

Raquitismo resistente hipocalcémico, forma pseudocarencial o de Prader

Dres. Francisco Beas,* Marta Eggers,* Eduardo Welch**

El raquitismo resistente hipocalcémico es una forma especial de raquitismo caracterizada por comienzo precoz (se manifiesta antes del año de edad); se acompaña: de hipocalcemia difícil de corregir, que frecuentemente se traduce por tetania; de hipofosfemia moderada, corregible con el tratamiento; de aminoaciduria generalizada y de hipercloremia. Tiene herencia autosómica dominante y por lo general no responde a las dosis habituales de vitamina D. A esto se agregaría, posteriormente, defecto del esmalte de los dientes definitivos.

Esta forma especial de raquitismo resistente fue descrita por Prader en 1961, quien recopiló varios casos de la literatura y comunicó otros propios, y estableció las diferencias que lo distinguen del raquitismo resistente hipofosfémico familiar. Lo denominó Raquitismo Resistente Familiar Pseudocarencial por su parecido clínico y de laboratorio con el raquitismo carencial simple, del que se diferencia por la falta de respuesta a las dosis habituales de vitamina D y en la presentación familiar.

Sería una afección muy poco frecuente, existiendo pocos casos comunicados, y de éstos los hay muy acentuados y otros más leves, siendo los requerimientos de vit. D muy variables.

Su etiopatogenia no está aún bien establecida, pero probablemente se deba a un trastorno en la metabolización de la vit. D, a nivel de su conversión a metabolitos activos. Esta falla podría ser de grado variable, lo que explicaría que algunos pacientes requieran dosis menores de vit. D, y otros casos, dosis altísimas. La absorción intestinal de la vit. D, cuando ha sido estudiada en este tipo de paciente, se ha encontrado normal.

A continuación se presenta un caso estudiado en el Servicio de Endocrinología del Hospital Arriarán, que por sus características clínicas, de laboratorio, tipo de respuesta al tratamiento y antecedente familiar positivo, estimamos que corresponde a esta forma pseudocarencial descrita por Prader.

CASO CLINICO

I.E.M., dos años de edad, referido para estudio por presentar un raquitismo florido, a pesar de haber recibido vit. D² 600.000, en forma repetida desde el mes de edad.

Antecedentes familiares. Padre y madre jóvenes, sanos, no parientes entre sí. Sin deformaciones óseas, de estatura normal. La madre ha tenido sólo dos embarazos, primero una niña que falleció a los 11 meses de bronconeumonía y que habría presentado deformaciones torácicas atribuidas a raquitismo, pero que no alcanzó a ser estudiada. El segundo hijo es el paciente presentado. No hay antecedentes de otros familiares con talla baja o deformaciones óseas.

Antecedentes personales. Embarazo normal. Primeros movimientos fetales al cuarto mes. Parto de término, normal. Peso de nacimiento 3.820 gramos. Período RN, normal.

Alimentación. Lactancia, 1 mes. Luego leche y harinas en cantidad y concentración adecuadas, indicados en los controles médicos. Comida desde el tercer mes. Huevo, carne y legumbres desde el sexto mes. Rechazo parcial de la alimentación desde los ocho meses.

Desarrollo psicomotor. Aparentemente normal hasta el año; sonríe a los dos meses, se sienta a los seis meses, dentición a los 3 meses, camina con apoyo desde los 10 meses, primeras palabras alrededor del año. Nunca caminó solo, apreciándose deterioro del desarrollo motor después del 1 ½ año, llegando a ser incapaz de sentarse solo a los dos años. No controla esfínteres.

Enfermedades anteriores. Bronquitis a repetición. Diarrea de corta duración, un episodio.

Enfermedad actual. Habría sido eutrófico hasta aproximadamente los nueve meses de edad, presentando sólo resfrios y bronquitis. Su control médico periódico

*Unidad Endocrino genética, Hospital Arriarán.

**Servicio de Medicina, Hospital Arriarán.

lo efectuaba en forma particular. A los nueve meses el médico tratante hace el diagnóstico de raquitismo, consignando la presencia de cráneo tabes + + +. Hasta ese momento había recibido vit. D₂ 600.000 U. dos veces, oral, al mes y a los tres meses. El médico indica como tratamiento del raquitismo vit. D₂ oral 600.000 U. cada 15 días por tres veces, lo cual la madre aseguró haber cumplido. Posteriormente, al año de edad, la madre nota deformación gradual del tórax, similar a la presentada por la hermana fallecida.

Es controlado al año tres meses constatándose persistencia de cráneo tabes y tórax en quilla, por lo que se indica repetir 3 veces más vit. D₂ 600.000 U. oral cada 15 días.

En controles posteriores el médico indica nuevos golpes vitamínicos cada 20 días, tratamiento que la madre asegura haber cumplido. Posteriormente aparecen dolores en las extremidades, cansancio fácil, sudoración importante. La talla y el peso se estacionan comprometiéndose progresivamente el estado general, además se hacen notorias, deformaciones en las extremidades superiores e inferiores, con dolor importante a la movilización, por todo lo cual es referido para su estudio.

Examen físico. Niño de dos años en malas condiciones generales y nutritivas. Habla y coopera al examen. Sudoración profusa, hipotonía muscular franca. Talla 74 cm. Peso, 8.500 gramos, circunferencia craneana, 49 cm. Presión arterial 100/65. Respiraciones, 30⁺. Pulso, 140 X⁺.



Fig. 1

Radiografía de huesos largos, metafisis de tipo raquítico, previo al tratamiento.



Fig. 2

Radiografía de huesos largos, a los 3 meses de tratamiento. Signos de reparación parcial.

Bregma abierto 1,5 + 1 cm, normotenso. Cráneo tabes⁺. Hipertelorismo moderado (de tipo familiar). Escleras algo azulejas. Dientes en buenas condiciones:

$\frac{11411}{11411}$

Cuello: nada especial.

Columna: xifosis dorsal baja.

Tórax: deformación en quilla, rosario costal⁺, pulmón: roncus y estertores medianos difusos regular cantidad.

Corazón: tonos bien timbrados, taquicardia.

Abdomen: depresible, algo glubuloso. Hígado y bazo dentro de los límites normales. No se palpan riñones.

Genitales: masculinos, normales.

Extremidades: engrosamiento epifisario generalizado, deformación de ambas tibias con incurvación anterior. Se plantean los diagnósticos de raquitismo resistente y desnutrición, siendo hospitalizado para su estudio, solicitándose exámenes de tipo general y especial, orientados a pesquisar alteración renal, intestinal o metabólica que pudiera relacionarse con su raquitismo. Estos exámenes están resumidos en la tabla 1.

El estudio radiológico reveló rarefacción del esqueleto; metafisis de tipo raquítico; fracturas a nivel del tercio medio del fémur y tercio distal del radio. Pequeñas fracturas a nivel de los metacarpianos (Figs. 1 y 2). Pielografía normal.

Tabla 1

RESUMEN DE EXAMENES DE LABORATORIO, MADRE, PADRE, PACIENTE

Niño	Padre	Madre
Calcemia 7,8 mg% 3,9 mEq/l	9,4 mg%	9,7 mg%
Fosfemia 1,4 mg% 0,81 mEq/l	3 mg%	2,9 mg%
Fosf. alcalinas 228 UKA	12,6 UKA	20,4 UKA
Calcio orina 24 hrs. = 0,3 mg/kg/día.		
<p>Rx. huesos largos: rarefacción del esqueleto, metáfisis de tipo raquítrico. Fractura a nivel del tercio medio del fémur y distal del radio. Rx. tórax raquítrico. Hilio derecho irradiado. Silueta cardíaca normal. Hemograma: N Ionograma = pH Sang. 7,34 Na 131,5 mEq/l Cl 114 mEq/l Proteinemia tot. 6,8 g% Astrup = pH 7,47 (dentro del límite N.)</p>		
	Químico	Glucosa (-)
		Proteinuria (-)
Ex. de orina	Sedimento N.	
Urocultivo (-)		Diuresis promedio 400 cc/día
Uremia, 13,48 mg%		
N. ureico 6,3 mg%		Pielografía N.
Aminoaciduria = inespecífica, generalizada (etanolamina, histidina, prolina, metionina, glicina, alanina).		
Carotinemias, 179 gamas %		
Balance de grasas en deposiciones = eliminación 10,8 %/día.		
Pruebas de floculación hepáticas N.		
Protrombinemia 100%.		
Fondo de ojo N		
		Cristales de Cistina, no hay
Función medular N.		

De acuerdo con estos resultados iniciales, con fosfemia baja, calcemia algo baja y fosfatasa alcalinas muy elevadas, se pensó inicialmente que se trataba de un raquitismo resistente de tipo hipofosfémico, que es la forma más frecuente de observar.

EVOLUCION, TRATAMIENTO Y DISCUSION

Se inició tratamiento con vitamina D₂ 600.000 U oral y solución de fosfatos, 15 ml 3 veces al día, lo que aporta + - 1 g de P. al día. Previo control de calciuria, calcemia y fosfemia, se fue repitiendo la vit. D₂ 600.000 U oral, inicialmente a los 10 días y luego cada 2 días, además de solución de fosfatos.

Después de las primeras semanas de tratamiento, llamó la atención una respuesta no esperada, que no se ve al tratar un raquitismo resistente de tipo hipofosfémico. Se produjo una

rápida normalización de la fosfemia, mientras que la calcemia se hizo francamente baja. Al mes de tratamiento, después de haber recibido 5 golpes vitamínicos, persistía hipocalcemia importante de 5,7 mg%, mientras que la fosfemia había subido a 5,6 mg% (Fig. 3).

Este tipo de respuesta no se ve nunca al tratar un raquitismo hipofosfémico, ya que en éstos sólo se logra corregir parcialmente la fosfemia, sin llegar a valores normales y, por lo demás, no se acompañan de hipocalcemia.

Esto orientó a pesar en la forma pseudo-carencial descrita por Prader, ya que concordaban las siguientes características:

- Comienzo precoz: antes del año de edad.
- Antecedente familiar: una hermana afectada.
- Hipocalcemia: a veces con tetania, que se demora en corregir con tratamiento.

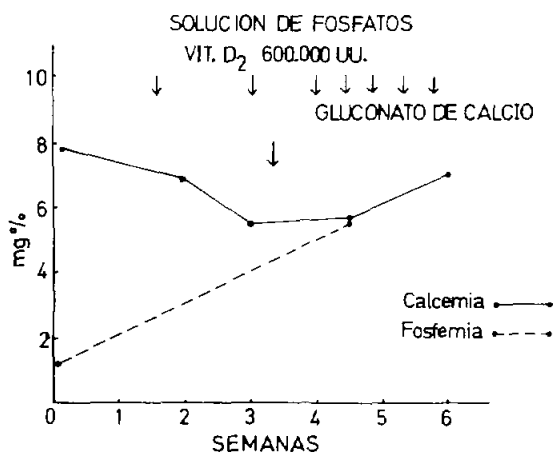


Fig. 3

Respuesta inicial al tratamiento en raquitismo resistente.

- Hipofosfemia: que se corrige con tratamiento.
- Aminoaciduria generalizada.
- Ionograma con cloro aumentado.

Se continuó tratando con vit. D₂ 600.000 U oral cada 2 días, solución de fosfatos y gluconato de Ca, apreciándose a los 2 meses de tratamiento la aparición de signos radiológicos de reparación. Las alteraciones bioquímicas tardaron más tiempo en corregirse.

Fue dado de alta después de 3 ½ meses de tratamiento, apreciándose una franca recuperación clínica, radiológica y bioquímica, persistiendo sólo un moderado aumento de las fosfatasas alcalinas.

La evolución posterior ha sido muy satisfactoria, requiriendo como tratamiento de man-

tención vit. D₂ 600.000 U orales una vez a la semana, gluconato de calcio 3 gr al día y solución de fosfato 15 ml dos veces al día.

En cada control se efectúa calcemia, fosfemia, fosfatasas alcalinas y calciuria de 24 horas, lo que sirve de guía para modificar el tratamiento en caso necesario.

El criterio usado es mantener calciuria diaria que no sobrepase los 8 mg por kilo de peso al día para evitar riesgo de nefrocalcinosis o litiasis renal.

Se trata de un niño que a pesar de recibir varios golpes de vit. D₂ hace un raquitismo intenso con hipocalcemia importante. No se encontró ninguna otra patología asociada luego de haberse efectuado estudio renal, hepático, de absorción intestinal y metabólico.

El diagnóstico de raquitismo resistente hipofosfémico que es la forma más frecuente de raquitismo resistente, no concordaba, ya que en éste las deformaciones raquíicas se presentan después del año de edad, cursa con normocalcemia y la hipofosfemia sólo se logra corregir en forma parcial. Las diferencias entre estos dos tipos están consignadas en tablas 2 y 3.

Se buscaron otras causas poco frecuentes de raquitismo resistente, descartándose cistinosis, tirosinosis, síndrome de Toni Debré Fanconi y acidosis tubular. Nos parece que este caso concuerda con la forma de raquitismo pseudocarencial descrita por Prader, por su similitud clínica con el raquitismo carencial simple: comienzo precoz, rosario costal, cráneo tabes, hipocalcemia, aminoaciduria gene-

Tabla 2

TIPOS DE RAQUITISMO. CUADRO COMPARATIVO

<i>Raquitismo resistente hipofosfémico</i>	<i>Raquitismo pseudocarencial</i>
Iniciación tardía	Iniciación precoz
Hipotonía muscular ausente	Hipotonía muscular presente
Desarrollo neuromotor normal	Retraso desarrollo neuromotor
Ausencia de tetania	Tetania frecuente
Hipofosfemia (< 3 Mlg/100 Ml)	Fosfemia normal o poco ↓
Calcemia normal	Hipocalcemia (< 8 Mlg/100 Ml)
Fosfatasas elevadas	Fosfatasas elevadas
Ausencia de aminoaciduria	Aminoaciduria
Ausencia de acidosis	Acidosis hiperclorémica ⁺
Persistencia de hipofosfemia con vit.	Corrección con vit. D
Retraso de talla a pesar de vit. D	Aceleración del crecimiento con vit. D
Herencia dominante ligada a cromosoma X o esporádico	Herencia dominante autosómica

Tabla 3
TIPOS DE RAQUISMO. CUADRO COMPARATIVO

	<i>Raquitismo resistente</i>	<i>Raquitismo resistente</i>	<i>Raquitismo carencial</i>
Comienzo	Hipofosfémico > 1 año	Hipocalcémico < 1 año	< 1 año
Tetania	No	Frecuente	Frecuente
Calcemia	N.	↓ Dificil de corregir	N. o ligeramente ↓
Fosfemia	↓ Dificil de corregir	± ↓ Fácil de corregir	↓ Fácil de corregir
Fosfatasas alcalinas	↑	↑	↑
Aa. orina	Poco frecuente	Frecuente	Frecuente
Alteraciones esmalte			
2ª dentición	No	Frecuente	Frecuente
Herencia	Dominante ligada a cromosoma X	Autosómica dom.	— —

ralizada, diferenciándose solamente en su falta de respuesta a las dosis habituales de vitamina D.

RESUMEN

Se describen las características del raquitismo resistente hipocalcémico descrito por Prader.

Se presenta el caso de un niño tratado por raquitismo desde los nueve meses de edad, con golpes vitamínicos múltiples, sin respuesta a este tratamiento, acentuándose el cuadro clínico. El estudio clínico, bioquímico y radiológico resultó similar al de un raquitismo carencial intenso, diferenciándose en la falta de respuesta al tratamiento habitual. Requirió dosis altísimas de vit. D asociada a solución de fosfatos y calcio oral. Se descartan otras causas de raquitismo resistente. Se destaca el antecedente de una hermana afectada, que concuerda con la herencia autosómica dominante descrita en estos casos.

SUMMARY

A case with the clinical and biochemical features of the Hypocalcemic Resistant Rickett communicated by Prader is described.

The case is a child who was treated with multiple doses of vit. D for a rickets, diagnosed at 9 months of age, with no response and progressive involvement, requiring hospitalization at age 2 years. The clinical, biochemical and

radiological study was similar to vit. D deficiency rickets, differing by the no response to usual treatment. He required very high doses of vit. D associated with phosphate solution and oral calcium.

There were no other pathological findings and other causes of resistant rickets were not found.

REFERENCIAS

- Jonxis, J.H.P.* Some investigations on rickets. *J. Pediat.* 59: 607, 1961.
- Lytt I. Gardner.* Endocrine and Genetic Diseases of Childhood, 1975.
- Prader, A. Ruth Illig und Emmi Heierli.* Eine besondere Form, der primären vitamin -D- resistent Rachitis mit Hypocalcämie und autosomal-dominantem Erbgang: die hereditäre Pseudo - Mangel rachitis. *Helvetica Paediatrica Acta*, Vol. 16, Fasc. 5/5, XII, 1961
- Rasmussen H., H. de Luca, C. Arnaud, C. Hawker, M. von Stedingk.* The relationship between Vit. D and parathyroid hormone, *J. Clin. Invest.* 42:1940, 1963.
- Soriano, J.R., A. Einhorn, Starkh. Edelmann C.R.* Deficiency — Type rickets due to decreased sensitivity to Vit. D. *J. Pediat.* Vol. 68, N° 2, 11/66.

Trabajo entregado para su publicación en 1976.