

Otras causas de raquitismo no carencial: raquitismo resistente a vitamina D tipo II

Other causes of non-deficient rickets: Hereditary Vitamin D Resistant Rickets type II

Elena Lucas Sáez¹, Jesús Lucas², José Badía³, María Antonia Moreno¹, Maribel Giner¹

¹Pediatría. Hospital de Manises. Manises, Valencia

²Pediatría. Centro Salud Fernando el Católico. Castellón de la Plana, Castellón

³Pediatría. Hospital General de Castellón. Castellón de la Plana, Castellón

Resumen

El raquitismo es una enfermedad por fallo en la mineralización del hueso en crecimiento, cuya causa más frecuente es la carencial por déficit de vitamina D. La lactancia materna exclusiva prolongada, la prematuridad, la pigmentación cutánea y la escasa exposición solar, son factores de riesgo para desarrollar la enfermedad. Presentamos el caso de un paciente de 19 meses de edad con raquitismo grave, asociado a alopecia y a retraso psicomotor, que contaba con varios de estos factores de riesgo. La no respuesta al tratamiento con vitamina D3 y calcio hizo replantearnos la sospecha inicial sobre la etiología carencial, llegando al diagnóstico final de raquitismo resistente a vitamina D tipo II. Este raro trastorno, de herencia autosómica recesiva, se produce por una mutación en el gen del receptor de la vitamina D3 que provoca resistencia a su acción. Existe un amplio espectro de presentación clínica, con una respuesta variable e impredecible al tratamiento con altas dosis de vitamina D y sus metabolitos activos. Nuestro paciente por el momento no ha presentado respuesta a las distintas pautas de tratamiento.

Palabras clave: raquitismo, vitamina D, alopecia, resistencia al tratamiento

Abstract

Rickets is a disease due to inadequate mineralization of growing bone. One of the most relevant causes is Vitamin D deficiency. Exclusive prolonged breastfeeding, prematurity, skin pigmentation and low sun exposure, are risk factors to develop the disease. We report a 19-month-old child with severe rickets, associated to alopecia and psychomotor retardation, who had many of these risk factors. After not achieving results with vitamin D and calcium treatment, nutritional deficiency was discarded and final diagnosis of Hereditary Vitamin D Resistant Rickets was made. This rare autosomal recessive disorder is caused by mutations in the vitamin D receptor gene, leading to target organ resistance to it. There is a wide range of clinical presentation, with a variable and unpredictable response to treatment with high doses of vitamin D derivatives. Although we have tried different treatments, our patient has not yet improved.

Key words: rickets, vitamin D, alopecia, treatment resistance

Introducción

El raquitismo es una enfermedad metabólica ósea que afecta a la mineralización de los cartílagos de crecimiento antes de que se produzca la fusión de las epífisis. Ello provoca que éstos se adelgacen y ensanchen, además de que se hagan más débiles y puedan deformarse con la fuerza del peso corporal o de la musculatura que se inserte en ellos ⁽¹⁾.

La causa más frecuente de raquitismo es el déficit de vitamina D. Se trata de un problema todavía prevalente en países en vías de desarrollo, pero a menudo también debido a factores alimentarios y étnicos presentes en población inmigrante ⁽¹⁻³⁾.

Correspondencia:

Elena Lucas Sáez

Pediatría, Hospital de Manises

Manises, Valencia

E-mail: elenalucas77@hotmail.com

E-mail: mlucas@hospitalmanises.es

Tabla 1. Valores analíticos al diagnóstico y tras las sucesivas pautas de tratamiento.

	Valores ^a normalidad	Al diagnóstico	Tras tratamiento inicial	Tras 1 año y medio de evolución
Ca (mg/dL)	8,5-10,8	7,6	8,7	8,9
P (mg/dL)	4,5-6,5	2,3	1,8	2,5
PTH (pg/mL)	60-135	1.028	457	578
FA (UI/L)	384-1.966	2.399	1.489	2.125
25OH-D3 (ng/mL)	>30	9,6	29	>150
1,25(OH)2-D3 (pg/mL)	18-70	-	-	-

Presentamos un caso clínico de raquitismo grave con mala respuesta a tratamiento.

Caso clínico

Niño de 19 meses que ingresa en sala de pediatría de nuestro hospital, para estudio por estancamiento ponderal.

Como antecedentes personales fue un prematuro de 35 semanas de gestación, con madre hepatitis C+ y polihidramnios en el tercer trimestre. La somatometría fue adecuada al nacimiento para edad gestacional, con peso 3.030 g (p75), longitud 49 cm (p50) y perímetro cefálico de 34 cm (p75). Preciso ingreso hospitalario breve por hipoglucemia e ictericia en rango para fototerapia sin otras complicaciones. Recibió alimentación con lactancia materna.

Llevó seguimiento en consultas externas de Neonatología, con negativización de serología de hepatitis C.

Acudió a los controles de salud por su pediatra de Atención Primaria, con profilaxis adecuada con vitamina D3 durante los primeros 6 meses de vida, momento en el que se introduce la alimentación complementaria, aunque mantiene lactancia materna como alimento principal de su dieta. A partir de los 6 meses de vida se produce un estancamiento pondoestatural: a los 6m el peso se sitúa en p25 y la longitud en p10-25; al año de vida, el peso y la longitud en p10; y a los 18 meses, el peso en p3 y la longitud < p3 (Figura 1). El perímetro cefálico se mantiene estable en p50.

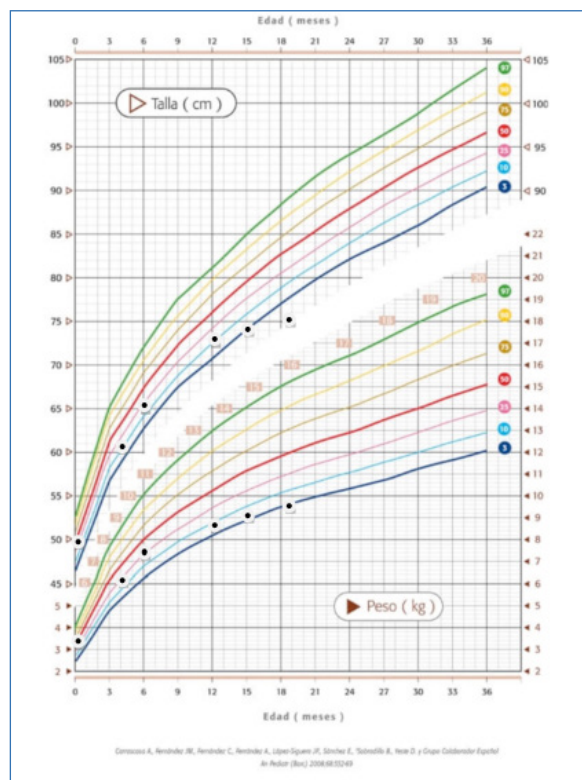
A los 13 meses inició seguimiento en consultas externas de Neuropediatría por retraso psicomotor. Todas las exploraciones complementarias realizadas (hormonas tiroideas, amonio, lactato y piruvato, esteroides en suero, ácidos grasos libres y de cadena larga, mucopolisacáridos y ácidos orgánicos en orina, resonancia magnética cerebral y fondo de ojo) fueron normales. Además fue valorado por Dermatología por

alopecia areata de cuero cabelludo, en tratamiento con monoxidillo y corticoides tópicos.

Como antecedentes familiares, los padres están sanos, son consanguíneos con relación de primos hermanos, y proceden de Pakistán. Tiene una hermana de 5 años sana.

A la exploración destaca un peso 9,4 kg (p3), longitud 76,5 cm (< p3) y PC 49 (p50). Presenta aspecto de desnutrición, con escaso panículo adiposo. La cabeza tiene una fontanela anterior amplia, con dehiscencia de suturas coronales y craneotabes. Presenta

Figura 1. Evolución de peso y talla desde el nacimiento hasta el diagnóstico.



áreas de alopecia areata en >50% del cuero cabelludo, con distribución normal del resto del vello corporal. El tórax es ancho y campaniforme, palpándose rosario costal. Los miembros son cortos, con deformidad de tibias en varo, y las metáfisis de muñecas y tobillos se aprecian engrosadas a la simple inspección.

A nivel neurológico presenta una hipotonía axial, con reflejos osteotendinosos conservados. La sedestación es estable y gatea, no ha iniciado bipedestación ni deambulación con apoyo.

El resto de la exploración por aparatos es normal.

Los análisis sanguíneos muestran una hipocalcemia e hipofosfatemia (calcio 7,6 mg/dL, fósforo 2,3 mg/dL) con elevación de fosfatasa alcalina y PTH (fosfatasa alcalina 2.399 UI/L, PTH 1.028,3 pg/ml) y valores disminuidos de vitamina D3 (25OH-D3 9,6 ng/mL). (Tabla 1). El hemograma y resto de iones fueron normales. El estudio de la función renal también resultó normal (aclaramiento de creatinina 159 ml/min/1,73 m², proteinuria 5,7 mg/m²/h, cociente calcio/creatinina 0,19; reabsorción tubular fósforo 92%).

Las radiografías de miembros muestran metáfisis irregulares y desfleçadas, con deformidad en copa (Figura 2). En la radiografía de tórax se aprecia rosario costal.

La ecografía abdominal es normal, sin signos de nefrocalcinosis.

También se realiza estudio analítico a la madre (Ca 9,4 mg/dL, P 2,8 mg/dL, PTH 80,7 pg/mL, 25OH-D3 7,6 ng/mL) y densitometría ósea que muestra osteopenia de fémur y columna lumbar. Estos datos sugieren osteopatía secundaria al déficit de vitamina D.

Las exploraciones complementarias confirman la sospecha clínica de raquitismo y descartan otras causas de malnutrición. Después de excluir la causa renal de raquitismo, dada las características del paciente (prematuridad, lactancia materna exclusiva prolongada) y de la madre (déficit de vitamina D y escasa exposición solar) la sospecha se dirige hacia la etiología carencial.

Se inicia tratamiento con vitamina D3 y calcio a altas dosis según últimas recomendaciones⁽⁴⁾ (5.000 UI/d de vitamina D3 durante 6 semanas y 30-75 mg/kg/día de calcio elemento para evitar el fenómeno del hueso hambriento), con mejoría parcial de los parámetros analíticos (Ca 8,7 mg/dL, 25OH-D3 29ng/mL, PTH 457pg/mL, FA 1489 UI/L), aunque sin mejoría del fósforo sérico (P 1,8 mg/dL), indicativo de resistencia a vitamina D (Tabla 1). Tras descenso paulatino de dosis, se produce un empeoramiento analítico, lo que hace replantear el diagnóstico. Se solicitan niveles de 1,25(OH)²-D3 que están muy elevados (182 pg/mL), lo cual dirige la sospecha hacia un raquitismo resistente a vitamina D tipo II. Se solicita estudio genético, con hallazgo de 2 variantes patogénicas en la secuencia codificante del gen VDR: c.152>C, p.Met51Thr y c.1051_1057delACCAAAG, p.Thr351Profs*7, localizadas en el DNA binding domain y en el ligand binding

Figura 2. Radiografías simples de muñeca y fémur de nuestro paciente.



Tabla 2. Características bioquímicas en los distintos tipos de raquitismo.

	Tipo	Calcio	Fósforo	Fosfatasa Alcalina	PTH	25OH vitamina D	1,25(OH) ₂ D	Calcio urinario
Raquitismo calciopénico	Déficit vitamina D	↓ o N	↓ o N	↑ o ↑↑	↑	↓	↑ o N	↓ o N
	Raquitismo resistente vitamina D tipo I	↓	↓ o N	↑↑	↑	N	↓	↓
	Raquitismo resistente vitamina D tipo II	↓	↓ o N	↑↑	↑	N	↑↑	↓
Raquitismo fosfopénico	Hipofosfatemia ligada X	N	↓↓	↑	N o ↑	N	N o ↓	↓
	Raquitismo hereditario hipofosfatémico con hipercalciuria	N	↓ o ↓↓	↑	N o ↓	N	↑	↑
	Deprivación nutricional de fósforo	↑ o N	↓	↑ o ↑↑	↓ o N	N	↑	↑ o N

domain, respectivamente. Ello provoca un cambio de aminoácido y una delección de siete nucleótidos, produciendo una alteración en el marco de lectura y un codón de parada de la transcripción en el aminoácido 358.

De acuerdo con las recomendaciones más recientes ⁽⁴⁾, se aumenta la dosis de calcio a 150 mg/kg/día y se decide cambiar a metabolitos activos de la vitamina D3, inicialmente con calcifediol (200 mcg/día), sin apreciar cambios. Posteriormente se decide cambio de tratamiento con dosis crecientes de calcitriol, hasta alcanzar 30 mcgr/día, sin evidenciar mejoría clínica ni analítica significativa (Ca 8,5 mg/dL, P 2,1 mg/dL, PTH 560 pg/mL, FA 2.123 UI/L).

Tras un año y medio de evolución, persisten las mismas deformidades esqueléticas y el estancamiento de crecimiento, aunque ha iniciado deambulación con ayuda de fisioterapia. A nivel analítico, existe cierta mejoría, aunque persiste el hiperparatiroidismo (Ca 8,9 mg/dL, P 2,5 mg/dL, PTH 578 pg/mL y FA 2.125 UI/L) (Tabla 1). No ha existido modificación de las imágenes radiológicas. Tampoco ha mejorado su alopecia.

No ha tenido infecciones relevantes salvo episodios de broncoespasmo inducidos por infecciones respiratorias, que han disminuido tras iniciar tratamiento de base con budesonida inhalada.

Ante la falta de respuesta al tratamiento se está planteando iniciar tratamiento con cinacalcet, en espera de aprobación por el comité ético.

Discusión

El raquitismo es una enfermedad consistente en el fracaso de la mineralización de la matriz ósea del hueso

en crecimiento ⁽¹⁾. La hipertrofia del osteoide del cartílago de crecimiento aumenta su longitud y deforma la línea de mineralización metafisaria, lo que se manifiesta radiológicamente como una línea irregular y un ensanchamiento en copa.

La causa más frecuente es la carencial por déficit de vitamina D y existen factores de riesgo bien definidos ^(1,2): déficit de calcio y vitamina D en gestante, prematuridad, lactancia materna exclusiva prolongada, no profilaxis con vitamina D3 en lactante, piel oscura y escasa exposición solar.

La mayoría de estos factores prevenibles, a menudo se agrupan en población inmigrante (Magreb y África Central, indígenas de Latinoamérica, Pakistán, India), que por sus características étnicas y socioculturales son deficientes en vitamina D ⁽⁵⁾.

Para el estudio etiológico del raquitismo debemos diferenciar las causas calciopénicas de las fosfopénicas. En las causas calciopénicas, los valores de fósforo serán normales o bajos, pero la PTH estará elevada. En las causas fosfopénicas los valores de calcio serán normales y la PTH estará normal o moderadamente elevada ⁽⁴⁾ (Tabla 2).

Dentro de las causas calciopénicas, los valores bajos de 25OH-D3 orientarán a déficit de vitamina D, y si ésta es normal, se solicitará la determinación de 1,25(OH)₂-D3, que estará baja en el raquitismo resistente a vitamina D tipo I (déficit de producción) y elevada en el tipo II (producción normal pero resistencia a su acción).

Las causas fosfopénicas vendrán determinadas por la pérdida renal de fosfato, en enfermedades como el síndrome de Fanconi, el raquitismo hipofosfatémico ligado a X, o menos frecuente, el raquitismo hereditario con hipercalciuria.

En nuestro paciente, a pesar de los datos clínicos y radiológicos tan floridos, los valores disminuidos de 25OH-D3, asociado a sus características étnicas, y la mejoría parcial tras tratamiento, orientaron el diagnóstico hacia la etiología carencial. Sin embargo, la hipofosfatemia mantenida y el empeoramiento del resto de valores analíticos tras la disminución del tratamiento, pese a haber logrado normalización de los niveles de 25OH-D3, hizo replantearnos el diagnóstico a un tipo de raquitismo resistente a vitamina D (Tabla 1). Casos similares han sido descritos en la literatura ^(6, 7).

Los niveles elevados de 1,25(OH)2-D3 orientaban a la posibilidad de raquitismo resistente a vitamina D tipo II, trastorno autosómico recesivo que se manifiesta con raquitismo grave y que puede asociar alopecia.

Esta rara enfermedad, de herencia autosómica recesiva, se produce por la resistencia a la acción de la forma activa de la vitamina D, debido a mutaciones en el gen de su receptor (VDR), localizado en el cromosoma 12. En nuestro paciente se hallaron 2 mutaciones, la primera de ellas descrita previamente en la literatura ⁽⁸⁾, lo que confirmó el diagnóstico de esta entidad. No se ha realizado estudio genético a los padres.

La falta de acción de la vitamina D provoca hipocalcemia, hipofosfatemia, hiperparatiroidismo secundario y raquitismo grave. Existe un amplio espectro de presentación clínica, con una respuesta variable e impredecible al tratamiento con vitamina D y sus metabolitos activos.

Los niños afectados son normales al nacimiento debido a un normal flujo de calcio transplacentario. Según el grado de hipocalcemia existe riesgo de tetania y convulsiones en los primeros 6 meses de vida y desarrollan la osteopatía grave en los siguientes 6-12 meses. El retraso psicomotor se atribuye a la debilidad muscular por la hipofosfatemia y al dolor óseo que provoca la deambulación. Además son frecuentes las complicaciones infecciosas, que empeoran el pronóstico de estos pacientes ⁽⁹⁾.

La alopecia también es un signo inconstante. Ocurre en 2/3 de los casos, como resultado de la falta de actividad del VDR en los queratinocitos. Puede estar presente al nacimiento, pero habitualmente aparece durante los primeros meses de vida, y puede ser universal o parcial, a menudo con un patrón inusual, ya que se alternan zonas de calvicie junto a otras con pelo ralo y otras con pelo normal, y no responde a los tratamientos habituales.

Existen descritos hasta el momento 50 mutaciones del gen VDR ⁽⁸⁾, aunque nuevas mutaciones han sido publicadas en la bibliografía reciente ⁽⁹⁾. Las mutaciones en el dominio DNA-binding del VDR producen una total disrupción estructural de la unión del receptor, lo

que provocan una falta total de respuesta al tratamiento con 1,25(OH)2-D3. Una característica común de estos pacientes es que todos tienen alopecia ⁽¹⁰⁾.

Por otra parte, algunos pacientes portadores de mutaciones en el dominio ligand-binding del VDR tienen una respuesta parcial al tratamiento ^(8, 10).

El tratamiento consiste en altas dosis de vitamina D3 (4.000-50.000 UI/día) o sus metabolitos activos (calcifediol 20-200 mcg/día o calcitriol 17-20 mcg/día) ^(11, 12).

Un porcentaje de pacientes presenta una mejoría de los síntomas y resolución de la osteopatía, sugiriendo una resistencia parcial que puede mejorar la absorción intestinal de calcio con estas dosis farmacológicas. En estos casos ocurre una normalización bioquímica y radiológica en un plazo de 3 a 5 meses tras el inicio de tratamiento, aunque la alopecia nunca mejora ⁽¹¹⁾. Tras la corrección de la hipocalcemia ocurre la normalización de la hipofosfatemia sin necesidad de suplementos de fósforo.

Cuando existe falta de respuesta a este tratamiento, la alternativa es el uso de calcio intravenoso. Ello indica que una de las claves fisiopatológicas del raquitismo resistente a vitamina D tipo II es la incapacidad de absorber calcio a nivel intestinal, trastorno desencadenante del hiperparatiroidismo y de la grave osteopatía, y que las acciones del VDR son esenciales para el crecimiento normal y la homeostasis ósea. Este tratamiento precisa de catéter central, y la dosis utilizada es de 75 mg/kg de calcio elemental, administrado en periodos de 18-20 horas ⁽⁷⁾, monitorizando de forma cuidadosa los niveles plasmáticos de calcio, fósforo, PTH y de calcio urinario. La presencia de complicaciones infecciosas graves dificulta este tratamiento ^(7, 13), tras el cual algunos pacientes tampoco obtienen respuesta.

Por el momento no existen otros tratamientos disponibles, aunque una publicación reciente presenta un paciente tratado con éxito con cinacalcet, tras fracaso del resto de tratamientos habituales ⁽¹³⁾. El uso de este calcimimético se basa en un intento de frenar el aumento de PTH secundaria al defecto de absorción intestinal de calcio, y ha demostrado su eficacia en casos de hiperparatiroidismo secundario en otras enfermedades ⁽¹⁴⁾. En el caso publicado, se logró la supresión de la PTH y la resolución de los cambios radiológicos de raquitismo ⁽¹³⁾.

Conclusiones

El déficit de vitamina D es la causa más frecuente de raquitismo. Sin embargo, casos con manifestaciones clínicas graves, escasa respuesta al tratamiento y presencia de otros factores asociados como la alopecia y

la consanguinidad, deben hacer plantearnos otras posibles causas.

El tratamiento del raquitismo resistente a vitamina D es un desafío. Por el momento nuestro paciente no ha presentado respuesta a las distintas pautas de tratamiento empleadas.

Conflicto de intereses

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

Referencias Bibliográficas

1. Larry A. Greenbaum. Rickets and Hypervitaminosis D. In: Robert M. Kliegman. Nelson Textbook of Pediatrics 19th ed. 2011: 711-735.
2. MC Gancedo, MC Hernández-Gancedo. Raquitismo. *Pediatr Integral* 2007;XI (7): 593-598.
3. JC Silva Rico, N Silva Higuero. Raquitismo carencial y otras formas de raquitismo. *Pediatr Integral* 2011;XV (7): 654-668.
4. Thomas Carpenter. Etiology and treatment of calcepic rickets in children. *Uptodate* 2013.
5. Choudhury S, Jebasingh KF, Ranabir S, Singh TP. Familial vitamin D resistant rickets: End-organ resistance to 1,25-dihydroxyvitamin D. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17(Suppl 1): S224-7.
6. Donghi V, Di Frenna M, di Lascio A, Chyiumello G, Weber G. Vitamin D dependent rickets, diagnostic and therapeutic difficulties: two case reports. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011;24 (9-10):801-5.
7. Peter J Malloy, Jining Wang, Tark Srivastava and David Feldman. Hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D-resistant rickets with alopecia resulting from a novel missense mutation in the DNA-binding domain of the vitamin D receptor. *Mol Genet Metab* 2010; 99(1):72-79.
8. Peter J Malloy, Veibor Tasic, Doris Taha et al. Vitamin D receptor mutations in patients with hereditary 1,25 dihydroxyvitamin D-resistant rickets. *Mol Genet Metab* 2014;111(1):33-40.
9. Papadopoulou A, Bountouvi E, Gole E et al. Identification of a novel nonsense mutation in the ligand-binding-domain of VDR and clinical description of two Greek patients with hereditary vitamin D-resistant rickets and alopecia. *Horm Res Paediatr* 2014; 82 (3): 206-12.
10. Surender K, Kochar IPS, Ahmad A et al. Hereditary vitamin D rickets: a case series in a family. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014; 27 (11-12):1217-1222.
11. Malloy PJ, Feldman D. Genetic Disorders and Defects in vitamin D action. *Endocrinol Metabol Clin N Am* 2010 (39):333-346.
12. Portale A, Perward F and Miller W. Rickets due to hereditary abnormalities of vitamin D synthesis or action. In: *Pediatric Bone*. Chapter 25, 2012: 679-698.
13. Srivastava T, Alon U. Cinacalcet as adjunctive Therapy for hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D-resistant rickets. *Journal of Bone and Mineral Research* 2013 (28): 992-996.
14. Calcimiméticos para el hiperparatiroidismo secundario en pacientes con nefropatías crónicas (Revision Cochrane traducida). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014 Issue 12. Art. No.: CD006254. DOI: 10.1002/14651858.CD006254.