

Convulsões Neonatais por Hipocalcemia Devida a Défice Materno de Vitamina D

Neonatal Hypocalcaemic Seizures Secondary to Maternal Vitamin D Deficiency

Marta Machado¹, Filipa Rodrigues¹, Daniela Pio¹, Adelaide Bicho¹, Alice Mirante²

1. Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar do Baixo Vouga, Aveiro, Portugal

2. Serviço de Pediatria, Hospital Pediátrico Carmona da Mota, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Acta Pediatr Port 2015;46:397-00

Resumo

Perante um recém-nascido com convulsões, torna-se fundamental determinar a etiologia e instituir o tratamento adequado, para minimizar sequelas a longo prazo. Apresenta-se o caso clínico de um recém-nascido de termo com nove dias de vida, com convulsões e sem febre ou outros sintomas. Do estudo efetuado salientou-se hipocalcemia, hormona paratiroideia normal e vitamina D diminuída. Realizou gluconato de cálcio endovenoso com resolução do quadro. O estudo da puérpera evidenciou aumento da hormona paratiroideia, diminuição da vitamina D e normocalcemia. A deficiência de vitamina D materna como causa de hipocalcemia neonatal é uma situação cada vez mais prevalente. Com este caso os autores pretenderam rever a apresentação clínica da hipocalcemia sintomática e a orientação terapêutica mais adequada.

Palavras-chave: Convulsões; Deficiência de Vitamina D; Hipocalcemia; Vitamina D/fisiologia; Recém-Nascido

Abstract

Since neonatal seizures can cause long-term neurodisability, it is important to determine their aetiology in order to establish an appropriate therapy. We report a case of a nine-day-old term male infant with seizures and no other associated symptoms. Investigation revealed hypocalcaemia, normal parathyroid hormone level and low vitamin D level. The seizures ceased a few hours after intravenous calcium gluconate. Further investigation revealed elevated parathyroid hormone level, low vitamin D level and normal calcaemia in the mother. Neonatal hypocalcaemia due to maternal vitamin D deficiency is increasing worldwide. The authors review the clinical presentation of symptomatic hypocalcaemia and the most appropriate therapeutic approach.

Keywords: Seizures; Vitamin D Deficiency; Hypocalcaemia; Vitamin D/physiology; Infant, Newborn

Introdução

As convulsões no período neonatal têm uma incidência de um a três casos por 1000 recém-nascidos (RN) de termo.^{1,2} Comparativamente com a criança, o cérebro do RN é mais suscetível à ocorrência de convulsões, devido ao predomínio de neurotransmissores excitatórios e imaturidade dos sistemas inibitórios.^{1,2} Em termos semiológicos, a convulsão pode ser classificada em subtil, tónica, clónica ou mioclónica.^{1,3} As convulsões

subtis são as mais frequentes, muitas vezes sem tradução eletroencefalográfica, o que dificulta o diagnóstico diferencial com outros fenómenos paroxísticos.³

As principais etiologias são a encefalopatia hipóxico-isquémica, hemorragia intracraniana, enfarte cerebral perinatal e infeção do sistema nervoso central.^{1,3} No entanto, outras causas devem ser consideradas, nomeadamente as alterações metabólicas, como a hipoglicemia e a hipocalcemia.

Múltiplos fatores podem estar na origem da hipocalcemia. Dependendo do momento em que se instala, a hipocalcemia pode ser classificada em neonatal precoce (primeiras 72 horas de vida) ou tardia. A primeira é mais frequente, sobretudo em prematuros.^{1,4}

Independentemente da causa, a maioria dos RN com hipocalcemia é assintomática. No entanto, alguns podem apresentar convulsões, apneias ou dificuldades alimentares pela irritabilidade neuromuscular.^{4,5} Nestes casos, torna-se fundamental identificar o desequilíbrio de forma atempada, para poder instituir o tratamento adequado e minimizar as sequelas a longo prazo.

Caso Clínico

RN do sexo masculino, caucasiano, fruto de gestação vigiada, sem complicações, durante a qual a grávida cumpriu, diariamente, suplemento de ferro oral, terapêutica inalada com brometo de ipatrópio, salmeterol e fluticasona e aplicação tópica de protetor solar com

fator de proteção 50 na face até ao término da gravidez. Às 37 semanas de idade gestacional (IG), num mês de inverno, foi realizada cesariana por patologia materna (linfangiomatose pulmonar), sem intercorrências, com boa adaptação à vida extrauterina e somatometria adequada à IG.

Ao nono dia de vida, o RN foi observado no serviço de urgência por quadro caracterizado por episódios de bradipneia, cianose facial, movimentos mastigatórios, tremores do hemitorço direito e hiperextensão do membro superior direito com 24 horas de evolução, que não cediam com contenção. Foram registados cerca de dez episódios, com a duração de alguns segundos, e que ocorriam durante o sono e vigília. Não foi detetada febre, dificuldades alimentares, vômitos, diarreia ou outra sintomatologia associada. O RN tinha um bom aumento ponderal sob aleitamento misto (aporte diário de 74 mL/kg de leite para lactentes, 96 UI de vitamina D por dia). Na observação apresentava bom estado geral, sem letargia, hipotonia ou outras alterações de relevo. Realizou estudo analítico, incluindo hemograma e leucograma sem alterações; glicemia, função renal e ionograma normais; proteína C reativa negativa; cálcio ionizado (iCa) 0,71 mmol/L (valores de referência 1,10-1,36 mmol/L); magnésio (Mg) 0,84 mmol/L (valores de referência 0,75-1,15 mmol/L); fósforo (P) 3,2 mmol/L (valores de referência 1,6-2,5 mmol/L). Assumido o diagnóstico de convulsões por hipocalcemia neonatal tardia, foi instituída terapêutica com gluconato de cálcio a 10%, por via endovenosa (dose de impregnação e manutenção), tendo as convulsões cessado em apenas algumas horas.

Durante o internamento em unidade de cuidados intermédios neonatais foi realizada radiografia de tórax (timo presente), doseamento de hormona paratiroideia (PTH) 29 pg/mL (valores de referência 14-72 pg/mL) e de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) 10,4 nmol/L (valores de referência 30-50 nmol/L). O estudo realizado na mãe evidenciou PTH 87 pg/mL (valores de referência 14-72 pg/mL) e 25(OH)D 10,3 nmol/L (valores de referência 30-50 nmol/L).

O RN fez controlo seriado de iCa com aumento gradual até valores normais. Teve alta ao 23º dia de vida, assintomático, sob terapêutica diária com carbonato de cálcio (50 mg/kg/dia) e calcitriol (0,25 µg/dia) orais. Manteve-se sempre assintomático e com valores normais de iCa, PTH, 25(OH)D, Mg e P. Suspendeu o carbonato de cálcio aos dois meses e o calcitriol aos três meses, passando a fazer colecalciferol (666 UI/dia).

Discussão

Comparativamente com as convulsões que ocorrem em crianças mais velhas, as convulsões no período neonatal caracterizam-se, habitualmente, por manifestações clínicas menos exuberantes. A incompleta mielinização dos sistemas neuronais eferentes no RN impede a propagação da convulsão a partir de um ou mais focos,^{1,2} razão pela qual são raras as convulsões tónico-clónicas generalizadas neste período da vida.

Na abordagem de um RN com convulsões, paralelamente à sua estabilização, é prioritário identificar causas metabólicas corrigíveis, de forma a limitar a extensão da lesão cerebral e evitar danos irreversíveis.² Com a realização de uma gasimetria, rapidamente se detetam alterações metabólicas e iónicas, como hipoglicemia, hiponatremia ou hipocalcemia, entre outras, suscetíveis de provocar convulsões.

Perante uma situação de hipocalcemia neonatal tardia, as principais etiologias a considerar são hiperparatiroidismo materno (primário ou secundário a défice de vitamina D) e hipoparatiroidismo congénito por excesso de ingestão de fósforo (por exemplo associado ao leite de vaca) ou sindromático.^{1,4} No caso apresentado, a causa mais frequente de hipoparatiroidismo congénito (síndrome de DiGeorge) foi excluída com base na presença de timo, constatada na radiografia de tórax, e na ausência das dismorfias faciais características.

A deficiência de vitamina D na grávida e/ou lactente é um problema de importância crescente a nível mundial, com uma prevalência de 18-84% dependendo da região.⁶⁻⁹ De facto, existem já alguns casos de hipocalcemia neonatal por défice de vitamina D materno descritos na literatura, sobretudo nos países orientais.^{5,10-14} Os fatores de risco para esta situação incluem dieta materna pobre em vitamina D, mãe de tez escura, baixa exposição solar, nascimento nos meses de inverno, viver em região de elevada latitude, prematuridade e aleitamento materno exclusivo.^{10,11,15,16} Neste caso, apesar de a mãe ter tez clara, a aplicação diária de protetor solar pela grávida e o nascimento durante o inverno podem ter contribuído para a hipovitaminose D na mãe.

É no último trimestre da gravidez que é transferida a maior quantidade de cálcio da mãe para o feto. Após o nascimento, os níveis de cálcio no RN diminuem, atingindo um valor mínimo às 24-48 horas de vida, subindo novamente até valores normais em duas semanas.^{4,6,10} O regresso à normocalcemia depende da absorção intestinal de cálcio, processo dependente de níveis séricos normais de vitamina D.^{17,18} Nos RN, a resposta da PTH à hipocalcemia é ainda imatura, o que explica que naqueles em que exista défice de vitamina D os níveis de cálcio

se mantenham baixos e se tornem sintomáticos.^{6,10,19} Já foi demonstrada uma relação entre os níveis de 25(OH)D na mãe e no feto e RN.^{7,8,16,20} Até começar a receber vitamina D de fonte alimentar, o nível de 25(OH)D no RN depende do nível sérico da mãe.¹⁶ Este fator, associado ao baixo aporte de vitamina D fornecido pelo leite materno,^{16,17,20} explica a hipovitaminose e consequente hipocalcemia no RN. Nos RN filhos de mãe com déficit de vitamina D, a hipocalcemia é tardia, ocorrendo na segunda semana de vida.⁴

Os sintomas de hipocalcemia no RN incluem irritabilidade, tremores, apneia, convulsões, arritmias e prolongamento do intervalo QT. Raramente, pode ocorrer estridor (laringospasmo), pieira (broncospasmo) ou vômitos (pilorospasmo).^{4,12}

Há muito que é conhecido o efeito da carência de vitamina D no desenvolvimento de raquitismo na infância. Além dos seus efeitos no metabolismo fosfo-cálcico, um número crescente de estudos associa a insuficiência de vitamina D materna a um maior risco de baixo peso ao nascimento, a RN leve para a IG e a desenvolvimento de miocardiopatia dilatada no RN.^{6,10} Ainda pouco se sabe acerca do eventual impacto do déficit de vitamina D durante o período fetal e neonatal a longo prazo na vida adulta, mas especula-se que possa estar relacionado com o aumento do risco de desenvolver diabetes, asma, doenças cardiovasculares e neoplásicas.^{16,18}

Em Portugal, não existem estudos em grávidas que indiquem a necessidade de suplementação com vitamina D durante a gestação, por ser um país soalheiro e se acreditar que a forma de vitamina D sintetizada através da pele seja mais eficaz do que a que se obtém através dos alimentos. No entanto, com a alteração dos hábitos de vida da sociedade atual (menos atividades ao ar livre) e com as preocupações crescentes com a exposição solar pelo risco de desenvolver neoplasias cutâneas, poderá estar a ocorrer uma mudança de paradigma. Este caso realça a importância de ter uma dieta equilibrada e variada durante a gravidez e da eventual suplementação das grávidas com vitamina D.^{7,16,20}

A avaliação inicial de um RN com hipocalcemia tardia deve incluir o doseamento sérico de Mg, P, PTH e

25(OH)D. Não havendo sinais neurológicos focais nem distorções ou malformações cardíacas, a realização de exames de neuroimagem ou estudo genético não está recomendada na avaliação inicial.¹⁹

Tendo uma causa tratável e reversível, as convulsões neonatais por hipocalcemia têm, em geral, bom prognóstico, dependendo da rapidez com que é feito o diagnóstico e instituída a terapêutica. Após a correção endovenosa com gluconato de cálcio, vários autores recomendam a suplementação oral com cálcio e vitamina D, associando a forma ativa da vitamina (calcitriol) a uma das formas inativas (ergocalciferol ou colecalciferol).¹⁹ Apesar da duração do tratamento ainda não estar definida, estudos recentes sugerem que uma duração entre um a dois meses seja eficaz e segura nos RN com hipocalcemia tardia, mantendo, no entanto, uma abordagem individualizada.^{12,19}

Conflitos de Interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Proteção de Pessoas e Animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Confidencialidade dos Dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Correspondência

Marta Sofia da Cunha Alves Machado
marta.scamachado@gmail.com

Recebido: 13/06/2014

Aceite: 29/05/2015

Referências

- Gillam-Krakauer M, Carter BS. Neonatal hypoxia and seizures. *Pediatr Rev* 2012;33:387-96.
- Olson DM. Neonatal seizures. *Neoreviews* 2012;13:e213-21.
- Volpe JJ. Neonatal seizures. In: Volpe JJ, editor. *Neurology of the newborn*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Elsevier; 2008.p.203-44.
- Abrams SA. Neonatal hypocalcemia [consultado em 25 maio

de 2014]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/neonatal-hypocalcemia>

- Galindo Zavala R, Ramos Fernández JM, Cerdón Martínez AM, Urda Cardona AL. Estatus convulsivo por hipocalcemia en un lactante secundario a déficit materno de vitamina D. *An Pediatr* 2013;78:65-7.
- Mulligan ML, Felton SK, Riek AE, Bernal-Mizrachi C. Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *Am J*

Obstet Gynecol 2010;202:429.e1-9.

7. Dawodu A, Wagner CL. Mother-child vitamin D deficiency: An international perspective. *Arch Dis Child* 2007;92:737-40.

8. Bowyer L, Catling-Paull C, Diamond T, Homer C, Davis G, Craig ME. Vitamin D, PTH and calcium levels in pregnant women and their neonates. *Clin Endocrinol* 2009;70:372-7.

9. Whitehouse AJ, Holt BJ, Serralha M, Holt PG, Kusel MM, Hart PH. Maternal serum vitamin D levels during pregnancy and offspring neurocognitive development. *Pediatrics* 2012;129:485-93.

10. Soliman A, Salama H, Alomar S, Shatla E, Ellithy K, Bedair E. Clinical, biochemical, and radiological manifestations of vitamin D deficiency in newborns presented with hypocalcemia. *Indian J Endocrinol Metab* 2013;17:697-703.

11. Shulman R, O'Gorman CS, Sochetti EB. Case 1: Neonate with seizures and hypocalcemia. *Paediatr Child Health* 2008;13:197-200.

12. Korkmaz HA, Ozkan B, Terek D, Dizdärer C, Arslanoğlu S. Neonatal seizure as a manifestation of unrecognized maternal hyperparathyroidism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013;5:206-8.

13. Camadoo L, Tibbott R, Isaza F. Maternal vitamin D deficiency associated with neonatal hypocalcaemic convulsions.

Nutr J 2007;6:23.

14. Teama FH, Al Ansari K. Nineteen cases of symptomatic neonatal hypocalcemia secondary to vitamin D deficiency: A 2-year study. *J Trop Pediatr* 2010;56:108-10.

15. Lee JM, Smith JR, Philipp BL, Chen TC, Mathieu J, Holick MF. Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. *Clin Pediatr* 2007;46:42-4.

16. Marshall I, Mehta R, Petrova A. Vitamin D in the maternal-fetal-neonatal interface: Clinical implications and requirements for supplementation. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26:633-8.

17. Kovacs CS. Maternal vitamin D deficiency: Fetal and neonatal implications. *Semin Fetal Neonatal Med* 2013;129-35.

18. Kovacs CS, Kronenberg HM. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation. *Endocr Rev* 1997;18:832-72.

19. Thomas TC, Smith JM, White PC, Adhikari S. Transient neonatal hypocalcemia: Presentation and outcomes. *Pediatrics* 2012;129:1461-7.

20. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D requirements during lactation: High-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1752S-8S.