

# Tratamiento con 1,25 dihidroxicolecalciferol (DHCC) en niños con diferentes formas de raquitismo resistente

Dres. Martha Eggers M. y Francisco Beas F.<sup>1</sup>

## Treatment with 1,25 Dihydroxicholecalciferol in Vitamin D resistant rickets

The response of different forms of Vitamin D resistant rickets to 1,25 Dihydroxicholecalciferol was studied.

Eight patients with isolated hypophosphemia showed good clinical response with partial radiographic resolution, diminution of serum alkaline phosphatase and persistence of hypophosphemia.

In one child with chronic renal disease and hypocalcemic rickets a good clinical, radiological and biochemical response was observed.

## INTRODUCCION

El tratamiento del raquitismo resistente a la vitamina D es de difícil manejo. Habitualmente es necesario someter a los pacientes a dosis farmacológicas de vitamina D, con el fin de lograr resultados terapéuticos (a nivel óseo y en lo posible metabólico). Es aceptado hoy en día que la vitamina

D debería ser considerada como una prohormona del 1,25 Dihidroxicolecalciferol (DHCC), principal metabolito activo, el que suministrado en dosis fisiológica debería producir respuesta terapéutica satisfactoria, sin efectos colaterales.

El presente trabajo muestra la experiencia clínica obtenida en un grupo de pacientes con raquitismo vitamino-D-resistente, hipofosfémico simple (familiar o esporádico), tratados con 1,25 DHCC. Comparativamente se estudió la respuesta terapéutica en pacientes con raquitismo hipocalcémico, vitamino-D-dependiente (Raquitismo de Prader) y en un caso con raquitismo por insuficiencia renal crónica.

<sup>1</sup>Instituto de Investigaciones Clínicas, Unidad de Endocrinología y Genética Infantil y Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil, Hospital Paula Jaraquemada, Facultad de Medicina, División Sur, Universidad de Chile.

## MATERIAL Y METODO

El estudio se efectuó en 12 pacientes cuya distribución por diagnóstico, edad y sexo se ve en la Tabla 1.

En los pacientes en tratamiento previo con vita-

mina D2 se suspendió ésta por un mínimo de 1 mes o hasta recaída bioquímica de actividad raquí-tica, con o sin alteración radiológica. La dosis promedio usada de DHCC y la duración del tratamiento están consignadas en la Tabla 1. En todos los pacientes se efectuó:

Tabla 1

Pacientes tratados con DHCC: diagnóstico, edad, sexo, dosis promedio y duración del tratamiento.

Tipo de Raquitismo	Paciente N.º	Edad	Sexo	Dosis Prom. $\mu\text{g}/\text{kg-día}$	Duración Trat. Meses
Hipocalcémico vit D-dependiente	1	5 a	M	0,07	8
	2	14 a 3 m	M	0,06	8,5
	3	4 a	F	0,08	6
Por insuficiencia renal crónica	4	6 a	F	0,04	3
Hipofosfémico simple (familiar o esporádico)	5	6 a 7 m	F	0,06	9
	6	2 a 9 m	F	0,08	8
	7	2 a 11 m	F	0,08	11
	8	15 a	M	0,03	6
	9	15 a	F	0,06	5
	10	11 a	M	0,08	6
	11	1 a 8 m	F	0,10	4
	12	6 a 3 m	M	0,10	3

a) Estudio clínico: anamnesis personal y familiar, examen físico y control clínico mensual.

b) Estudio bioquímico: calcemia, fosfemia, fosfatasa alcalinas y calciuria inicial y mensual.

c) Estudio radiológico: radiografía de carpo para evaluar signos raquí-ticos y edad ósea antes y después de 3 y 6 meses de tratamiento.

## RESULTADOS

I. Raquitismo vitamino-D-dependiente. En la Tabla 2 pueden observarse los resultados obtenidos en este tipo de pacientes, desde el punto de vista clínico, bioquímico y radiológico, al usar dosis de DHCC de 0,06 - 0,08  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ .

1. Respuesta clínica: ritmo de crecimiento superior al promedio normal para la edad en los 3 pacientes. Desaparición de los dolores óseos y de la fatigabilidad fácil en los que la presentaban.

2. Respuesta bioquímica: la calcemia se mantuvo dentro de límites normales en 2, persistiendo discreta hipocalcemia en 1. La fosfemia fluctuó entre valores bajos y normales. Las fosfatasa alca-

linas tendieron a normalizarse, persistiendo valores discretamente altos en 1 de los pacientes después de 6 meses de tratamiento. La calciuria se mantuvo baja en 2 y en 1 subió a un valor máximo entre 8 - 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ .

3. Respuesta radiológica: en la paciente 3 hubo buena reparación de las lesiones raquí-ticas iniciales, en el paciente 2 persistieron lesiones mínimas y el paciente 1 no presentó lesiones raquí-ticas durante el tratamiento.

II. Raquitismo asociado a insuficiencia renal crónica. Se trató con dosis bajas de DHCC, observándose una respuesta buena, resumida en la Tabla 2.

1. Respuesta clínica: creció 0,66 cm/mes, lo que en parte podría también deberse al tratamiento simultáneo para corregir la acidosis y la retención nitrogenada. Los dolores óseos y la fatigabilidad fácil disminuyeron en forma notoria.

2. Respuesta bioquímica: las fosfatasa alcalinas se normalizaron a los 3 meses de tratamiento. La hipocalcemia inicial se corrigió. La fosfemia y la calciuria se mantuvieron en límites aceptables.

**Tabla 2**

Respuesta clínica, bioquímica y radiológica al tratamiento con DHCC.

Raquitismo vit. D dependiente		Raquitismo asociado a Insuf. renal			
Paciente N.º	1	2	3	4	
Edad	5 años	11 a 3 m	4 años	6 años	
Dosis $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$	0,07	0,06	0,08	0,04	
Signos clínicos	Crecimiento 0,75 cm/mes Dolores óseos Desaparecen Fatigabilidad Desaparecen	1 cm/mes Desaparecen Desaparecen	0,83 cm/mes Desaparecen Desaparecen	0,66 cm/mes Disminuyen Disminuyen	
Parámetros bioquímicos	Calcemia inicial	8.9 mg %	8.5 mg %	7.4 mg %	7.04 mg %
	Calcemia con trat.	8.7 mg %	8.1 mg %	7.8 mg %	8.79 mg %
	Fosfemia inicial	2.3 mg %	4.5 mg %	3.0 mg %	4.36 mg %
	Fosfemia con trat.	4.5 mg %	4.0 mg %	3.6 mg %	5.57 mg %
	Fosf. Alc. inicial	1042 mUI/ml	1082 mUI/ml	1260 mUI/ml	880 mUI/ml
	Fosf. Alc. con trat.	563 mUI/ml	599 mUI/ml	623 mUI/ml	333 mUI/ml
	Calciuria inicial	2.9 mg/kg/día	1.0 mg/kg/día	1.4 mg/kg/día	2.3 mg/kg/día
	Calciuria con trat.	8.0 mg/kg/día	1.0 mg/kg/día	1.0 mg/kg/día	4.0 mg/kg/día
Evolución radiológica	Signos raquiticos Reparados	Reparados	Mínimos	Reparados	

**Tabla 3**

Respuesta clínica, bioquímica y radiológica al tratamiento con DHCC y fosfato oral en 8 casos de hipofosfemia simple.

Caso N.º	5	6	7	8	9	10	11	12	
Edad	6 a 7 m	2 a 9 m	2 a 11 m	15 a	15 a	11 a	1 a 8 m	6 a 3 m	
Dosis $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$	0.06	0.08	0.08	0.03	0.06	0.08	0.10	0.10	
Signos clínicos	Crecimiento 0,55/mes Dolores óseos Desapar. Fatigabilidad Desapar.	0,55/mes Desapar. Desapar.	0,36/mes Desapar. Desapar.	0,33/mes Desapar. Desapar.	0,25/mes Desapar. Desapar.	0,50/mes Desapar. Dismin.	0,80/mes Desapar. Dismin.	0,40/mes Desapar. Dismin.	
Parámetros bioquímicos	Calcemia inicial (mg %) " a los 6 meses	9.3 8.9	9.6 8.8	9.1 9.8	8.4 7.1	10.6 8.2	7.1 9.6	8.6 9.0 (4 ms)	7.7 8.2 (3 ms)
	Fosfemia inicial (mg %) " a los 6 meses	1.6 2.6	2.2 2.0	2.0 2.1	2.1 2.1	1.3 2.3	2.1 3.5	2.9 2.0 (4 ms)	1.9 2.2 (3 ms)
	Fosf. Alc. inic. (m UI/ml) " a los 6 meses	294 683	1604 796	2049 881	645 385	995 892	1589 924	1721 1211 (4 ms)	684 590 (3 ms)
	Calciuria inic. (mg %) " a los 6 meses	4.0 2.5	1.8 2.2	3.2 5.0	2.6 4.7	1.3 1.0	2.0 2.0	1.1 2.0 (4 ms)	1.0 1.0 (3 ms)
	Estudio radiológico	Reparación lenta y parcial, no total, de las lesiones raquiticas Retardo edad ósea discreto a moderado						Reparación	

3. Respuesta radiológica: fue rápida, apreciándose a las 6 semanas de tratamiento una reparación de las imágenes quísticas y una mejor mineralización del hueso.

III. Raquitismo hipofosfémico. Se usó dosis en rango fisiológico alto en 6 pacientes y en 2 se usó dosis ligeramente mayores. La respuesta al tratamiento se resume en la Tabla 3.

1. Respuesta clínica: el crecimiento fue normal en 6, y en 2 fue deficiente, pero en éstos hay que destacar que presentaban deformación severa de extremidades inferiores, lo que dificulta una evaluación adecuada.

2. Respuesta bioquímica: la calcemia se mantuvo en rango normal en todos. La hipofosfemia persistió sin modificaciones. Las fosfatasas alcalinas descendieron en forma parcial, normalizándose sólo en un paciente de 15 años. La calciuria aumentó, pero dentro de límites aceptables.

3. Respuesta radiológica: hubo reparación aceptable pero lenta, después de varios meses de tratamiento. El retardo de la edad ósea persistió, pero menos acentuado.

### COMENTARIO Y DISCUSION

Se denomina raquitismo resistente a aquel que no responde a la dosis habituales de vitamina D. Las causas pueden ser muy variadas, y el tratamiento debe siempre ir enfocado de acuerdo con la patología de base o en su defecto, a tratar de corregir las alteraciones metabólicas.

Las causas de raquitismo podrían ser divididas en 2 grupos:

1. Con alteración primaria o secundaria en el metabolismo de la vitamina D.

2. Con pérdida exagerada de fosfatos por el riñón, son las tubulopatías que condicionan una hipofosfemia. Ver Tabla 4.

Tabla 4

#### Causas de raquitismo

##### Falta de aporte

1. Por déficit de vit. D: Síntesis endógena o disminuida  
Malabsorción intestinal

##### II. Por alteración en el metabolismo de la vit. D

1. Alteración en la hidroxilación hepática:  
anticonvulsionantes, enfermedad hepática
2. Alteración en la hidroxilación renal:  
déficit  $1 \times 25$  hidroxilasa renal
  - A. Congénita : raquitismo vit. D-dependiente
  - B. Adquirido : daño renal crónico, hipoparatiroidismo, pseudohipoparatiroidismo

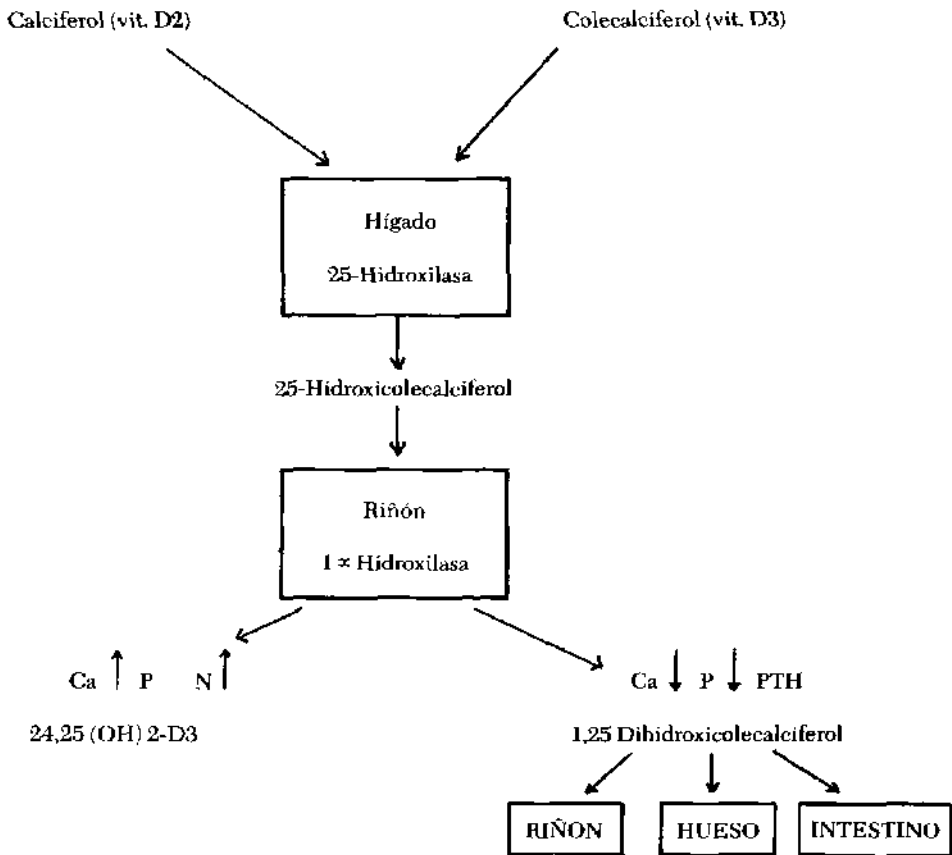
##### III. Tubulopatías : fosfaturia aumentada e hipofosfemia

1. Hipofosfemia simple, familiar o esporádica
2. Síndrome de Fanconi : idiopático, tirosinosis
3. Acidosis tubular distal
4. Cistinosis
5. Tumores raquitogénicos

La vitamina D puede ser considerada como una prohormona que da origen a varios metabolitos activos que intervienen en el metabolismo fosfocálcico. De éstos el principal sería el  $1,25$  dihidroxicolecalciferol de acuerdo a numerosas investigaciones experimentales y clínicas.<sup>1-5, 18</sup> Este

metabolito cumple con ciertos requisitos que permitirían considerarlo como una hormona: sólo se sintetiza a nivel del riñón, pasa a la circulación y ejerce su acción sobre distintos tejidos: intestino, riñón y hueso y cuenta con mecanismos propios que regulan sus síntesis. Ver Cuadro 1.

**Cuadro I**  
Metabolismo de la vitamina D



En los raquitismos resistentes debidos a una alteración primaria o secundaria de la vitamina D, está indicado el uso de la vitamina D o de sus metabolitos.<sup>7, 19</sup>

El raquitismo vitamino-D-dependiente corresponde al raquitismo pseudocarencial descrito por Prader.<sup>8</sup> Se debería a un defecto enzimático congénito con déficit de la 1 α hidroxilasa renal, necesaria para la conversión del 25 hidroxicolecalciferol a 1,25 dihidroxicolecalciferol.<sup>9, 10</sup> Se caracteriza por raquitismo de comienzo precoz, con hipocalcemia difícil de corregir. Se ha comunicado que responden bien al tratamiento ya sea

con dosis farmacológicas de vitamina D2 o con dosis fisiológicas del metabolito 1 α hidroxilado, lográndose la corrección clínica, bioquímica y radiológica. Al suspender el tratamiento reaparece el cuadro.<sup>11</sup> En nuestros 3 pacientes cuyo cuadro clínico y evolución concuerdan con esta forma de raquitismo, pudimos apreciar una buena respuesta usando dosis en rango fisiológico, destacando la aceleración del crecimiento.

En la insuficiencia renal crónica hay una disminución del parénquima renal funcionando con déficit parcial de la 1 α hidroxilasa renal, por lo que disminuye la síntesis total de 1,25 DHCC.<sup>12</sup>

13, 20 Este déficit junto a otros factores de tipo metabólico impiden una adecuada mineralización ósea. En nuestra paciente estudiada observamos una respuesta buena y rápida, tanto clínica, bioquímica como radiológica, con dosis bajas de DHCC.

En los raquitismos asociados a falla tubular con pérdida exagerada de fosfatos, no se ha demostrado que exista una alteración cuantitativa en el metabolismo de la vitamina D, al menos no en la hipofosfemia simple, que es la forma más frecuente.<sup>14</sup> La hipofosfemia simple, familiar o esporádica, puede producir raquitismo de comienzo precoz o tardío, con retardo de crecimiento y deformaciones óseas progresivas, especialmente de extremidades inferiores. Estos pacientes responden relativamente bien al tratamiento con fosfato oral asociado a dosis altas de vitamina D<sub>2</sub>.<sup>15, 16, 17, 21</sup> En nuestros 8 pacientes tratados con DHCC observamos una respuesta favorable, aunque lenta, con dosis fisiológicas, lo que no se logra con dosis equivalentes de vitamina D<sub>2</sub>.

De los resultados obtenidos en los pacientes estudiados queremos destacar los siguientes hechos:

1. Fenómeno de "catch up growth" en los 3 pacientes con raquitismo vitamino-D dependiente.

En la paciente con insuficiencia renal crónica se observó crecimiento bueno durante los 3 meses que fué tratada, reconocemos sí que es un periodo muy corto para evaluar crecimiento.

En la hipofosfemia simple el ritmo de crecimiento se normalizó en 6 de los 8 pacientes tratados.

2. La sintomatología de dolores óseos y la fatigabilidad fácil mejoró en todos los pacientes que la presentaban, independiente del diagnóstico.

3. La respuesta bioquímica fue rápida en la insuficiencia renal, normalizándose la calcemia y las fosfatasas alcalinas a los 3 meses de tratamiento. La reparación de las lesiones radiográficas fue rápida, a las 6 semanas de tratamiento.

En el raquitismo vitamino-D-dependiente la respuesta bioquímica y radiológica también fue satisfactoria, aunque más lenta.

En el raquitismo hipofosfémico simple el descenso de las fosfatasas alcalinas fue lento y parcial, sin llegar a rango normal. La calciuria aumentó en forma gradual, sin sobrepasar límite razonable (8 m/kg/día) excepto en 1 de los pacientes tratados.

La recuperación radiológica en este grupo fue también lenta y parcial, excepto en 1 paciente tratado con dosis algo mayor, DHCC 0,10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ , en el que hubo reparación radiológica a los 2 meses de tratamiento.

Las observaciones clínicas obtenidas a través de los casos mencionados nos podrían permitir concluir lo siguiente:

1. En el Raquitismo Hipocalcémico o Vitamina D dependiente, la ventaja del 1,25 DHCC sobre la vitamina D es evidente, porque bastaron dosis fisiológicas en rango alto (0,8  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ) para normalizar el cuadro clínico, bioquímico y radiográfico. Esto no se consigue con la vitamina D sino a dosis farmacológicas muy altas, con los riesgos consiguientes.

2. En el Raquitismo asociado a Insuficiencia renal crónica, parecen ser suficientes dosis fisiológicas bajas (0,38  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  en el caso tratado).

3. En el Raquitismo Hipofosfémico simple (tanto familiar como esporádico) la dosis óptima parece estar al iniciar el tratamiento, en 0,10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ , empleada en los casos 11 y 12. Las dosis menores empleadas en este estudio en los otros 6 casos no permitieron una buena respuesta bioquímica ni radiográfica, aunque sí una buena respuesta clínica, porque el crecimiento se reanuda a ritmo normal.

4. El uso exclusivo de fosfato oral en el Raquitismo Hipofosfémico simple (indicado en los casos 3, 4, 5, 7 y 8) se demostró insuficiente, como terapia exclusiva, porque el Síndrome Raquítico persiste o recae.

## RESUMEN

Se estudió la respuesta al tratamiento con 1,25 DHCC en distintas formas de raquitismo resistente.

En 8 pacientes con hipofosfemia simple hubo buena respuesta clínica, reparación radiológica parcial, disminución de fosfatasas alcalinas y persistencia de hipofosfemia.

En el raquitismo hipocalcémico y en un paciente con insuficiencia renal crónica hubo buena respuesta clínica, radiológica y bioquímica.

## REFERENCIAS

- <sup>1</sup>Norman, A. W.: D. metabolism and Ca absorption. *Am. J. Med.* 67/6: 989, 1979.
- <sup>2</sup>Root, A., Harrison, H.: Recent advances in Ca metab. *The J. of Ped.* 83/2: 177, 1976.

- <sup>3</sup>Kodicek, E.: The story of Vit. D from Vit. to hormone. *Lancet*, i, 7835, 1974.
- <sup>4</sup>Holick, De Luca.: Vit. D metabolism. *Ann. Rev. Med.* 25: 349, 1974.
- <sup>5</sup>De Luca, H. F.: Vit. D. *The Am. J. of Med.* Vol. 57/1, VII 1974.
- <sup>6</sup>Beales, Chan, Oldham, De Luca.: Vit. D. *Pediatrics*. Vol. 57, N.º 5, V 1976.
- <sup>7</sup>Prader, A.: Vit. D. *Helvetica Ped. Acta*. Vol. 30, N.º 2, VII 1975.
- <sup>8</sup>Prader, A., Illing, R., Hejerli, E., *Eine Besondere*: From der primaren Vit. resistenten Rachitis mit Hypocalcemic. *Helv. Ped. Acta*. 16: 452, 1961.
- <sup>9</sup>Fraser, Kooh, Kind, Holick, Tamaka, De Luca.: Pathogenesis of hered. Vit. D Dep. Rickets. *New. Engl. J. of Med.* 289: 817, 1973.
- <sup>10</sup>Arnaud, Majer, Reade, Schuer, Whelan.: Vit. D dependency. *Pediatrics*. 46: 871, 1970.
- <sup>11</sup>Reade, Schuer, Glonieux, Nogrady, Delvin, Poirier, Holick, De Luca: Responde to 1 x hydroxi Vit. D3 in Vit. D dependency. *Ped. Res.* 9: 593, 1975.
- <sup>12</sup>Brickman, Coburn, Massy, Norman.: 1,25 Dihydroxi Vit. D3 in normal man and in patients with renal failure. *Am. Int. Med.* 80: 161, 1974.
- <sup>13</sup>Henderson, Russell, Ledingham, Smith, Oliver, Walton, Small Preston, Wamer, Norman.: Effects of 1,25 DHCC in chronic renal failure. *Lancet* i, 379, 1974.
- <sup>14</sup>Brickman, Coburn, Kurokawa, Bethune, Harrison, Norman.: Actions of 1,25 DHCC in patients with hypophosphatemic Vit. D resistant rickets.
- <sup>15</sup>West, Blanton, Silverman, Holland.: Use of phosphate salts as an adjunct to Vit. D in treatment of hypophosphatemic Vit. D refractory rickets. *The J. of Ped.* Vol. 64, N.º 4, IV 1964.
- <sup>16</sup>Schoen, Reynold.: Severe hypophosphatemic rickets. *Am. J. Dis. Child.* Vol. 120, VII 1970.
- <sup>17</sup>Frame, Smith, Fleury, Marsson.: Oral Phosphate in Vit. D refractory rickets. *Am. J. of Child.* Vol. 106, VIII 1963.
- <sup>18</sup>De Luca, H. F.: The Vit. D system in the regulation of Ca and P metab. *Nutr. Rev.* Vol. 37, N.º 6, p. 161, 1979.
- <sup>19</sup>Balsan, Garabedian, Sorgnard, Holick, De Luca.: 1,25 DHCC and 1 x OH D3 in Children. *Ped. Res.* 9: 586, 1975.
- <sup>20</sup>Chan, De Luca.: Chronic renal failure and treatment with Calcitriol. *J. Am. Med. Assoc.* 241/12, p. 1242, 1979.
- <sup>21</sup>Chesney, Mazedo, Rose.: Supranormal 25 OH D3 and Subnormal 1,25 DHCC. Their role in X-linked hypophosphatemic rickets. *Am. J. Dis. Child.* 134/2: 140, 1980.