

## Caso clínico

# Hipercalcemia mantenida secundaria a necrosis grasa subcutánea

R. PARDO<sup>1</sup>, M. MORÁN<sup>1</sup>, C.C. ÁLVAREZ<sup>2</sup>, G. SOLÍS<sup>1</sup>

Servicios de <sup>1</sup>Pediatría y <sup>2</sup>Dermatología. Hospital de Cabueñes. Gijón. Asturias.

### RESUMEN

**Introducción:** La necrosis grasa subcutánea del recién nacido es una panniculitis transitoria aguda de presentación infrecuente en la infancia, con lesiones cutáneas características y de evolución generalmente benigna. De las diversas complicaciones asociadas, la hipercalcemia es la más frecuente y la más severa.

**Caso clínico:** Neonato de sexo femenino nacida de gestación a término, que ingresa en una Unidad de Neonatología por síndrome de aspiración meconial. En las primeras horas de vida presenta acidosis mixta severa, hipoglucemia, trombopenia y recibe tratamiento con ventilación mecánica y antibioterapia. Presenta nódulos violáceos en la región glútea y la espalda a los 4 días de vida, con diagnóstico final de necrosis grasa subcutánea tras estudio histopatológico. Las lesiones cutáneas han evolucionado favorablemente. Durante los primeros meses de vida presentó hipercalcemia moderada que cursó clínicamente con episodios de irritabilidad, rechazo de tomas y estancamiento ponderal. Recibió tratamiento con hidratación intravenosa, exclusión de vitamina D y corticoides, con normalización de los niveles de calcio sérico a los 12 meses de edad sin evidencia de calcificaciones tisulares.

**Conclusiones:** Es imprescindible un seguimiento precoz y prolongado de los pacientes con necrosis grasa subcutánea, sobre todo para la detección temprana de alteraciones metabólicas potencialmente graves como la hipercalcemia.

**Palabras clave:** Necrosis grasa subcutánea; Hipercalcemia; Neonato.

### ABSTRACT

**Introduction:** Subcutaneous fat necrosis of the newborn is an uncommon panniculitis, with characteristic skin lesions; prognosis is considered good. Several complications have been reported, being hypercalcaemia the most frequent and severe.

**Case:** Female newborn had a history of meconium aspiration syndrome, acidosis, hypoglycemia and thrombocytopenia, thus she was treated with mechanical ventilation and antibiotics in a Neonatal Unit. Violaceous subcutaneous nodules in back and buttocks appeared at day 4. Diagnosis of subcutaneous fat necrosis was made by dermatologists based on clinical and histological findings obtained by skin biopsy; cutaneous lesions disappeared after several months. The patient had moderate symptomatic hypercalcaemia, presenting irritability, feeding problems and failure to thrive, and she received treatment with intravenous fluids and short-term oral steroids therapy. Serum calcium was normal by 12 months-old with no evidence of tissue calcifications.

**Conclusions:** Patients with subcutaneous fat necrosis must be under surveillance on first months of life in order to early detection of metabolic complications such hypercalcaemia.

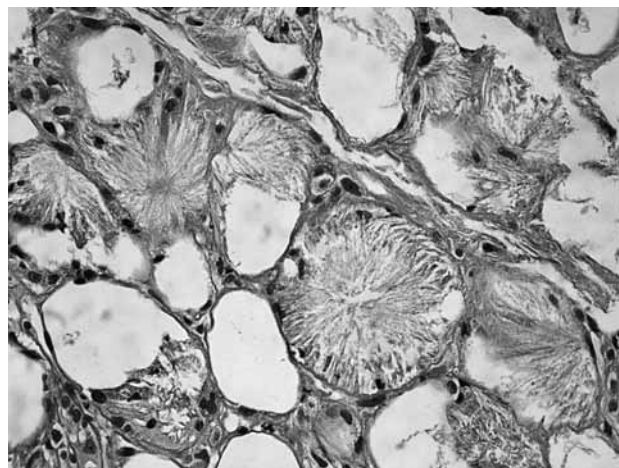
**Key words:** Subcutaneous fat necrosis; Hypercalcaemia; Newborn.

*Correspondencia:* Dr. Rafael Pardo de la Vega. Servicio de Pediatría. Hospital de Cabueñes. Camino de los Prados sn. 33205 Gijón. Correo electrónico: rafapvgijon@hotmail.com

© 2010 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León  
Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.



**Figura 1.** Aspecto macroscópico de las lesiones de NGS en el período neonatal.



**Figura 2.** Hendiduras en forma de aguja y de disposición radial en el citoplasma de los adipocitos y de las células gigantes multinucleadas, características de la necrosis grasa subcutánea.

## INTRODUCCIÓN

La necrosis grasa subcutánea (NGS) del recién nacido es una paniculitis transitoria aguda de presentación infrecuente en la infancia<sup>(1,2)</sup>, que ocurre en las primeras semanas de vida, relacionada de forma general con situaciones de estrés en el período neonatal. Las lesiones características de la NGS son nódulos subcutáneos, móviles, de superficie rojo-violácea y consistencia firme, distribuidos preferentemente en espalda, región glútea, mejillas y región proximal de extremidades, con hallazgos histopatológicos habitualmente diagnósticos. La evolución es generalmente benigna, con resolución de las lesiones cutáneas en varias semanas<sup>(3)</sup>. Las complicaciones descritas de esta enfermedad son principalmente la hipoglucemia, la trombopenia, la atrofia cutánea residual y la hipercalcemia, que es la más frecuente y también la potencialmente más grave, por lo que los pacientes con NGS deben ser vigilados periódicamente. Se presenta a continuación un caso clínico con las alteraciones cutáneas y metabólicas previamente descritas.

## CASO CLÍNICO

Recién nacido de sexo femenino, que ingresa en la Unidad de Neonatología por dificultad respiratoria y síndrome de aspiración meconial. Procede de una gestación a término, controlada, que cursó con diabetes gestacional tratada con dieta. La madre de la paciente padece hipotiroidismo y hepatitis C crónica. Parto mediante cesárea por falta de progresión y pérdida de bienestar fetal. Líquido meconial intra-

parto, por lo que la paciente precisa aspiración endotraqueal y ventilación posterior con bolsa y mascarilla (puntuación del test de Apgar 5/8). Presentó acidosis mixta grave al nacimiento (pH 6,96; pCO<sub>2</sub> 56 mm Hg; EB -19 mmol/L) y recibió tratamiento inmediato con ventilación mecánica, una dosis de surfactante endotraqueal, antibioterapia y bicarbonato, con mejoría del proceso respiratorio en 72 horas. Se comprobó también la presencia de plaquetopenia (30.000 plaquetas/mcrl) y alteración de los tiempos de protrombina y tromboplastina parcial, aunque sin signos evidentes de sangrado, por lo que recibió una transfusión de plaquetas, vitamina K y plasma fresco congelado. A las 24 horas de vida la niña presentó una lesión violácea en la espalda de bordes mal definidos, que impresionaba clínicamente en las primeras horas como hematoma; a los 3-4 días la lesión había progresado de forma significativa y se podía apreciar la existencia de varios nódulos de consistencia dura y superficie eritematosa, caliente, de color rojo violácea, localizados en la región glútea y en la espalda, donde confluían formando una gran placa que ocupaba gran parte de su superficie (Fig. 1). Fue valorada por el Servicio de Dermatología, que ante la sospecha de NGS realizó una biopsia cutánea que confirmó el diagnóstico; se observaba en el estudio histopatológico una paniculitis lobulillar con un infiltrado inflamatorio granulomatoso y con presencia de hendiduras en forma de aguja y de disposición radial en el citoplasma de los adipocitos y de las células gigantes multinucleadas (Fig. 2). Presentó en las primeras semanas de vida hipercalcemia leve (11,5 mg/dl) intermitente, con un control de calcio sérico previo al alta de neonatología (27 días de vida) normal. Se



Figura 3. Aspecto residual de las lesiones a los 4 meses de vida.

pautó dieta normal para su edad con fórmula de inicio y no se inicia vitaminoprofilaxis con vitamina D.

La paciente acudió a revisión a consultas externas a los 45 días de vida y presentaba buen estado general, aunque con fases de irritabilidad y escasa ganancia ponderal. Las lesiones habían involucionado de forma llamativa, persistiendo aún cierta induración y una superficie cutánea de aspecto abollonado (Fig. 3). En las pruebas complementarias realizadas se observó hipercalcemia moderada (12,6 mg/dl) y cociente calcio/creatinina urinario elevado (1,16), con disminución de la hipercalcemia (11 mg/dl), parathormona (PTH<sub>i</sub>) disminuida (3,4 pg/ml) y niveles elevados de 1,25 dihidroxivitamina-D<sub>3</sub> (79 pg/ml); se realizó ecografía renal y calciuria en muestra de orina de 24 horas que resultaron normales. Se decidió ingreso para hidratación intravenosa, con normalización posterior de calcemia.

A los 2,5 meses de vida consultó nuevamente por irritabilidad de 4 días de evolución, con nivel sérico de calcio de 11,9 mg/dl y calciuria normal. La ecografía renal mostró ectasia piélica izquierda de 7 mm sin otros hallazgos. Se trató nuevamente con hidratación intravenosa y dos dosis de furosemida; la niña presentó remisión de la clínica y buena ganancia ponderal, con calcemia al alta 11,5 mg/dl. Ante persistencia de hipercalcemia leve-moderada se decidió iniciar tratamiento con prednisolona oral a dosis de 1 mg/kg/día y se programó control una semana después, en el que nuevamente presentaba irritabilidad; se determinó calcemia de 11,9 mg/dl y se programó nuevo ingreso para hidratación, con evolución favorable en escasos días. Se decidió suspender tratamiento con corticoides orales y seguimiento estrecho para valorar cambio de tratamiento, insis-

tiendo a la familia en mantener un adecuado estado de hidratación; sin embargo, durante el seguimiento ambulatorio posterior mantuvo niveles de calcio entre 11,5-11,9 mg/dl sin tratamiento farmacológico, con buena ganancia ponderal, sin nuevos episodios de irritabilidad ni vómitos, con controles ecográficos renales y cerebrales normales, y sin hipercalciuria asociada. Las determinaciones del calcio sérico se normalizaron a los 12 meses de edad, y no ha presentado nuevas incidencias. Las lesiones cutáneas regresaron de forma completa sin dejar atrofia ni calcificación distrófica residual.

## DISCUSIÓN

La NGS es una enfermedad poco frecuente que pertenece al grupo de las hipodermis o paniculitis lobulillares. Los pacientes son generalmente neonatos a término que han presentado en más del 95% de los casos situaciones relacionadas con dificultades en el parto<sup>(4)</sup> (hipoxemia, aspiración meconial, hipotermia, infecciones, traumatismos locales) o bien se asocia a determinadas condiciones maternas, tales como diabetes gestacional, preeclampsia o uso de fármacos<sup>(1)</sup>.

La patogenia de esta entidad no está suficientemente aclarada, y se han postulado diversas teorías:

- Diferente composición de los adipocitos en el neonato<sup>(5)</sup>.
- Mayor concentración de ácidos grasos saturados en la grasa del recién nacido, que tienen un mayor punto de fusión y menor de solidificación y, por tanto, mayor tendencia a cristalizar por la acción de distintas noxas<sup>(2)</sup>.
- La inmadurez de los sistemas enzimáticos que regulan el metabolismo de los ácidos grasos<sup>(6)</sup>.
- Lesiones hipóxicas del tejido graso subcutáneo secundario a traumatismos locales<sup>(7)</sup>.

Sea cual fuere el mecanismo exacto, las manifestaciones cutáneas típicas de esta enfermedad son la presencia de placas y nódulos eritematosos, indurados y de consistencia firme, localizados en la espalda, la región glútea, los hombros y las mejillas, que se desarrollan generalmente en las primeras seis semanas de vida y con tendencia espontánea a la desaparición<sup>(4)</sup>. Si se produce una intensa licuefacción grasa, las lesiones pueden ser fluctuantes, con aparición de regiones quísticas y nodulares, que pueden acompañarse de sobreinfección<sup>(8)</sup>. Es frecuente, como ocurrió en nuestro caso, que la impresión clínica inicial sea el de una lesión vascular, si bien a los 3-4 días las lesiones ya comenzaron a parecer típicas de NGS. En muchos casos no existe afectación residual, si bien se han descrito casos de atrofia

cutánea residual leve. La biopsia es importante para el diagnóstico, y muestra áreas de necrosis grasa junto con una paniculitis lobulillar granulomatosa, observándose hendiduras en forma de aguja de disposición radial en el interior de los adipocitos o de las células gigantes multinucleadas<sup>(9)</sup>, tal y como se observa en la figura 2 de nuestro caso. El diagnóstico diferencial debe realizarse sobre todo con el esclerodema neonatal<sup>(6)</sup>, que ocurre en neonatos prematuros gravemente enfermos; cursa con una afectación más generalizada de la piel, la cual adopta un aspecto céreo, rígido y pálido y su evolución es habitualmente desfavorable.

Se han descrito diversas manifestación extracutáneas asociadas a la NGS, mediante aportaciones aisladas de casos clínicos<sup>(10,11)</sup> y, más recientemente, de series de pacientes controlados en grandes hospitales<sup>(1,3)</sup>. Son especialmente frecuentes la hipoglucemia y la trombocitopenia, que también se presentó en nuestro caso, y que probablemente están relacionadas con la situación de hipoxia perinatal o, en el caso de la hipoglucemia, con la diabetes gestacional materna. La trombocitopenia suele aparecer antes de la instauración de las lesiones cutáneas y habitualmente se resuelve en pocos días sin complicaciones. Su origen es desconocido, si bien se ha postulado la posibilidad de un secuestro local de plaquetas en la grasa lesionada. También se describen otras alteraciones en la literatura como hipertrigliceridemia y anemia<sup>(1,3,6,9)</sup>, que no hemos constatado en nuestro caso.

La hipercalcemia es la complicación más frecuente y más severa de la NGS, en especial por sus posibles efectos renales y cardiovasculares. La teoría etiopatogénica más aceptada que explique la hipercalcemia es la producción extrarrenal de 1,25-dihidroxit vitamina D<sub>3</sub> por los macrófagos del tejido granulomatoso, lo que produciría un aumento en la absorción intestinal de calcio<sup>(9)</sup>, si bien otros autores defienden que es consecuencia de la excesiva liberación de los depósitos óseos<sup>(2)</sup>. Esta complicación no es inmediata, sino que aparece habitualmente entre 1 y 6 meses tras las lesiones cutáneas, lo que obliga a un seguimiento estrecho de estos pacientes. Las manifestaciones clínicas de la hipercalcemia más habituales son la irritabilidad, letargia, vómitos, deshidratación, fallo de medro, poliuria, polidipsia. Si no se corrige, puede precipitar de forma aguda un paro cardíaco o una insuficiencia renal. Las complicaciones a largo plazo incluyen habitualmente la presencia de calcificaciones renales, óseas, cutáneas o cerebrales, si bien revisiones recientes sugieren que el número de casos no es tan elevado como se sugería previamente<sup>(1)</sup>. En el caso de nuestra paciente, presentó al menos dos ingresos por irritabilidad que probablemente son atribuibles a la hipercalcemia moderada que presentó, así como los períodos de estancamiento ponderal.

El tratamiento de estos pacientes no está uniformemente establecido<sup>(12)</sup>, e incluye como medidas generales la ingesta pobre en calcio, evitar la administración de vitamina D y mantener un adecuado estado de hidratación, con administración de suero salino fisiológico por vía intravenosa si es preciso. En cuanto al tratamiento farmacológico, existen varias opciones: la furosemida puede ser útil para inducir calciuresis, aunque su uso ha de ser prudente para evitar situaciones de deshidratación que empeoren la situación hipercalcemia. Los glucocorticoides interfieren en el metabolismo de la vitamina D y frenan la producción extrarrenal de 1-25 dihidroxivitamina D<sub>3</sub>. También se han utilizado calcitonina y bifosfonatos (en especial pamidronato) con resultados aparentemente satisfactorios; de estos últimos, el pamidronato parece de elección en hipercalcemias moderadas y persistentes<sup>(13,14)</sup>. Nosotros hemos utilizado una pauta corta de corticoides orales durante una semana e hidratación, con lo que se consiguió mantener los niveles plasmáticos de calcio entre 11-11,9 mg/dl, y normalización de la calcemia a los 12 meses de vida; mientras la paciente se encontraba en este rango de calcemia no presentó sintomatología clínica ni hipercalcemia ni tampoco evidencia de calcificaciones cerebrales, cardíacas ni renales, por lo ante estos casos leve-moderados podría ser suficiente con medidas generales (hidratación, dieta pobre en calcio y no profilaxis de vitamina D) sin necesidad de tratamiento farmacológico.

Dados los potenciales efectos de la hipercalcemia mantenida, todos los artículos revisados recomiendan controles semanales de calcemia en las primeras 6 semanas tras el diagnóstico de necrosis grasa subcutánea, aunque el niño esté asintomático<sup>(2)</sup>, y vigilancia estrecha al menos hasta 6 meses tras la resolución de las lesiones cutáneas<sup>(9)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mahé E, Girszyn N, Hadj-Rabia S, Bodemer C, Hamel-Teillac, De Prost Y. Subcutaneous fat necrosis of the newborn: a systematic evaluation of risk factors, clinical manifestations, complications and outcome of 16 children. *British Journal of Dermatology* 2007; 156: 709-715.
2. Vidal S, Evole M, Cabezuelo G, Abeledo A, Frontera P. Presencia aguda de la hipercalcemia severa por necrosis grasa subcutánea del recién nacido. *Rev Esp Pediatr* 2005; 61: 310-312.
3. Burden D, Krafchik B. Subcutaneous fat necrosis of the newborn: a review of 11 cases. *Pediatr Dermatol* 1999; 16: 384-387.
4. Borgia F, De Pasquale L, Cacace C, Meo P, Guarneri C, Cannavo S. Subcutaneous fat necrosis of the newborn: be aware of hypercalcemia. *J Paediatr Child Health*, 2006; 42: 316-318.

5. Katz DA, Huerter C, Bogard P, Braddock S. Subcutaneous fat necrosis of the newborn. *Arch Dermatol* 1984; 120: 157-158.
6. Hicks MJ, Levy ML, Alexander J, Flaitz CM. Subcutaneous fat necrosis of the newborn and hypercalcemia: case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 1993; 10: 271-276.
7. Silverman AK, Michels EH, Rasmussen JE. Subcutaneous fat necrosis in an infant, occurring after hypothermic cardiac surgery. *J Am Acad Dermatol* 1985; 15: 331-336.
8. Gómez E, Vera A, Sanz A. Presentación inusual de un caso de necrosis grasa subcutánea del recién nacido. *Piel* 2009; 24: 222-225.
9. Tran JT, Sheth AP. Complications of subcutaneous fat necrosis of the newborn: a case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2003; 20: 257-261.
10. Barrio MI, Frías MA, Mateos F, Tabernero M, Prieto C. Hipercalcemia severa secundaria a necrosis grasa subcutánea en un recién nacido. *An Esp Pediatr* 1994; 41: 54-56.
11. Palomo A, Alvarez MC, González B, Pascual B. Nódulos subcutáneos en un recién nacido. *An Esp Pediatr* 1998; 48: 539-540.
12. Aucharaz KS, Baker EL, Millman GC, Ball RJ. Treatment of hypercalcemia in subcutaneous fat necrosis is controversial. *Horm Res* 2007; 68: 31
13. Khan N, Licata A, Rogers D. Intravenous biphosphonate for hypercalcemia accompanying subcutaneous fat necrosis: a novel treatment approach. *Clin Pediatr (Phila)* 2001; 40: 217-219.
14. Rice AM, Rivkees SA. Etidronate therapy for hypercalcemia in subcutaneous fat necrosis of the newborn. *J Pediatr* 1999; 135: 530-531.