

Necrosis grasa subcutánea con hipercalcemia persistente en un neonato tratado con hipotermia terapéutica. Reporte de un caso

Subcutaneous fat necrosis and persistent hypercalcaemia in a newborn treated with therapeutic neonatal hypothermia. A case report

Lic. José M. Martínez de Zabarte Fernández^a, Lic. Sara Laliena Aznar^a, Lic. Elena Corella Aznar^a, Lic. Laura Cuadrado Piqueras^a, Lic. María J. Oliván del Cacho^a y Lic. Raquel Pinillos Pisón^a

RESUMEN

La hipotermia terapéutica constituye el tratamiento de elección para los recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica moderada-grave, que cambia el pronóstico de estos niños y se acepta como una técnica segura y con escasas complicaciones secundarias considerando su beneficio. Un posible efecto adverso es la necrosis grasa subcutánea, una paniculitis transitoria aguda de presentación durante las primeras semanas de vida. Se presenta un caso de un recién nacido a término afecto de encefalopatía hipóxico-isquémica con lesiones cutáneas en forma de eritema multiforme generalizado y placas eritematosas firmes e induradas en la espalda, los glúteos y las extremidades a los 12 días de vida, tras el tratamiento con hipotermia. El estudio histopatológico, tras la biopsia cutánea, confirmó la sospecha de necrosis grasa subcutánea. Al mes de vida, presentó cifras elevadas de calcio sérico, que precisaron tratamiento con hidratación intravenosa y diuréticos. La calcemia descendió hasta normalizarse a los 3 meses, con desaparición progresiva de las lesiones cutáneas.

Palabras clave: recién nacido, encefalopatía hipóxico-isquémica, hipotermia inducida, necrosis grasa subcutánea, hipercalcemia.

ABSTRACT

Therapeutic hypothermia is the current standard treatment in newborns with moderate to severe hypoxic-ischemic encephalopathy, changing the outcome of these children. It is considered a safe technique with almost no side effects. A possible adverse side event is subcutaneous fat necrosis, which is an acute self-limiting panniculitis that develops during the first weeks of life. We report a case of a newborn at term suffering hypoxic-ischemic encephalopathy with a generalized multiform erythematous rash and firm and indurated plaques over the back, buttocks and extremities on his 12th day of life after being treated with therapeutic hypothermia. Histopathological study after skin punch biopsy confirmed the suspicion of subcutaneous fat necrosis. The infant developed asymptomatic moderate hypercalcaemia within the first month of life, which was

treated with intravenous fluids and diuretics. Serum calcium levels decreased and normalized in 3 months, with progressive disappearance of skin lesions.

Key words: newborn, hypoxic-ischemic encephalopathy, therapeutic hypothermia, subcutaneous fat necrosis, hypercalcaemia.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e13>

INTRODUCCIÓN

La hipotermia neonatal es una técnica segura para el manejo del recién nacido a término y prematuro tardío afecto de hipoxia perinatal y sospecha de encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) moderada o grave.¹ Algunos efectos adversos frecuentes incluyen trombocitopenia, hipoglucemia, hipotensión moderada y bradicardia sinusal. En general, son transitorios y reversibles con el recalentamiento.¹ Aunque, en 2013, la revisión Cochrane no lo mencionó,² un efecto adverso que últimamente se ha comunicado con frecuencia creciente es la necrosis de la grasa subcutánea (NGS). La verdadera incidencia es desconocida, pero es muy significativa la comunicación de una incidencia en el 1% de los casos registrados en algunas series.¹

Se presenta un caso de NGS en un paciente tratado en nuestro centro.

CASO CLÍNICO

Recién nacido de 38 semanas de gestación; embarazo controlado sin factores de riesgo; cesárea urgente por desaceleraciones tipo II en el registro cardiotocográfico y luego bradicardia. Al nacer, presentó un episodio de hipertensión y movimientos de chupeteo, que cedieron con fenobarbital, y precisó intubación orotraqueal. Apgar 1-6. Se observó acidosis metabólica e hiperlactacidemia. Posteriormente, presentó letargia, llanto y succión débiles, hipotonía generalizada con respuesta motora conservada al estímulo y trazado discontinuo en electroencefalograma, por lo que se diagnosticó EHI moderada y se realizó hipotermia terapéutica durante 72 horas, con recalentamiento en 12 horas.

a. Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza, España.

Correspondencia:

Lic. José M. Martínez de Zabarte Fernández:
chemi87@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 17-6-2015
Aceptado: 26-8-2015

Inicialmente, presentó elevación de reactantes de fase aguda, que motivaron el tratamiento antibiótico, sin desarrollo bacteriano en hemocultivos. Asoció otras complicaciones, como hipoglucemias y trombopenia.

Tras una evolución favorable, el 12° día de vida, se observó exantema urticariforme fugaz generalizado (Figura 1) compatible con eritema anular y una placa indurada nodular, firme, bien delimitada, eritematoviolácea, en la región interescapular de unos 10 x 7 mm de diámetro (Figura 2), sin hallarse foco infeccioso desencadenante. Aparecieron progresivamente nuevas lesiones de características similares en los hombros, los antebrazos y la región sacro-

FIGURA 1. Eritema multiforme generalizado



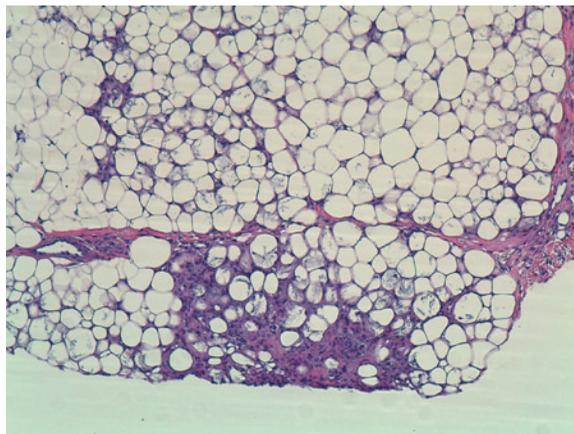
FIGURA 2. Placa indurada interescapular



coccígea, con extensión a las extremidades inferiores. Ante la sospecha de NGS, se realizó una biopsia cutánea de muslo. Los hallazgos anatomopatológicos mostraron tabiques ligeramente engrosados en el tejido celular subcutáneo, necrosis adipocitaria y hendiduras cristaloides radiadas en forma de aguja dentro de estos junto con células gigantes multinucleadas (Figura 3). La dermis y la epidermis mostraron una maduración y queratinización adecuadas, lo que confirmó la sospecha diagnóstica en el contexto clínico.

Al mes de vida, mantenía una induración generalizada levemente eritematosa en el cuello, la espalda y los glúteos, con alguna placa aislada en las extremidades superiores. En ese momento, comenzó una elevación progresiva de los niveles de calcio, con niveles de fosfatasa alcalina y fosfato normales. La paratohormona se encontraba suprimida y los niveles de calcitonina y OH vitamina D, dentro de la normalidad (Tabla 1). Sin embargo, la 1,25-OH vitamina D se halló muy aumentada, con cociente calcio/creatina en orina ligeramente elevado, que requirió controles seriados ecográficos para descartar nefrocalcinosis. Se suspendió la vitamina D3 profiláctica y se trató con hiperhidratación y furosemida, que descendió progresivamente la calcemia con normalización en 3 meses y desaparición progresiva de las lesiones cutáneas.

FIGURA 3. Microscopía: necrosis grasa subcutánea



Cristales de ácidos grasos en forma de agujas con disposición radial en el interior de los adipocitos. Infiltrado inflamatorio rodeándolos.

DISCUSIÓN

La NGS es una paniculitis poco frecuente que puede aparecer en las primeras semanas de vida en recién nacidos tanto a término como postérmino.¹

Al parecer un defecto en el metabolismo de la grasa, actúa como factor predisponente, ya que el recién nacido tiene un porcentaje más alto de ácidos grasos saturados que de insaturados en la grasa parda en comparación con la grasa amarilla de los niños mayores, con mayor tendencia a la cristalización y solidificación ante el estrés por frío.^{3,4}

El factor de riesgo más frecuentemente asociado es la asfixia perinatal, sistémica y/o local,¹ que provoca la redistribución del flujo sanguíneo y produce inflamación y necrosis al no disponer el tejido celular subcutáneo de arteriolas para establecer una circulación colateral.

La NGS se ha asociado a numerosos eventos perinatales maternos o fetales, como diabetes gestacional, preeclampsia, uso materno de cocaína o tabaco, bloqueantes de canales de calcio intraparto, aspiración meconial, incompatibilidad Rh, policitemia, anomalías de las proteínas, trombocitopenia, hipoglucemia, prostaglandina E y sepsis. Existen casos de NGS tras aplicar medidas hipotérmicas a neonatos por taquicardia supraventricular y en posoperatorios de cirugía cardíaca.^{5,6} Se han sugerido factores genéticos predisponentes relacionados con dislipemia y trombofilia familiar.⁷⁻⁹

Nuestro paciente presentaba varios factores de riesgo para NGS perinatales: hipoxia perinatal, tratamiento con hipotermia, trombocitopenia e hipoglucemia.

La NGS se caracteriza por la aparición de placas o nódulos eritematosos, indurados, bien definidos, generalmente localizados en la espalda, las extremidades, los hombros y la región glútea. Suele ser autolimitada y desaparecer sin dejar secuelas, aunque algunos casos pueden presentar atrofia subcutánea residual.¹⁰ La incidencia es

igual en ambos géneros. Típicamente, aparece entre la primera y la cuarta semana de vida pero puede iniciarse entre 72 horas y 6 semanas.

La NGS se sospecha sobre la base de los antecedentes y el examen físico detallado del paciente, y se confirma mediante biopsia. En el estudio anatomopatológico, la epidermis y la dermis aparecen normales con infiltrado inflamatorio mixto y abundantes histiocitos. En la hipodermis, existe necrosis; los adipocitos contienen hendiduras en forma de agujas dispuestas radialmente, que son ácidos grasos cristalizados junto con células gigantes multinucleadas y formación de granulomas.^{1,3,7}

El diagnóstico diferencial debe realizarse, sobre todo, con esclerema neonatorum y paniculitis por frío.

Las complicaciones asociadas con más frecuencia a la NGS son hipoglucemia y trombocitopenia. Ambas, en muchos casos, preceden a la NGS, lo que hace pensar que son probablemente secundarias a la hipotermia.⁷

La complicación más importante por su potencial gravedad es la hipercalcemia, presente en el 30%-69% de los casos, con mortalidad en torno al 15%.^{8,11} Comienza entre las 2 y las 16 semanas, cuando la NGS empieza a mejorar. Habitualmente asintomática, puede producir letargia, irritabilidad, hipotonía, vómitos o, en casos graves, calcificación de tejidos blandos.³ Se han descrito nefrolitiasis, nefrocalcinosis, fracaso renal, calcificaciones metastásicas en el pericardio y el cerebro, incluso paro cardíaco.^{1,12} Existe mayor riesgo de aparición de hipercalcemia a mayor extensión, gravedad y duración de las lesiones y cuando afectan el tronco.¹³

La fisiopatología de la hipercalcemia se atribuye a una sobreproducción de 1,25-OH vitamina D extrarrenal aberrante, independiente de la paratohormona. La producción extrarrenal de 1,25-OH vitamina D está inducida por los macrófagos de granulomas inflamatorios localizados en las lesiones cutáneas,⁷ y se observa,

Tabla 1. Controles séricos y ecográficos evolutivos

Días	Calcemia (mg/dl)	25-OH vitamina D (nmol/l)	1,25-OH vitamina D (pg/ml)	PTH (pg/ml)	Calcitonina (pg/ml)	U Ca/creat.	Ecografía renal
35	12,7						Normal
117	14,4	90,5	138	< 1	9,8	0,6	Normal
123	12,1	95,4		2,3	3,3		
144	11,2	80,8	100	26,7			
148	11,1	82,6				0,38	Normal

U Ca/creat.: cociente calcio/creatinina en orina.

PTH: paratohormona.

en estudios histológicos, un aumento de la expresión de alfa-1-hidroxilasa en el infiltrado inflamatorio de estas lesiones.^{3,14} Esta enzima, habitualmente, se encuentra a nivel renal y metaboliza el precursor 25-OH vitamina D a 1,25-OH vitamina D en un proceso regulado por la paratohormona. Parece que la regulación de alfa-1-hidroxilasa en los tejidos periféricos es diferente al riñón, no atenuada por el clásico mecanismo de retroalimentación de la 1,25-OH vitamina D, y puede acumularse y extenderse a la circulación general.³

Asociada a la NGS, puede producirse liberación de mediadores inflamatorios, como prostaglandina E2 con posterior activación de osteoclastos, lo que aumenta la resorción ósea. Los granulomas y la necrosis de adipocitos podrían liberar calcio.⁷ Habitualmente, el nivel de paratohormona es normal.

Nuestro paciente presentó elevación de 1,25-OH vitamina D con 25-OH vitamina D normal, que pudo deberse a una producción aberrante de 1,25-OH vitamina D a partir de las lesiones cutáneas, sin la retroalimentación inhibitoria de la hipercalcemia. La paratohormona se encontró suprimida de modo adecuado.

El tratamiento de la hipercalcemia requiere la disminución de aportes de calcio y vitamina D (no se administra los primeros 6 meses de vida). Es importante una adecuada hidratación para aumentar el aclaramiento renal de calcio. Se emplea furosemida para inhibir la reabsorción del calcio y prevenir la sobrecarga de volumen secundaria a la hiperhidratación. Deben evitarse las tiazidas por aumentar la reabsorción tubular distal del calcio.

Pueden utilizarse corticoides (metilprednisolona intravenosa en dosis de 2 mg/kg/día), especialmente si la hipercalcemia está asociada a un exceso de 1,25-OH vitamina D.³ En casos refractarios, pueden emplearse bifosfonatos intravenosos: etidronato (5 mg/kg) o pamidronato (0,25-0,5 mg/kg en 3-4 dosis).^{8,15}

Una medida posible para prevenir la NGS asociada a la hipotermia terapéutica es la movilización del paciente alternando pronación-supinación para evitar el contacto prolongado del colchón de hipotermia con determinadas zonas. Se debe chequear la piel que esté en contacto con el colchón en cada cambio postural, mantenerla seca y colocar una envoltura adicional entre el niño y el colchón de hipotermia sin otras capas adicionales.⁴ Otra medida es el ajuste específico de la temperatura del líquido del colchón de hipotermia para que no la realice el aparato de

forma automática según la temperatura del recién nacido, cuyo objetivo es una oscilación máxima de $\pm 5^{\circ}\text{C}$ (28,5-38,5 $^{\circ}\text{C}$ como máximo).⁹

La hipercalcemia puede no manifestarse hasta 6 meses después de la desaparición de las lesiones, por lo que se recomienda controlar los niveles de calcemia en todos los neonatos sometidos a hipotermia hasta el momento del alta y, en el caso de NGS, cada 1-4 semanas durante 6 meses en función de los niveles de calcio, así como instruir a los padres sobre los signos y síntomas para vigilar.^{4,7} ■

REFERENCIAS

1. Strohm B, Hobson A, Brocklehurst P, Edwards AD, et al. Subcutaneous fat necrosis after moderate therapeutic hypothermia in neonates. *Pediatrics* 2011;128(2):e450-2.
2. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, et al. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD003311.
3. Zifman E, Mouler M, Eliakim A, Nemet D, et al. Subcutaneous fat necrosis and hypercalcemia following therapeutic hypothermia—a patient report and review of literature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010;23(11):1185-8.
4. Scheans P. Subcutaneous fat necrosis: a complication of neuroprotective cooling. *Neonat Netw* 2012;31(6):409-12.
5. Chuang SD, Chiu HC, Chang CC. Subcutaneous fat necrosis of the newborn complicating hypothermic cardiac surgery. *Br J Dermatol* 1995;132(5):805-10.
6. Glover MT, Catterall MD, Atherton DJ. Subcutaneous fat necrosis in two infants after hypothermic cardiac surgery. *Pediatr Dermatol* 1991;8(3):210-2.
7. Mitra S, Dove J, Somisetty SK. Subcutaneous fat necrosis in newborn—an unusual case and review of literature. *Eur J Pediatr* 2011;170(9):1107-10.
8. Wiadrowski TP, Marshman G. Subcutaneous fat necrosis of the newborn following hypothermia and complicated by pain and hypercalcaemia. *Australas J Dermatol* 2001;42(3):207-10.
9. Filippi L, Catarzi S, Padriani L, Fiorini P, et al. Strategies for reducing the incidence of skin complications in newborns treated with whole-body hypothermia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(10):2115-21.
10. Puerto Carranza E, De Sotto Esteban D, Mir Perelló MC, Yagüe Torcal F, et al. Necrosis grasa subcutánea extensa con hipercalcemia grave en un lactante. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2012;3(1):64-7.
11. Akin MA, Akin L, Sarici D, Yilmaz I, et al. Follow-up during early infancy of newborns diagnosed with subcutaneous fat necrosis. *J Clin Pediatr Endocrinol* 2011;3(4):216-8.
12. Akcay A, Akar M, Oncel MY, Kızılelma A, et al. Hypercalcemia due to subcutaneous fat necrosis in a newborn after total body cooling. *Pediatr Dermatol* 2013;30(1):120-3.
13. Ladoyanni E, Moss C, Brown RM, Ogboli M. Subcutaneous fat necrosis in a newborn associated with asymptomatic and uncomplicated hypercalcemia. *Pediatr Dermatol* 2009;26(2):217-9.
14. Farooque A, Moss C, Zehnder D, Hewison M, et al. Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in subcutaneous fat necrosis. *Br J Dermatol* 2009;160(2):423-5.
15. Lombardi G, Cabano R, Bollani L, Del Forno C, et al. Effectiveness of pamidronate in severe neonatal hypercalcemia caused by subcutaneous fat necrosis: a case report. *Eur J Pediatr* 2009;168(5):625-7.