfatemia. Los niveles de magnesio se encuentran en la parte baja de la normalidad. Los niveles de 1,25 OHD han sido medidos en pocos casos y suelen estar normales. El diagnóstico se sospecha cuando existe una hiper calciuria desproporcionada en presencia de hipocalcemia y niveles normales-bajos de PTH, reflejando la falla del CaR renal para responder a la reducción de los niveles de calcio sérico con el incremento de la reabsorción tubular o filtración de calcio. Una historia familiar de transmisión dominante de hipoparatiroidismo incrementa la sospecha de que la causa sea una mutación activadora de CaR.

Diferencias en el manejo del calcio renal pueden ayudar a diferenciar la hipocalcemia causada por mutaciones activadoras del CaR del hipoparatiroidismo. Así, en los casos de hipoparatiroidismo primario la presencia de mutaciones activadoras del CaR, particularmente en el túbulo distal, elevan los niveles de calciuria por encima de los que generalmente se presentan en el hipoparatiroidismo. Estos niveles de calciuria producen un riesgo sustancial de nefrolitiasis y nefrocalcinosis. La distinción de hipocalcemia por mutaciones activadoras del CaR del hipoparatiroidismo clásico aislado es clínicamente importante por el daño renal que puede ocurrir en el seguimiento de una corrección agresiva de la hipocalcemia. Una ayuda diagnóstica es la presencia de hipocalcemia en otros miembros de la familia con un patrón estable de herencia autosómica dominante y suele estar acompañada por hipomagnesemia.

El tratamiento debe estar indicado para eliminar los síntomas asociados con hipocalcemia. Las opciones terapéuticas son similares a las usadas en el tratamiento del hipoparatiroidismo primario e incluyen suplementos de calcio y vitamina D. Individuos con hipocalcemia autonómica dominante, usualmente son susceptibles a desarrollar marcada hiper calciuria y complicaciones renales. El calcio debe ser incrementado sólo lo suficiente para erradicar los síntomas de la hipocalcemia y/o mantenerlos en los niveles bajos de la normalidad, para disminuir el riesgo de hiper calciuria¹². El uso de diuréticos tipo tiazidas ha tenido éxito en algunos casos para evitar la hiper calciuria.

Recién nacidos que pueden ser portadores de mutaciones activadoras tienen que ser monitorizados inicialmente, frecuentemente para descartar hipocalcemia ya que su presentación puede ser severa en el período neonatal. Si una mutación ha sido descrita o se sospecha en la familia, la posibilidad de un estudio genético para detectar la presencia de la mutación es recomendable.

MUTACIONES INACTIVADORAS DE CaR

Una causa poco frecuente pero muy severa de hiper calcemia neonatal es debida a mutaciones inactivadoras del CaR en familias portadoras de hiper calcemia hipocalciúrica familiar (HHF)¹³⁻¹⁵. La presencia de mutaciones inactivadoras disminuye la sensibilidad del receptor a calcio extracelular y, consecuentemente, incrementa el umbral de su concentración en un rango más elevado, sugiriendo que el receptor mutado ejerce un efecto dominante en su función celular. Cuando sólo un alelo está afectado, la hiper calcemia es frecuentemente leve. A pesar de la evidencia de hiper calcemia, los síntomas y complicaciones características de otros trastornos hiper calcémicos en neonatos (anorexia, reflujo gastroesofágico y emesis, letargia o irritabilidad, hipotonía o convulsiones) no son comúnmente obtenidos en los individuos afectados. Incluso en familias con HHF con altos niveles séricos de calcio, los individuos afectados son generalmente asintomáticos. El grado de elevación de las concentraciones séricas del calcio en HHF es similar al hallado en pacientes con hiperparatiroidismo primario de leve o moderada intensidad. La hiper calcemia está típicamente presente desde el nacimiento y persiste a lo largo de la vida, una característica que diferencia HHF de formas familiares de hiperparatiroidismo primario, en el cual los miembros de la familia afectada usualmente no desarrollan la hiper calcemia hasta la adolescencia. Los niveles de fosfato generalmente permanecen en niveles bajos dentro del rango de la normalidad. Las concentraciones séricas de magnesio pueden estar en los niveles altos dentro del rango de la normalidad o discretamente elevados. De forma contraria al hiperparatiroidismo primario, existe una correlación positiva entre la calcemia y la magnesemia en HHF; así, la hiper magnesemia puede ser más común en familias con hiper calcemia más severa. Los niveles de 25 OHD y 1,25 OHD en pacientes con HHF están usualmente entre el rango normal, mientras que se encuentran frecuentemente elevados en el hiperparatiroidismo primario¹. Otro rasgo característico de los pacientes con HHF es la excesiva avidez en la reabsorción tubular renal de calcio y magnesio a pesar de la hiper calcemia concomitante, proceso causado por una disminución de la acción calciúrica del receptor inactivado en el túbulo renal. Esta peculiaridad se mantiene posterior a una paratiroidectomía total, indicando que existe un desbalance independiente entre la captación y la conducción del calcio. El diagnóstico de HHF requiere la presencia documentada de hiper calcemia dependiente de PTH en combinación con hiper calciuria relativa que exhiba un patrón de herencia autosómica dominante. El análisis directo de las mutaciones puede ser de utilidad en la diferenciación de HHF e hiperparatiroidismo primario.

La presencia de mutaciones inactivadoras en ambos alelos del CaR causa una forma severa denominada hi-

perparatiroidismo neonatal severo¹⁵, aunque también se han descrito neonatos con presentación clínica similar, que exhiben mutaciones inactivadoras severas de forma heterocigoto. Otro contexto que puede contribuir al desarrollo de hiperparatiroidismo neonatal severo es la exposición del feto a una mutación aislada del CaR del padre con HHF y una madre con niveles de calcio normales. En el caso de una madre sana se expondrían las glándulas paratiroides fetales a la captación de los niveles de calcio como hipocalcemia relativa debido a la presencia de una mutación del CaR de HHF expresada en estas glándulas. La estimulación exagerada de las paratiroides fetales causa grados adicionales de hiperparatiroidismo fetal/neonatal secundario a la imposición anormal en los niveles de calcio ya presentes en las paratiroides como resultado de la mutación de HHF hereditaria. En el período postnatal, el hiperparatiroidismo secundario se resolvería gradualmente en un período de varios meses, retornando a características bioquímicas y clínicas de HHF. Está claro que la mayoría de los niños nacidos con HHF de madres normales no ha tenido complicaciones debidas a su hipercalcemia.

Los síntomas frecuentes de presentación incluyen constipación, anorexia, fallo de medro, hipotonía y distrés respiratorio¹⁶. Asociado a estas características clínicas podemos encontrar deformidad de la pared costal, *fascie* dismórfica, craneotabas, fistula rectovaginal. En estudios radiológicos del esqueleto de niños afectados es frecuente observar reducción de la mineralización ósea acompañada de fracturas de huesos largos y costillas, ensanchamiento de las metáfisis, erosiones subperiósticas y, ocasionalmente, raquitismo. En el estudio histológico óseo se evidencia una típica osteítis fibrosa quística, en los casos severos. Así mismo, en las glándulas paratiroides se describe principalmente una hiperplasia celular. En contraste con HHF, los niveles de PTH séricos son usualmente elevados, la hipercalcemia es severa (>14 mg/dl), y niveles tan altos como 30,8 mg/dl han sido registrados. A pesar de esta marcada hipercalcemia, algunos casos han presentado hipocalciuria relativa, en ausencia de historia familiar de HHF. Las concentraciones de magnesio han estado en algunas ocasiones elevadas sobre el rango de la normalidad.

Los casos de hiperparatiroidismo neonatal severo pueden presentar un resultado fatal si falla la prontitud y la agresividad del tratamiento médico y quirúrgico combinado. En casos sintomáticos, el manejo inicial incluye hidratación, uso de inhibidores de la reabsorción ósea y soporte respiratorio. Si la condición del neonato es muy grave o presenta deterioro durante la terapia médica, la paratiroidectomía total es generalmente recomendada en el primer mes de vida, siendo importante el seguimiento del hiperparatiroidismo postquirúrgico.

Cambios fisiológicos en el metabolismo fosfocálcico durante el período fetal al neonatal son susceptibles a

alteraciones ambientales y genéticas que pueden causar estados de hipocalcemia o hipercalcemia transitoria o permanente. En adición a causas genéticas que afectan el desarrollo de las glándulas paratiroides, existen alteraciones en moléculas involucradas en la regulación de la función paratifoidea, como el receptor-sensor del calcio, que están asociadas a condiciones donde tanto la hipercalcemia (mutaciones inactivadoras) como la hipocalcemia (mutaciones activadoras) pueden detectarse en el período neonatal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Díaz R, Brown E. Familial hypocalciuric hypercalcemia and the other disorders due to calcium-sensing receptor mutations. En: DeGroot L, Jameson L. editores. Textbook in Endocrinology. 5th edition. Vol 2. Philadelphia: WB Saunders Company; 2006. p.1595-609.
2. Root A, Diamond F. Calcium Metabolism. Normal Homeostasis. En: Sperling editor. Pediatric Endocrinology. Philadelphia: Saunders; 2002. p. 65-95.
3. Kovacs CS, Kronenberg HM. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactación. *Endocr Rev.* 1997;18:832-72.
4. Brown EM, MacLeod RJ. Extracellular calcium sensing and extracellular calcium signaling. *Physiol Rev.* 2001;81:239-97.
5. Brown EM, Gamba G, Riccardi D, et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca(2+)-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature.* 1993;366:575-80.
6. Sands JM, Flores FX, Kato A, et al. Vasopressin-elicited water and urea permeabilities are altered in IMCD in hypercalcemic rats. *Am J Physiol.* 1998;274:F978-85.
7. Kovacs CS, Manley NR, Moseley JM, et al. Fetal parathyroids are not required to maintain placental calcium transport. *J Clin Invest.* 2001;107:1007-15.
8. Kovacs CS, Chafe LL, Fudge NJ, et al. PTH regulates fetal blood calcium and skeletal mineralization independently of PTHrP. *Endocrinology.* 2001;142:4983-93.
9. Kovacs CS, Ho-Pao CL, Hunzelman JL, et al. Regulation of murine fetal-placental calcium metabolism by the calcium-sensing receptor. *J Clin Invest.* 1998;101:2812-20.
10. Pereira GR, Zucker AH. Nutritional deficiencies in the neonate. *Clin Perinatol.* 1986;13:175-89.
11. Pearce SH, Williamson C, Kifor O, et al. A familial syndrome of hypocalcemia with hypercalciuria due to mutations in the calcium-sensing receptor. *N Engl J Med.* 1996;335:1115-22.
12. Lienhardt A, Bai M, Lagarde JP, et al. Activating mutations of the calcium-sensing receptor: management of hypocalcemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:5313-23.
13. Law WM Jr, Heath H 3rd. Familial benign hypercalcemia (hypocalciuric hypercalcemia). Clinical and pathogenetic studies in 21 families. *Ann Int Med.* 1985;105:511-9.
14. Marx S, Spiegel A, Brown E, et al. Divalent cation metabolism. Familial hypocalciuric hypercalcemia versus typical primary hyperparathyroidism. *Am J Med.* 1978;65:235-42.
15. Pollak MR, Brown EM, Chou YH, et al. Mutations in the human Ca(2+)-sensing receptor gene cause familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. *Cell.* 1993;75:1297-303.
16. Waller S, Kurzwinski T, Spitz L, et al. Neonatal severe hyperparathyroidism: genotype/phenotype correlation and the use of pamidronate as rescue therapy. *Eur J Pediatr.* 2004;163:589-94