

Raquitismo hipofosfatémico asociado a déficit de 1 alfa-hidroxilasa

Hypophosphatemic rickets associated with 1 alpha-hydroxylase deficiency

Mercedes Ubetagoyena Arrieta¹, Vanesa Cancela Muñiz², Beatriz Rocandio Cilveti³, Ainhoa Igarzabal Irizar³

¹*Nefrología pediátrica. Hospital Donostia. Donostia, Guipúzcoa*

²*Endocrinología Pediátrica. Hospital Donostia. Donostia, Guipúzcoa*

³*Pediatría. Hospital Donostia. Donostia, Guipúzcoa*

Resumen

El raquitismo dependiente de la vitamina D (VDDR-1A), se produce por falta de acción de la enzima 1 alfa-hidroxilasa, por lo que la 25(OH)-vit. D no puede convertirse en 1,25(OH)²-vit. D, originando manifestaciones clínicas típicas del raquitismo carencial. Describimos la evolución y la respuesta al tratamiento de un niño con raquitismo hipofosfatémico secundario a déficit de 1 alfa hidroxilasa. Se trata de un varón que se estudió a los 14 meses por estancamiento pondero-estatural. Llama la atención en este caso la hipofosfatemia, el hiperparatiroidismo secundario tan severo que desarrolló y las elevadas dosis de calcitriol que precisó para su corrección. Tras el tratamiento, se normalizaron los niveles de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina y PTH; mejoraron también los parámetros de crecimiento y las manifestaciones esqueléticas. A pesar de su baja frecuencia, esta entidad se debería considerar en los niños con raquitismo y escasa respuesta al tratamiento con vitamina D.

Palabras clave: Raquitismo hipofosfatémico

Correspondencia:

Mercedes Ubetagoyena Arrieta
Nefrología pediátrica

Hospital Donostia, Paseo Beguiristain, Donostia, Guipúzcoa,
E-mail: M.MERCEDES.UBETAGOYENAARRIETA@osakidetza.net
E-mail: mertxeubeta@gmail.com

Abstract

Vitamin D dependent rickets (VDDR-1A), is caused by lack of action of the enzyme 1 alpha-hydroxylase, so 25(OH)-vit. D cannot be converted to 1.25(OH)²-vit. D, leading to clinical manifestations typical of carencial rickets. We describe the evolution and response to treatment of a child with hypophosphatemic rickets secondary to 1 alpha-hydroxylase deficiency. It is a male that was studied at 14 months for slow weight and height gain. In this case, the hypophosphatemia, the development of a severe secondary hyperparathyroidism, and the high doses of calcitriol that he required for correction are remarkable. After treatment, calcium, phosphorus, alkaline phosphatase and PTH levels were normalized; growth parameters and skeletal manifestations also improved. In spite of a low frequency, this entity should be considered in children with rickets and insufficient response to vitamin D treatment.

Key Words: Hypophosphatemic rickets

Introducción

El raquitismo calcipénico comprende un grupo de trastornos en los que el aporte de calcio o su absorción intestinal es insuficiente para satisfacer las demandas de calcio necesarias para el crecimiento óseo.

La causa más común de raquitismo calcipénico es la deficiencia dietética de vitamina D y/o de calcio. El raquitismo calcipénico también puede deberse a una disminución de la actividad de la vitamina D, bien por falta de conversión, o bien por resistencia al metabolito activo. El raquitismo vitamina D-dependiente tipo 1A se caracteriza por un defecto en la actividad de la 1 α -hidroxilasa. Se produce por mutaciones en el gen CYP27B1, que codifica el enzima 1 α -hidroxilasa, por lo que la forma inactiva 25(OH) vitamina D no puede convertirse a la forma activa 1,25(OH)² vitamina D, dando lugar a manifestaciones clínicas típicas del raquitismo carencial. Se transmite con herencia autosómica recesiva ⁽¹⁻³⁾.

La deficiencia del enzima 1 alfa-hidroxilasa se caracteriza por la aparición temprana de la enfermedad esquelética, hipocalcemia grave, hiperparatiroidismo secundario y moderada hipofosfatemia.

En este trabajo describimos la forma de presentación, evolución y la respuesta al tratamiento de un paciente pediátrico con raquitismo hipofosfatémico secundario a déficit de 1alfa-hidroxilasa.

Caso clínico

Presentamos el caso de un varón de 2 años y medio de edad, de raza caucásica, que fue ingresado a

los 14 meses de edad por estancamiento pondero-estatural objetivado a los 6 meses de vida. Los padres no eran consanguíneos y tenía dos hermanos sanos.

Antecedentes personales: embarazo controlado de evolución normal con ecografías prenatales normales, finalizado en parto eutócico en semana 40 de gestación. Somatometría al nacimiento: peso 4060 g (Percentil 75-97), longitud 52 cm (Percentil 75) y PC 36 cm (Percentil 50-75).

Lactancia artificial. Introducción de la alimentación complementaria a los 6 meses de vida. Diagnosticado de sensibilización a proteínas de leche de vaca a los 12 meses de edad, tratado con un hidrolizado de arroz.

Exploración física (14 meses de vida): peso 9,1 Kg (Percentil 6). Talla 74 cm (Percentil 9). Destaca aspecto distrófico, frente olímpica, fontanela anterior amplia y llena, sensación de craneotabes, ensanchamiento de muñecas y tobillos, rosario costal bilateral y tórax en tonel. Sedestación estable sin conseguir bipedestación.

Exámenes complementarios: el estudio bioquímico sanguíneo consecutivo queda reflejado en la [Tabla 1](#).

Tabla 1. Parámetros bioquímicos al diagnóstico y tras sucesivas pautas de tratamiento.

EDAD: MESES	Fósforo Plasma	Ca Sérico Total	Ca Iónico Sérico	FA *	PTH**	TRP***	TP/GFR****	Cociente Ca / Cr*****	TRATAMIENTO
Valores de referencia	4 7 mg/dl	9,4 10,8 mg/dl	1,12 1,32 mg/dl	40 426 U/L	10 65 pg/ml	84,8 2,4	4,6 ±0,6	<0,2	
14	1,2	8,9	1,22	2564	281	76,64	0,92	0.05	Calcitriol: 0,25 mcg/día; fósforo (70 mg/Kg/día); calcio (30mg/kg/día)
16	2,4	8,1	1,1	3366	793	22,25	0,53	0.007	Calcitriol: 0,5 mcg/día; fósforo (70 mg/Kg/día); calcio (30mg/kg/día)
18	3,7	8,1	1,03	8000	647	49,14	1,82	0.003	Calcitriol: 1 mcg/día; fósforo (90 mg/Kg/día); calcio (30mg/kg/día)
20	3,2	8,7	1,25	2900	296	33,00	1,06	0.03	Calcitriol: 2 mcg/día; calcio (30mg/kg/día)
22	4,5	9,4	1,2	1260	174	98,49	4,43	0.04	Calcitriol: 2,5 mcg/día
25	5,6	9,7	1,3	334	22	96,69	5,41	0.04	Calcitriol: 2 mcg/día
27	6,1	10,6	1,3	354	19	97,15	5,93	0.18	Calcitriol : 1 mcg/día
29	6,8	10,4	1,3	325	17,8	91,73	6,24	0.13	Calcitriol: 0,5 mcg/día

FA*: fosfatasa alcalina sérica de origen óseo. PTH**: hormona paratiroidea. TRP***: Reabsorción tubular de fosfato [100-(PO x Cr P x 100/CrO) / PP]. TP/GFR****: reabsorción tubular de fosfatos por 100 de GFR. [PP-((PO x Cr P) / CrO)]. Cociente Ca/ Cr*****: Ca orina/ Cr orina.

Los electrolitos y el ácido úrico eran normales tanto en sangre como en orina. Las transaminasas también eran normales. No se detectó glucosuria. El estudio metabólico de aminoácidos en sangre y orina, ácidos orgánicos y la cistina intraleucocitaria eran normales.

En sangre presentaba los siguientes parámetros: niveles de 25-OH vitamina D 54,3 ng/ml (20-40 ng/ml), niveles FGF23 sanguíneo 164,1 UR/ml (valores de referencia orientativos hasta 145 UR/ml), valores de 1-25 OH vitamina D al ingreso <14 y a las 4 semanas 65 (19-54 pg/ml).

En el análisis genético se detectó la variante c.335C>T (p. Pro112Leu) en homocigosis en el gen CYP27B1 (MIM#264700). Es una variante de significado clínico desconocido que ya ha sido descrita en otro paciente con raquitismo dependiente de vitamina D.

Como se aprecia en la [figura 1](#), en el estudio radiológico inicial mostraba una marcada osteopenia generalizada: ensanchamiento metafisario radiocubital distal, metacarpiano y de falanges, con aplanamiento y desflecamiento óseo y radiolucencias lineales subperiósticas diafisarias. La radiografía de muñeca realizada un año después ([Figura 1](#)) mostraba una marcada mejoría en la mineralización ósea y en la morfología de las metafisis.

El estudio ecográfico renal inicial mostraba una hiperecogenicidad renal bilateral.

Primeramente, se trató con calcitriol (0,25 mcg/día) y calcio oral (30 mg/kg/día) junto con fósforo oral

(inicialmente a 70 mg/Kg/día que se aumentó hasta 90 mg/Kg/día). Fue necesario incrementar la dosis de calcitriol hasta 2,5 mcg/día para revertir el cuadro. A medida que las cifras de fosforemia y calcemia se fueron normalizando, se suspendieron los suplementos de fósforo y calcio. La dosis de calcitriol se fue reduciendo a medida que los niveles de PTH fueron bajando hasta conseguir una dosis de mantenimiento de 0,50 mcg/día. ([Tabla 1](#))

Inició la deambulación a los 20 meses de edad. Tras un año y medio de evolución, se apreció una mejoría notable en su desarrollo pondero-estatural ([Figura 2](#)), los signos clínicos y analíticos se mantuvieron normales y las anomalías radiológicas desaparecieron. Durante el seguimiento se ha mantenido con dosis de calcitriol a 0,50 mcg/día y no se han detectado complicaciones derivadas del tratamiento.

La hiperecogenicidad renal bilateral mejoró en los controles posteriores.

Discusión

El raquitismo vitamina D-dependiente tipo 1A (VD-DR1A) es una rara enfermedad hereditaria que se transmite de forma autosómica recesiva y se caracteriza por un defecto en la actividad del enzima 1 α -hidroxilasa. Se produce por mutaciones en el gen CYP27B1, localizado en el cromosoma 12q13.1-13.3, que codifica el enzima 1 α -hidroxilasa; lo que origina que el metabolito inactivo 25(OH) vitamina D no pueda convertirse en la forma activa 1,25(OH)² vitamina D, dando lugar a manifestaciones clínicas típicas del raquitismo carencial⁽⁴⁻⁶⁾.

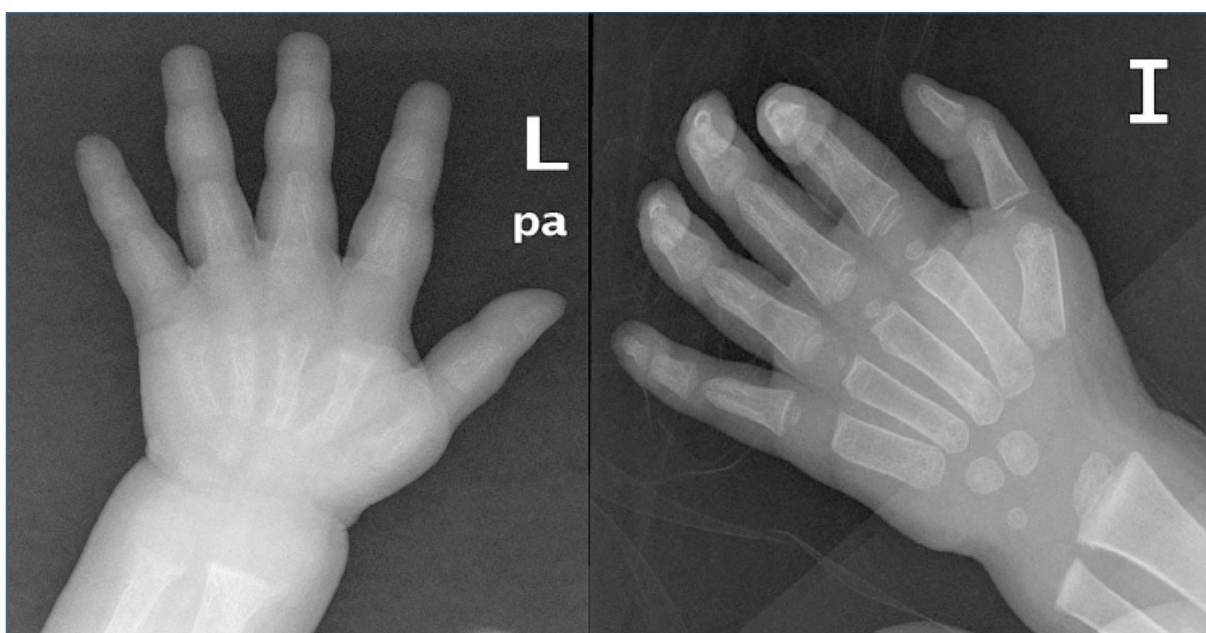


Figura 1. Radiografía de muñeca al diagnóstico y un año después de iniciado el tratamiento.

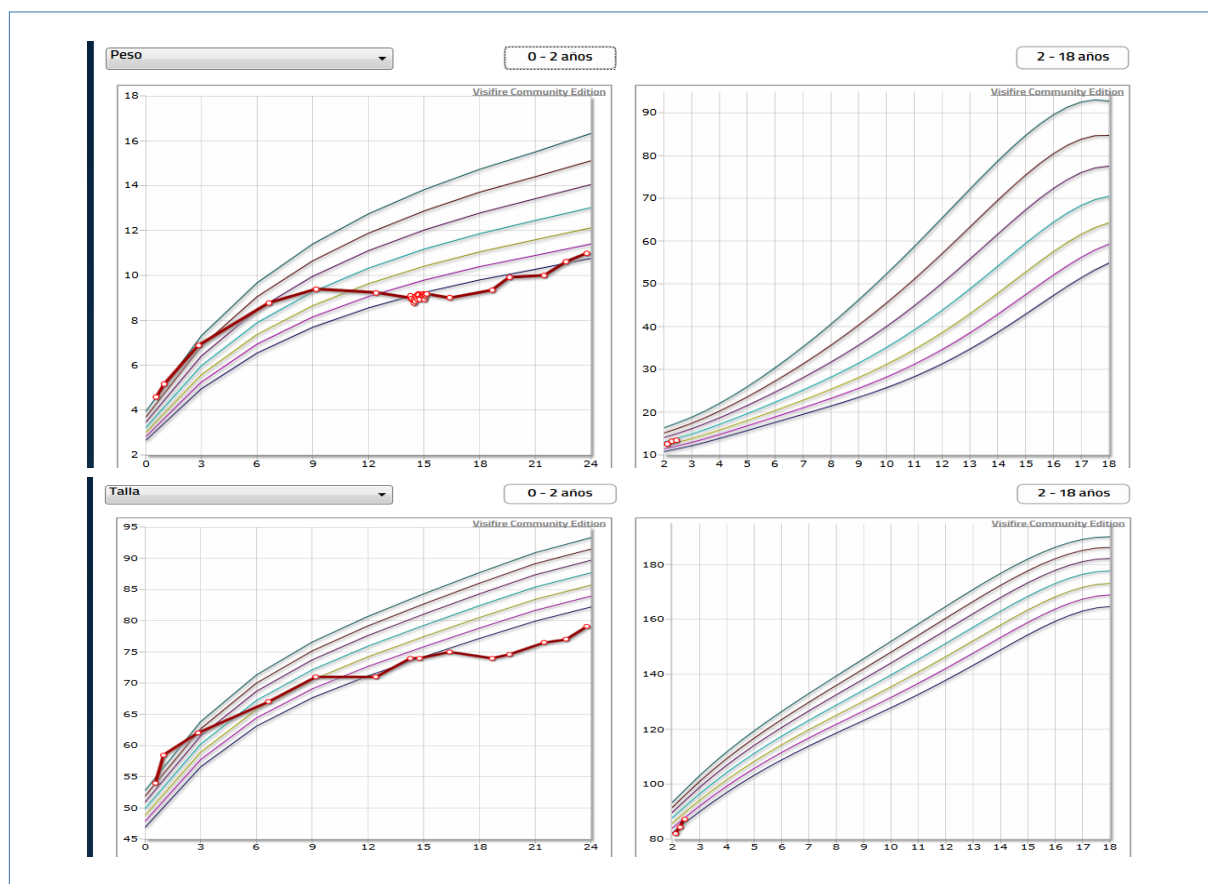


Figura 2. Evolución del peso y de la talla desde el nacimiento hasta la actualidad. Las tablas de crecimiento utilizadas proceden del Estudio Crecimiento, Fundación Orbegozo 2011.

El cuadro clínico expuesto se caracterizaba por presentar raquitismo con hipofosfatemia en lugar de hipocalcemia; que sería lo esperado al tratarse de un raquitismo calcipénico y un hiperparatiroidismo secundario. La carencia de vitamina D tiene como consecuencia una disminución notable de la absorción intestinal de calcio y en menor grado de fósforo, lo que va a provocar hipocalcemia, hipofosfatemia y un aumento secundario de la hormona paratiroidea (PTH). Por otro lado, es un hecho conocido que en individuos normales la administración de fosfato produce un descenso del calcio sérico; y que una pequeña disminución en la concentración sérica de calcio iónico origina un gran aumento en la concentración de PTH en suero (7-9). En nuestro caso, la administración oral de fosfato coincidió con un descenso de calcio sérico y con un agravamiento del hiperparatiroidismo secundario que ya existía previamente. A todo lo anteriormente referido, se añadió que el paciente, inicialmente, recibía un aporte insuficiente de calcitriol(10).

La PTH libera el calcio depositado en el hueso y estimula la reabsorción renal de calcio en la nefrona distal. Además, la PTH inhibe la reabsorción tubular

proximal de fosfato debido a la reducción de la actividad de los cotransportadores de sodio-fosfato en el túbulo proximal (NaPi-2a y NaPi-2c), lo que conduce a una mayor pérdida renal de fosfato. Existen varias formas de medir la excreción renal de fosfato. El método más usado es el cálculo de la reabsorción tubular de fosfato (TRP). Igualmente, la reabsorción de fosfato por cada 100 ml de filtrado glomerular (TmP/GFR) valora la reabsorción de fosfato a nivel renal teniendo en cuenta el nivel de fosfato en plasma (8,11). Como podemos comprobar en nuestro paciente, los valores más bajos de estas ecuaciones, que indicaban una elevada pérdida de fósforo por orina, coincidieron con cifras mayores de PTH y se regularizaron cuando las cifras de esta hormona se normalizaron.

A nivel óseo, el raquitismo provoca una deficiente mineralización del hueso o del tejido osteoide en crecimiento. En esta situación, existe un retraso del crecimiento y de la calcificación normal del cartílago epifisario (12). La secreción excesiva de PTH, por otra parte, activa la resorción ósea estimulando la proliferación y actividad de los osteoclastos; lo que libera más calcio al torrente sanguíneo. En nuestro

paciente, las alteraciones óseas se expresaron como un retraso grave del desarrollo pondero-estatural y las alteraciones radiológicas mencionadas. Es un hecho conocido que la elevación de la fosfatasa alcalina específica del hueso refleja el incremento de la actividad metabólica en el tejido óseo y que es un excelente marcador de la actividad de la enfermedad ósea ⁽¹³⁾. Probablemente, la elevación tan marcada de la fosfatasa alcalina que presentó nuestro paciente sea el reflejo del efecto deletéreo de la PTH sobre la matriz ósea.

En conclusión, presentamos un paciente con una forma rara de raquitismo hereditario vitamina D-dependiente tipo 1A (VDDR1A) que origina manifestaciones clínicas típicas del raquitismo carencial. Llama la atención en este caso la hipofosfatemia y el hiperparatiroidismo tan severo que presentó y las elevadas dosis de calcitriol que precisó para su corrección. El tratamiento recomendado es la administración oral de vitamina activa hidroxilada. Una vez iniciado el tratamiento, tras un empeoramiento inicial del hiperparatiroidismo, los parámetros bioquímicos en sangre se normalizaron y mejoraron tanto la curva de crecimiento como las manifestaciones esqueléticas. A pesar de su baja frecuencia, esta entidad se debería considerar en los niños con raquitismo y escasa respuesta al tratamiento con vitamina D.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno en relación con este artículo.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>)

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Referencias Bibliográficas

- Ramón-Krauel M. Raquitismo de causa genética. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2018; 9 (Suppl 1): 48-53. doi: <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2018.Mar.458>.
- Chan JK, Kaplan LE, Perwad F, et al. Vitamin D 1 alpha-hydroxylase gene mutations in patients with 1alpha-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92 (8): 3177-3182.
- Carpenter T. Etiology and treatment of calcipenic rickets in children. Drezner MK, Wolfsdorf JI editors. UpToDate 2020. Available at: www.uptodate.com.
- Ariceta G, Langman CB. Raquitismos vitamina D dependientes. Entidades con resistencia a la hormona paratiroidea. García Nieto V & Santos F (eds.). *Nefrología Pediátrica*. 2.ª ed. Madrid: Grupo Aula Médica; 2006: 221-231.
- Luis Velásquez-Jonesa L, Medeiros M, Valverde-Rosas S, et al. Seguimiento a largo plazo de un paciente con raquitismo dependiente de vitamina D tipo I. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2015; 72(3):190-194.
- Delvin EE, Glorieux FH, Marie PJ, Pettifor JM. Vitamin D dependency: replacement therapy with calcitriol? *J Pediatr.* 1981; 99(1): 26-34.
- El-Hajj Fuleihan G, Brown E. Parathyroid hormone secretion and action. Rosen CF editors. UpToDate 2017. Available at: www.uptodate.com.
- Ubetagoyena Arrieta M, Martínez Sainz de Jubera J, García de Andoin Barandiaran N, et al. Hipercalcemia e hipofosfatemia en niña con tumor ovárico. *Nefrología.* 2017; 37:113-114.
- Martínez Cordellat I. Hiperparatiroidismo: ¿primario o secundario? *Reumatol Clin.* 2012; 8:287-291.
- Edouard T, Alos N, Chabot G, et al. Short- and long-term outcome of patients with pseudo-vitamin D deficiency rickets treated with calcitriol. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96:82.
- Esbrit P. Mecanismo de acción de la PTH en el túbulo renal. *Nefrología.* 1988;1:4-8.
- Heird WC. Vitamin Deficiencies and Excesses. En: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Textbook of Pediatrics*. 17 ed. Philadelphia: Saunders, 2004: 186-9.
- Whyte MP. Physiological role of alkaline phosphatase explored in hypophosphatasia. *Ann N Y Acad Sci.* 2010; 1192:190.