RAQUITISMO VITAMINO RESISTENTE

Por el Dr. LUIS GIVOVICH M.

Hospital Luis Calvo Mackenna. Cátedra del Prof. Aníbal Ariztia.

Desde que Huldshinsky, en 1919, descubriera la sorprendente curación del raquitismo por la luz ultravioleta, vienen las observaciones de casos resistentes a tal tratamiento, por lo que se les dió la denominación de "raquitismos úveoresistentes".

En 1926, Windaus y Hess obtienen idénticos resultados usando la vitamina D; no obstante, ello se continuó con la misma denominación para los casos resistentes, a pesar de ser más representativa la de "vitamino resistente", ya que en último término la luz ultravioleta, al actuar sobre la piel y capilares sanguíneos superficiales, no hace sino activarla pro-vitamina.

Existen muy pocos casos de verdaderos raquitismos vitamino resistentes puros descritos en la literatura mundial (Albright y col., Elliot y Park-Bodansky-Martinho de Rocha-Elizabeth Brakeley y últimamente, entre nosotros, Trautman), y todos ellos se han caracterizado por su rebeldía al tratamiento con vitamina D, a pesar de recibir grandes dosis (22.900,000 U., el caso de Trautman), con persistencia de los signos raquí-ticos por años (hasta los 16 años en el caso de Albright y hasta el día de hoy en el de Trautman).

Al hablar de raquitismo vitamino resistente debe descartarse aquellos que suelen observarse coexistiendo con enfermedades de tipo intestinal o hepático (enfermedad celíaca, esteatorrea-sprue-cirrosis hepática, anomalía de las vías biliares, etc.), en todas las cuales hay un defecto en la absorción tanto de la vitamina D como del calcio y fósforo y los

que curan con su administración parenteral.

También es necesario descartar aquellos raquitismos de tipo renal como el síndrome de Toni, Fanconi, nefrocalcinosi-sis, raquitismo cistinúrico, raquitismo renal, todos los cuales, al igual que el vitamino resistente, no curan aún con dosis enormes de vitamina D, pero en cuyos mecanismos de producción interviene fundamentalmente una alteración en la función renal; siendo posible observar diabetes renal en el síndrome de Toni, Fanconi, depósitos de fosfato de calcio en la médula renal en la nefrocalcinosi-sis, glucosuria y eliminación de cristales de cistina en el raquitismo cistinúrico y franca insuficiencia renal en el raquitismo renal y en todos ellos polidipsia, poliuria, glucosuria, etc., con variable intensidad, que está demostrando una acción directa hipófiso-renal.

Sólo nos quedaría el raquitismo por acidosis, pero a éste podríamos considerarlo, por la semejanza de sus síntomas, con el raquitismo de tipo renal, en el que hay una exageración de la acidosis, que en todos ellos se observa sólo como una consecuencia del desequilibrio ácido-básico, que acarrea el trastorno del metabolismo calcio-fósforo, y no como causa de él.

Lógicamente en todos ellos, como en el vitamino resistente, hay hechos comunes, porque en todos se encuentra un común denominador, cual es la alteración del metabolismo del calcio y fósforo, que impide el depósito normal de las sales de calcio en las zonas de crecimiento del hueso.

Comprendido así el verdadero raquitismo vitamino resistente, nos faltaría aclarar su fisiopatología:

Erdheim, en 1914, demostró por primera vez hiperplasia de las glándulas paratiroides en pollos raquíticos, la que ha sido comprobada en posteriores investigaciones.

Esta hiperplasia paratiroidea se podría explicar como un fenómeno compensatorio a la baja inicial del fósforo y calcio sanguíneo, producido por la carencia de vitamina D y por medio del cual la hormona paratiroidea, en una acción compleja en que interviene la fosfatasa básica, movilizaría el calcio y fósforo desde los huesos hacia la sangre (balance negativo). Producida tal alteración humoral con consecuente desequilibrio ácido-básico, actúa, a su vez, a nivel de los riñones, provocando abundante eliminación de fosfatos (hipofosfemia), buscando así el equilibrio.

Explicado así el fenómeno, al administrar vitamina D (cuya carencia lo produciría), todo debería volver a su lugar, puesto que se regula la absorción y eliminación del calcio y fósforo en forma normal (balance positivo), no habiendo necesidad del fenómeno hiperplásico compensatorio. Esto ocurre así en el raquitismo corriente, pero no en el raquitismo vitamino resistente.

¿Hay en estos niños una alteración primitiva en la glándula paratiroides o existe algún otro mecanismo complejo humoral, que mantiene esta hiperplasia?, ¿o bien hiperfunción paratiroidea?

Albright extirpó a su caso una paratiroides y observó subida de la fosfemia con baja de la calcemia, lo que demostraría el importante rol que ella desempeña.

Marfani, Finkelstein, Hess y otros colocan al raquitismo corriente entre las anomalías endógenas y exógenas e insisten en la predisposición hereditaria (observaciones en familias y en gemelos), la que podría radicar en la glándula paratiroides, cuya alteración más avanzada, ya irreversible, nos explicaría la vitamino resistencia.

Sin embargo, esta hipótesis caería por tierra con el estudio anátomo-patológico del caso que paso a describir, en el que después de un estudio detallado y minucioso de todas las glándulas de secreción interna, especialmente paratiroides, no se ha encontrado ninguna alteración de importancia. Esto podría deberse a defectos en nuestra técnica o a que la alteración paratiroidea fuese únicamente de tipo funcional y mantenida por otros mecanismos de tipo humoral o neuroendocrinos hasta ahora no vislumbrados.

E. F. S. — Obs. N° 49/4040. — Hosp. L. Calvo Mackenna.

Consulta por primera vez al hospital el 12 de julio de 1949, a la edad de 9 meses, con un peso de 6,150 g y una talla de 63,5 cm. Fué enviado desde la Policlínica de la Fuerza Aérea por un cuadro de bronquitis espástica de 5 días de evolución, complicada de bronconeumonía, tratada con penicilina, sulfatiazol y calcobrol endovenoso sin resultado.

Antecedentes hereditarios. — Padres sanos, con reacciones serológicas negativas y sin antecedentes de tuberculosis. No hay hijos fallecidos. Dos abortos espontáneos. Un hermano de 3 años sano.

Antecedentes personales. — Parto normal de término en el Hospital de Carabineros. Pesó al nacer 2,980 g y presentaba una hemangioma en la región occipital. Controlado por el hospital recibió pecho hasta los 2 meses de edad, al cabo de los cuales pesaba 4,400 g. Se inicia pecho cada 4 horas y se le indica Adevigor, 10 gotas. Al control de los 3 meses pesaba 5,600 g. Se diagnostica raquitismo (rosario costal, cráneotabes e hipotonía), por lo que se prescribe un "golpe" de vitamina D per os. Al control de los 6 meses pesaba 6,800 g. Hay constancia de persistencia de los signos raquíticos, pero no de la conducta seguida (según la madre se le dió un segundo "golpe" per os).

A los 7 meses de edad ingresa a la Policlínica de la Fuerza Aérea, pesando 6,000 g y con signos de raquitismo florido. Se le inyectan 600.000 U. de vitamina D (Vi De Wander).

Al control de los 8 meses persisten con igual intensidad los signos raquíticos. Se inyectan un nuevo "golpe" de vitamina D (Vigantol fuerte) y se indican 30 gotas diarias de Ultraden junto con 6 cucharaditas de citrato de sodio al 10 %. Además, 100 mg diarios de vitamina C y baños de sol. Como

alimentación 3 mamaderas de leche Nido, 2 sopas con puré de verduras e bigado y plátanos.

Quince días después de iniciada esta terapia consulta por el cuadro broncopulmonar que motivó su hospitalización, y ante la posibilidad de una bronconeumonía se inyectó otro "golpe" de vitamina D (Vigantol fuerte), pues persistían los signos raquíuticos.

Examen físico. — Se encuentra un lactante febril, disneico con aleteo nasal y tiraje. Piel pálida con el turgor y elasticidad disminuido. Panículo disminuido. Hipotonía muscular marcada con funciones estático dinámicas retrasadas. Peso 6.150 g. con talla de 63.5 cm; circunferencia craneana de 44.5 cm y torácica de 40.5 cm. Cabeza grande con frente olímpica, fontanela anterior 7 x 7 a nivel, con sepa-

mograma: glóbulos rojos: 2.670.000; glóbulos blancos: 6.900; bas.: 0; eos.: 4; mielo.: 0; bac.: 1; seg.: 46; juv.: 0; linfo.: 40; mono.: 1; Kahn (—); Kline (—); tuberculina (—).

Evolución en el Servicio. — El cuadro agudo broncopulmonar cedió a los pocos días, persistiendo tos accesiforme, pero con Bordet negativo. En estas condiciones, y a pesar que las dosis de vitamina D, que había recibido hasta su ingreso al Servicio, bastaban por sí solas para curar el raquitismo iniciado a los 3 meses de edad, se decidió hacer caso omiso de ellas e iniciar el tratamiento como si estuviésemos frente a un caso de raquitismo corriente y así se inyectó el primer "golpe" de vitamina D (Grifivitan D2). Por haber estado en contacto con sarampión y por su

Fig. 1.—E. F.—Protoc. N° 148/49.

Cartilago de crecimiento. Obsérvese la irregularidad en la disposición del cartilago arrosariado y el depósito de substancia osteoide.

ración de suturas que la prolongan hasta fontanela posterior, que mide 1 x 1. Extensas zonas de craneotabes bilateral.

Ausencia de dentadura.

Faringe muy congestiva.

Tórax blando ensanchado hacia la base, con marcado rosario costal y canales de Harrison. Prominencias del esternón. A la auscultación pulmonar, roncus y sibilancias diseminados en ambos campos. No se encontraron signos de condensación (la radioscopia dió signos difusos de condensación el vértice izquierdo).

Abdomen globuloso con pequeña punta de hernia umbilical. Hepatomegalia de 2 cm.

Notorio engrosamiento de la epifisis.

Los exámenes de laboratorio dieron: fósforo: 1.9 y calcio: 8 mg %. Orina: indicios leves de albúmina. Radiografía del carpo y rodilla reveló lesiones raquíuticas muy marcadas. Proteinemia: 63.4 o/oo. He-

Fig. 2.—E. F.—Protoc. N° 148/49.

Disposición periosteal y endocondral. Abundante depósito de substancia osteoide.

anemia, se practicó una serie de 3 transfusiones. No obstante ello, hizo un sarampión en forma arrastrada, persistiendo una tos accesiforme sospechosa de coqueluche.

Siete días después de este primer "golpe" los exámenes dan: fosfemia: 2 y calcemia: 8 mg %; fosfatasa, 9.6 U. Bodansky; glicemia: 1.14 y uremia: 0.15 g %; reserva alcalina: 51.9 vol. %; cloroplasma: 3.82; cloroglobular: 1.89; índice: 0.50; orina: discreta albuminuria sin glicosuria ni cristales de cistina, pero sí cristales de fosfato amonio magnésiano; proteinemia: 69.8 g o/oo. Hemograma: glóbulos rojos: 3.530.000; glóbulos blancos: 9.800; bas.: 0; eos.: 3; mielo.: 0; juv.: 0; bac.: 3; seg.: 44; linfo.: 46; mono.: 4; fondo de ojo: normal. Presión arterial: 12/8-12½/8. Un examen neurológico demuestra una excitabilidad mecánica algo aumentada y una punción subdural revela la presencia de

una hidrocefalia externa. La radiografía del cráneo resultó normal.

A los 14 días de este primer "golpe" se toma una radiografía ósea que no revela signos de reparación. La calcemia da 9 mg %; fosfemia: 2.3 mg %; fosfatasa: 20 U. Bodansky; orina: albúmina indicios marcados, no se observaron cristales. Presión: $10\frac{1}{2}/6\frac{1}{2}$. En estas condiciones se decide inyectar un segundo "golpe" nuevamente Grifovitán D2, 600,000 U. en dos dosis y se inicia una serie de aplicaciones de luz ultravioleta día por medio, con dosis sub-eritema, practicándose 8 en total. Los exámenes al cuarto día de este segundo golpe dan: fosfemia: 3.2 y calcemia: 10 mg %; fosfatasa: 3.6 U. Bodansky; cloroglobular: 1.86; cloroplasmático: 3.60; índice globular: 0.50; orina: albúmina, indicios leves, no se observan cristales.

A los 7 días siguientes los exámenes dan: fosfemia: 0.3 y calcemia: 9 mg %; fosfatasa: 18.7 U. Bodansky; cloroglobular: 1.8; cloroplasmático: 3.58; índice globular: 0.50; orina: albúmina indicios, no se observan cristales.

Intercurre una varicela que obliga a suspender las sesiones de ultravioleta. La fosfemia está en 3.7 y calcemia: 10 mg %; fosfatasa: 22.9 U. Bodansky. Hemograma: glóbulos rojos: 2,340,000; glóbulos blancos: 5,700; bas.: 0; eos.: 1; miel.: 0; juv.: 0; bac.: 3; seg.: 24; linfo.: 57; mono.: 10. Orina: nada especial.

Después de su varicela continúa febril, con tos accesiforme. Al examen únicamente se observa faringe muy enrojecida. La fosfemia cae a 2.6 y calcemia a 8.5 mg %; fosfatasa: 14.6 U. Bodansky. Los signos raquíticos persisten como al ingreso.

Presenta un nuevo cuadro broncopulmonar como el de ingreso, que obliga a una terapia de penicilina y sulfa durante 7 días (1,120,000 U. y 11.5 g. respectivamente) y se practica una serie de transfusiones, sin observarse regresión. En este momento la tos se presenta ya en acceso franco, con examen de Bordet positivo, iniciándose inyecciones diarias de caleobrol.

Pocos días después comenzó a evolucionar una bronconeumonía, que dió signos estetocástico y radiológicos, motivo por el cual se inyectó un tercer "golpe" de vitamina D (ortocrecín fuerte), iniciándose nuevamente terapia de sulfatiazol y penicilina, la que fué reemplazada 3 días después por estreptomycin. No obstante, el cuadro bronconeumónico evolucionó hacia su agravación progresiva hasta su fallecimiento, ocurrido al octavo día de iniciado, y mostrando en su evolución signos francos de insu-

ficiencia cardiocirculatoria. Recibió esta vez 13.75 g de sulfatiazol, 1,040,000 U. de penicilina y 1.5 g de estreptomycin. Los últimos 2 días se le inyectó, además, 300,000 U. de vitamina D (Grifovitán D2) diariamente.

ANATOMIA PATOLOGICA

Sistema óseo: En el cráneo se notan zonas reblandecidas del casquete. Las clavículas se doblan fácilmente, apreciándose, en su mayor parte, que están constituidas por un tejido fibro cartilagíneo; sólo en las partes centrales se ve un tejido óseo esponjoso. Las articulaciones condro costales están aumentadas de tamaño, nodulares, dando en conjunto un aspecto arrosariado, que es especialmente notorio por la capa pleural de la articulación. Las líneas de osificación provisoria son francamente irregulares; esto se aprecia en forma más notoria en las epífisis inferiores de los fémures, donde adquiere un ancho de unos 4 mm.

Histológicamente se aprecia la irregularidad de la línea de osificación, en las que el cartilago seriado pierde totalmente su disposición típica en pilas de moneda, observándose gran cantidad de sustancia osteoide. (Figs. 1 y 2).

Histológicamente se examinan 4 paratiroides, timo, supra-renales, tiroides, hipófisis y páncreas. En general, estas glándulas se ven de aspecto normal, a excepción del timo que presenta un aumento de su tejido intersticial.

Se encuentra, además, bronquitis mucóidea, con peribronquitis y bronconeumonía alveolar e intersticial.

Comentario.

No hay duda que estamos en presencia de un raquitismo vitamino resistente, puesto que después de recibir alrededor de 6,000,000 de U. de vitamina D, mantuvo signos clínicos, humorales y radiológicos de un raquitismo florido, que tuvo su máxima confirmación en la anatomía patológica. Tampoco hay duda que se trata de un verdadero raquitismo vitamino resistente, puesto que con los exámenes clínicos y de laboratorio (ausencia de diabetes o insuficiencia renal, de depósito de calcio en la médula renal, de eliminación de cristales de cistina de hipertensión, etc.) fué posible descartar todos los otros síndromes raquíticos a que ya me he referido.

En cuanto a la conducta observada en este caso fué, en primer término, la de afianzar el diagnóstico de raquitismo verdaderamente resistente, etapa en la que nos quedamos por su inesperado fallecimiento. Pensábamos posteriormente, considerando las bases fisiopatológicas ya expuestas, no insistir en los "golpes vitamínicos" sucesivos, que hasta ahora no han demostrado ninguna efectividad, sino que intervenir frenando la actividad paratiroidea (paratiroidectomía parcial, radioterapia o medios químicos), con lo que podríamos haber observado alguna modificación si los hechos ocurren como los hemos planteado en este trabajo.

Sumario.

El autor presenta la observación clínica de un niño con raquitismo vitamínico resistente. Nacido de parto normal, alimentado al pecho, que recibe vitamina D desde la edad de 2 meses, y que sin embargo, a los 3 se diagnostica raquitismo, por lo que se prescribe un golpe de vitamina D por os. Como siguieran los signos raquíticos, se le siguen inyectando dosis masivas de vitamina D hasta una cantidad cercana a los 6.000.000, sin observar cambios en su sintomatología. El niño fallece a los 9 meses de una bronconeumonía y en Anatomía Patológica se encuentran las lesiones características de un raquitismo. Las glándulas endocrinas estaban normales.

Se revisa la literatura y se analizan los distintos tipos de raquitismo.

Summary.

The author reports the clinical history of an infant with vitamin resistant rickets. The infant was born after a

normal pregnancy, breast fed until 4 months, and given adequate amounts of vitamin D since the age of two months. At the age of three months the diagnosis of rickets was established and he received a single dose of 600,000 units of vitamin D by mouth. As nevertheless the clinical and laboratory signs of rickets persisted he received during the following months a total of 6 millions units injected in ten massive doses. The infant died at the age of 9 months of a pneumonia and at post-mortem the characteristic findings of rickets were encountered. The endocrine glands were normal.

The author reviews the literature and analyses the different types of rickets.

Bibliografía.

- BEST y TAYLOR. — Las bases fisiológicas de la práctica médica.
 BRENNEMANN. — Rickets. Vol. 1, cap. 36.
 BOYD, J. D. y STERN, G. — Concomitancia de la acidosis crónica con el raquitismo tardío. *A. J. of D. of Ch.* 64: 594, 1942.
 FINKELSTEIN. — Tratado de las enfermedades del lactante.
 GAMBIRASSI. — Archivos Argentinos de Pediatría 21: 45, 1944.
 NOVEL, EDMUNDO. — Las secreciones internas y la constitución en la infancia.
 ROSSEN, J. A. y DANIS, P. — Raquitismo Renal. *J. of P.* 18: 103, 1941.
 ROBERTSON, B. R.; HARRIS, R. C. y MC CUNE, D. — Raquitismo úveo-resistente. Mecanismo de la acción terapéutica del calciferol. *A. J. of Ch.* 64: 948, 1942.
 RUIZ, C. — Raquitismo vitamino resistente. Archivos Argentinos de Pediatría 22: 54, 1944.
 URQUIJO, C.; WAISMANN y BONFANTE. — Archivos Argentinos de Pediatría 17: 374, 1942.
 TRAUTMAN, A. — Revista Chilena de Pediatría 2: 109, 1947.