

# HIPOCALCEMIA E CRISES NEONATAIS

## Um caso raro de hipoparatiroidismo congênito

*Cristiane Rocha<sup>1</sup>, Nelson Gonfinetti<sup>2</sup>, Loraine Pelluci<sup>3</sup>, Maria Sheila Guimarães Rocha<sup>4</sup>*

**RESUMO** - Descrevemos o caso de uma criança do sexo masculino, com 2 meses de idade, com tremor e hipertonia desde 15º dia de vida transferido para o nosso Serviço em que foi diagnosticado como tendo crises epiléticas. A investigação constatou hipocalcemia (4 mg/dL) e hipomagnesemia (1,6 mg/dL) e a correção intravenosa foi iniciada. Em todas as tentativas de suspensão da medicação intravenosa havia recidiva das crises. O diagnóstico de hipoparatiroidismo foi aventado e confirmado por investigação complementar. O exame neurológico mostrava uma criança irritada e em opistótono. A tomografia e a ressonância de encéfalo foram normais, mas o EEG evidenciou graves anormalidades. O tratamento oral com colecalciferol, cálcio e magnésio foi instituído. O paciente permaneceu internado durante 6 meses com dificuldade de controle das crises e infecções repetidas, vindo a falecer por esse motivo. Discutimos os achados clínicos, exames complementares, o diagnóstico diferencial e o tratamento instituído.

**PALAVRAS-CHAVE:** epilepsia, hipocalcemia, hipoparatiroidismo.

### **Hypocalcemia and neonatal seizures: a rare case of congenital hypoparathyroidism**

**ABSTRACT** - We report the case of a white male infant, 2 months-old, with tremor and hypertonia since 15<sup>th</sup> day of life transferred to our service and diagnosed as seizures. Investigation showed hypocalcaemia (4 mg/dl) and hypomagnesemia (1.6 mg/dl) and the infant's serum metabolic disturb was corrected by intravenous calcium gluconate and magnesium sulphate, but attempted to "wean" him from intravenous treatment led to a relapse of hypocalcemia. At this time hypoparathyroidism was suspected and the additional investigation confirmed this suspect ion. The neurologic examination revealed an irritable patient with marked extensor hypertonia and opisthotonos. Cranial CT and MRI scans were normal, but the EEG exam showed severe abnormalities. The infant was given the oral calcium gluconate, magnesium chloride and colecalciferol daily to maintain a normal calcium concentration, but the control was very difficult. The patient had an extend hospitalization of 6 months and death was due to repetitive infection. We discuss the clinical findings, imaging, EEG exam, differential diagnosis and treatment of this disorder.

**KEY WORDS:** hypocalcemia, epilepsy, hypoparathyroidism.

As crises epiléticas do período neonatal constituem fenômeno comum nesse período podendo ser decorrentes de diversas etiologias. O distúrbio metabólico é uma das principais causas das convulsões neonatais. A demora na realização do diagnóstico e no início do tratamento é fator decisivo na evolução clínica do recém-nascido. Descrevemos um caso de convulsão neonatal secundária a hipoparatiroidismo congênito, em que o diagnóstico das crises epiléticas ocorreu tardiamente, pois, apesar da hipocalcemia ser um distúrbio relativamente frequente nesse período, é incomum uma evolução clínica resistente ao tratamento convencional<sup>1</sup>. Além disso, faremos breve revisão sobre as crises neonatais

e sobre o distúrbio hormonal encontrado no presente caso.

### **CASO**

Trata-se de uma criança, do sexo masculino, com 40 dias de vida, internada em nosso Serviço com quadro de crise convulsiva tônica generalizada. A mãe da criança relatava que havia procurado diversos serviços médicos desde a segunda semana de vida por causa de "movimentos estranhos" no corpo da criança, mas o diagnóstico não foi feito. Tendo havido piora do quadro clínico nos últimos três dias, procurou o nosso serviço. Nos antecedentes pessoais foram referidos uma gravidez com hipertensão arterial devidamente tratada e tabagismo materno. A criança nasceu de parto cesáreo, a termo, com Apgar de oito no

Serviço de Neurologia Clínica do Hospital Santa Marcelina (HSM), São Paulo SP, Brasil:<sup>1</sup>Neuropediatra, HSM; <sup>2</sup>Chefe do Serviço de Endocrinologia do HSM; <sup>3</sup>Endocrinologista do HSM; <sup>4</sup>Chefe do Serviço de Neurologia Clínica do HSM.

Recebido 27 Março 2001, recebido na forma final 21 Setembro 2001. Aceito 1 Outubro 2001.

*Dra. Cristiane Rocha - R. Nicolau Souza Queiroz 406/114 - 04105-001 São Paulo SP - Brasil. Fax 11 5084 7657 - E-mail: cri.rocha@bol.com.br*

Tabela 1. Resultado de exames.

Exame	Resultados
LCR	L-5, P-32, G-51, Cl-649
Sorologias + HIV	Negativas
T3, T4, TSH	Normal
Fósforo	5,3 (2,5 - 4,9)
USG abdome	Normal
USG região cervical	Normal
PTH	< 2,8 (16 - 62 pg/ml)
Calciúria	4mg (60 - 180 mg/volume)
RM crânio	Normal
RM tórax	Normal
RM região cervical	Normal

LCR, líquido cefalorraqueano; L, número de leucócitos/mm<sup>3</sup>; P, proteínas totais (mg/dL); G, glicose (mg/dL); Cl, cloretos (mg/dL); USG, ultrassonografia; PTH, hormônio paratireoideano; RM, ressonância magnética.

primeiro minuto e nove no quinto minuto, com peso de 3000 g e sem outras intercorrências clínicas. Outros antecedentes familiares não apresentavam dados dignos de nota.

No exame físico à internação, a criança apresentava crise tônica generalizada, achava-se afebril, com boa perfusão e sem sinais de infecção. O exame neurológico mostrava uma criança irritada ao manuseio, que não seguia foco de luz, tinha hipertonia generalizada, tendência a opistótono, reflexos osteotendíneos exaltados globalmente e hipotonia cervical. Não havia qualquer sinal de dismorfismo que sugerisse uma síndrome genética. Foi administrada uma dose endovenosa de Diazepam® (0,3 mg/kg) e a crise cessou. Os exames laboratoriais realiza-

dos mostraram hipocalcemia (4 mg/dL) e hipomagnesemia (1,6 mg/dL), sendo iniciada imediatamente a correção por via endovenosa de cálcio e magnésio.

Devido à resistência ao tratamento clínico convencional de reposição dos íons cálcio e magnésio, a investigação laboratorial dessa criança foi ampliada, e após dosagens seriadas bioquímicas de cálcio, magnésio, PTH, calciúria e outros (Tabela 1) foi diagnosticado hipoparatiroidismo congênito, baseado na dosagem de hormônio paratireoideano persistentemente baixa (< 2,8 pg/mL). Foram realizados ultrassom de abdome e região cervical, tomografia de crânio, ressonância magnética de crânio, tórax e região cervical tendo sido todos normais. Apesar de ter sido normal o resultado dos exames de ultrassom e ressonância magnética da região cervical, não se pode afirmar que havia hipoplasia ou agenesia das paratireóides, porque nessa faixa etária é difícil sua visualização.

Observamos considerável dificuldade para controlar clinicamente as crises convulsivas. Sempre que o nível sérico do cálcio alcançava em torno de 9 a 10 mg/dL e magnésio acima de 1,9 mg/dL a correção venosa era mantida por aproximadamente 5 dias para se ter certeza de que o paciente estava estabilizado. Após esse período, iniciava-se a redução lenta da dose endovenosa de cálcio e magnésio, complementada por dose via oral dos mesmos elementos além do colecalciferol, porém, sempre havia a recrudescência das crises. Os exames eletroencefalográficos realizados no início do quadro e durante toda internação da criança mostravam espícula-onda lenta difusa com supressão da atividade de base, padrão esse que não se modificou durante esse período (Figs 1 e 2).

Assim que realizado o diagnóstico, iniciou-se colecalciferol na dose diária de 10 UI. O leite materno foi mantido, por via oral ou por sonda nasogástrica, sempre que as condições clínicas da criança permitiam manter a dieta, foi associado o uso diário por via oral de 1 g de carbonato de cálcio (400 mg de cálcio elementar) e cloreto de mag-

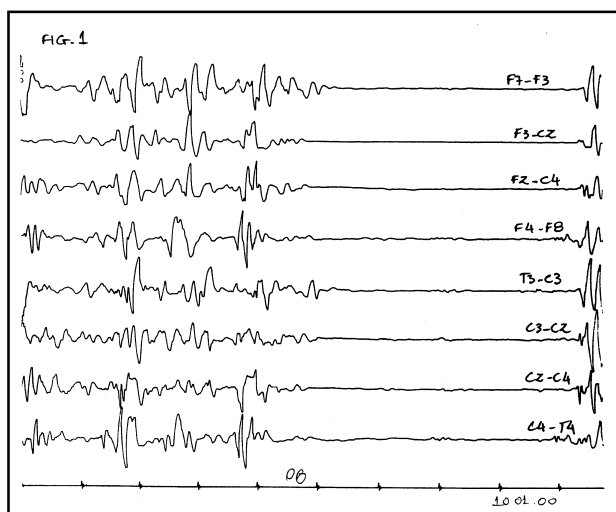


Fig 1. EEG: espícula-onda lenta difusa com supressão da atividade de base antes do tratamento.

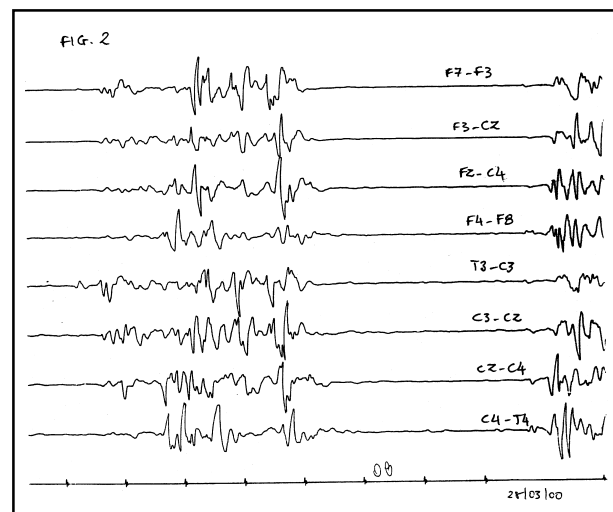


Fig 2. EEG: espícula-onda lenta com supressão da atividade de base durante tratamento.

Tabela 2. Síndromes Genéticas que cursam com hipocalcemia resistente e alteração do PTH<sup>3</sup>.

Síndromes	Quadro clínico
<b>Osteodistrofia Hereditária de Albright</b> (Pseudohipoparatiroidismo)	DM, baixa estatura, epilepsia, calcificação dos gânglios da base, PTH ↑
<b>Sequência de Di George</b> (Hipoparatiroidismo + Malformações)	Defeitos de: timo, tireóide, paratiroides, grandes vasos da base
<b>Sequência do Nevo Sebáceo Linear</b>	Hiperkeratose facial, epilepsia, DM e raquitismo resistente a vitamina D
<b>Síndrome de Shprintzen</b>	DM, baixa estatura, malformação cardíaca, fenda palatina
<b>Hipoparatiroidismo congênito</b>	1- Isolado = hipocalcemia, PTH ↓ ↓ 2- Familiar = recessivo ou dominante, necessita história familiar 3- Auto-imune = associado com endocrinopatias

DM, deficiência mental; PTH, hormônio paratireoideano.

nésio na dose de 8 ml/dia (240 mg/dia do íon magnésio). O ácido valpróico foi mantido na dose de 60 mg/kg/dia como droga antiepiléptica por ser esta a medicação que melhor permitiu o controle das crises. Observamos melhora discreta do quadro neurológico, mas com persistência da dificuldade de controle clínico das crises, pela dificuldade de controle da hipocalcemia. Por várias vezes, durante o tempo de internação, o quadro convulsivo evoluiu para estado de mal epilético, o que provocou a internação prolongada da criança na Unidade de Terapia Intensiva.

O exame neurológico evidenciava melhora discreta da hipertonia, sempre que havia estabilização do cálcio sérico, contudo o restante do exame mantinha-se inalterado, o que nos sugeria o desenrolar de uma encefalopatia grave. A criança evoluiu com vários episódios de pneumonia, sepsis e estado de mal epilético. O óbito ocorreu aos 6 meses de idade, sem que a criança jamais tenha recebido alta hospitalar. A família não autorizou realização de necropsia no paciente.

## DISCUSSÃO

As crises convulsivas neonatais são eventos relativamente comuns na rotina do médico da urgência pediátrica e do berçário. Isso se deve ao fato de que diversas condições patológicas do período neonatal podem desencadear tais crises, sendo em primeiro lugar a encefalopatia hipóxico-isquêmica, seguida da hemorragia intracraniana e os distúrbios metabólicos. Dentre estes, a hipocalcemia encontra-se frequentemente associada às convulsões neonatais<sup>1,2</sup>. A hipocalcemia neonatal costuma cursar em dois picos diferentes de idade, sendo o primeiro pico por volta do segundo ou terceiro dia de vida, ocorrendo em geral em recém-nascidos filhos de mães diabéticas, pequenos para a idade gestacional, ou aqueles que sofreram anóxia perinatal ou ainda sepsis neonatal. O segundo pico pode ocorrer mais tardia-

mente, entre a segunda e a quarta semana de vida, em geral, associado a bebês que estão com dieta inadequada ou decorrente de causas mais raras de hipocalcemia. Habitualmente, estas crises convulsivas costumam cursar com fenômenos focais, tanto do ponto de vista clínico como eletroencefalográfico<sup>3</sup>.

No caso do paciente descrito, considerando a história clínica obtida com a mãe, o quadro se iniciou tardiamente e evoluiu com fenômenos focais. Possivelmente a demora em diagnosticar o distúrbio metabólico subjacente e em iniciar o tratamento adequado permitiu que o quadro convulsivo focal evoluísse para a generalização das crises e o estado de mal epilético posteriormente observado.

O diagnóstico diferencial de hipocalcemia refratária ao tratamento de reposição nos leva a considerar síndromes raras (Tabela 2)<sup>4</sup>. As crises neonatais são muitas vezes de difícil diagnóstico clínico devido principalmente ao fato de que podem se manifestar de forma sutil, como desvio conjugado tônico dos olhos, movimentos mastigatórios, de sucção, movimentos dos membros inferiores de pedalar, episódios de apnéia, não se apresentando como nas crianças maiores<sup>3,5</sup>. Habitualmente, tais crises não são facilmente detectadas pelo exame comum de eletroencefalograma, talvez por serem, em sua maioria, segundo Mizhari e Kellaway, um fenômeno de liberação proveniente do tronco encefálico, diferindo daquelas de origem cortical<sup>1,5,8</sup>. Além disso, segundo Volpe, as descargas elétricas geradas no cérebro do recém-nascido, particularmente no hipocampo, podem não ter propagação suficiente que permita ser registrada pelo eletrodo de superfície. A insuficiência na mielinização dos sistemas eferentes cerebrais e o desenvolvimento incompleto dos

axônios, dos dendritos e das conexões sinápticas no cérebro do recém-nascido também contribuem para essa condição<sup>6,7</sup>.

O prognóstico das crises neonatais, segundo Aicardi, não é muito promissor. O autor considera que a idade gestacional do paciente é fator muito importante na determinação do prognóstico. Assim, quanto mais prematuro for o recém-nascido, pior será o prognóstico neurológico<sup>8</sup>. As sequelas neurológicas podem ocorrer em 25 a 35% dos casos e a mortalidade, nessa situação, gira em torno de 16 a 35%<sup>2</sup>. O risco de seqüela neurológica também pode ser previsto considerando as alterações apresentadas no eletrencefalograma<sup>5</sup>.

No caso relatado, o paciente apresentou, na maioria das vezes, crises tônicas versivas e algumas crises tônicas focais secundárias a hipocalcemia recorrente e grave. É possível que um dano cerebral, derivado da persistência desse quadro de instabilidade metabólica constante durante o longo período de internação, apesar da correção necessária, tenha contribuído para o desencadeamento das diversas situações de estado de mal epiléptico apresentado pelo paciente. Tal condição é sugerida no primeiro eletrencefalograma, que desde o início apresentava depressão da atividade de base e surto-supressão, sem que tenha se modificado durante toda a evolução do quadro clínico do paciente, como pode ser visualizado nas duas amostras de eletrencefalogramas realizadas no início do quadro e aos 3 meses de idade (Figs 1 e 2).

O hipoparatiroidismo congênito é doença rara, ainda sem incidência definida na população, conforme a literatura científica pesquisada. Foi descrita em cromossomopatias, em recém-nascidos filhos de mães diabéticas ou de mães que ingeriram álcool na gravidez e ainda associada à síndrome de Zellweger<sup>9</sup>. O hipoparatiroidismo congênito cursa com quadro de hipocalcemia e tetania persistente e gra-

ve, como descrito em nosso paciente. O tratamento deve ser constituído de ergocalciferol (vitamina D2), ou colecalciferol (vitamina D3) ou ainda calcitriol (1,25 di-hidroxitaminaD3), tomando-se o cuidado para evitar a hipercalcúria. Além disso, recomenda-se dieta rica em cálcio, pobre em fosfato e suplementada com lactato ou carbonato de cálcio na dose de 300 a 1200mg de cálcio elementar por dia. Em geral, o prognóstico não é favorável quando ocorre a aplasia ou hipoplasia tímica e o óbito ocorre em idade precoce devido a complicações associadas à dificuldade em ganhar peso, à hipocalcemia resistente e às infecções recorrentes<sup>9</sup>.

Em conclusão, o hipoparatiroidismo congênito é uma doença endócrina rara e a sua associação com uma grave encefalopatia epiléptica é um fenômeno ainda pouco conhecido. Apesar de não ter sido possível o estudo citogenético do paciente para descartar uma cromossomopatia, acreditamos que esse seja o primeiro caso descrito em nosso meio onde observamos a associação dessas duas entidades.

## REFERÊNCIAS

1. Volpe J. Neurology of newborn. 3. Ed. Philadelphia: Saunders, 1995: 172-210.
2. Seth DP. Hypocalcemic seizures in neonates. *Am J Emerg Med* 1997;15:638-641.
3. Gotlin RW, Kappy MS, Slover RH, Zeitler PS. Endocrine disorders in current pediatric diagnosis and treatment. In Hay WW, Hayward AR, Levin MJ. *Current pediatric diagnosis and treatment*. 14. Ed. Connecticut: Appleton Lange, 1999:812-850.
4. Jones KL. Padrões reconhecíveis de malformações congênitas Smith. 5. Ed. São Paulo: Manole, 1999: 616.
5. Aicardi J, Arzimanoglou A. Treatment of the childhood epilepsy syndromes. In Shorvon S, Dreifus F, Fish D, Thomas D. *The treatment of epilepsy*. Oxford: Blackwell, 1996:199-214.
6. Shewmon A. Dissociation between cortical discharges and ictal movements in neonatal seizures. *Ann Neurol* 1983;3:368.
7. Rose AL, Lombroso CT. A study of clinical pathological and eletroencephalographic features in 137 full-term babies with a long-term follow-up. *Pediatrics* 1970;45:404-425.
8. Aicardi J. *Epilepsy in children*, 2. Ed.: N. York: Raven Press, 1994: 555.
9. Alon U, Chan JC. Hypocalcemia from deficiency of and resistance to parathyroid hormone. *Adv Pediatr* 1985;32:439/468.