

Raquitismo: Formas de presentación y diagnóstico etiológico

Dra. M. Angela Delucci B.; Dra. Andreina Cattani O.; Dr. Daniel Mahana B.¹

Rickets: Clinical manifestations and diagnosis

Seven patients with four different types of rickets are presented: three children with vitamin D deficiency of nutritional origin, two cases of vitamin D dependent rickets and, one patient in each case, of rickets secondary to distal tubular acidosis and hypophosphemic rickets respectively. Biochemical tests and X rays studies were useful in the differential diagnosis. The pathophysiology and the response to treatment of the different types of rickets are discussed. A diagnostic work up for rickets is proposed.

(Key words: Rickets, vitamin D dependent, tubular acidosis, hypophosphemic rickets, differential diagnosis)

El raquitismo es un trastorno del proceso normal de mineralización del hueso en un período de crecimiento activo, que resulta en una acumulación de tejido óseo no mineralizado (osteoide)^{1,2}. El síndrome clínico incluye prominencia frontal, craneotabes, rosario raquítico, ensanchamiento de las muñecas y piernas arqueadas; por otra parte el estudio radiológico muestra una apariencia deshilachada de las metafisis y arqueamiento de los huesos que soportan peso³. Como las diferentes formas de raquitismo son

similares desde el punto de vista clínico, radiológico, e incluso histopatológico, el diagnóstico etiopatogénico sólo se puede realizar en base a estudios bioquímicos. A pesar que la forma clásica de raquitismo debido a dieta insuficiente y a falta de exposición al sol (raquitismo nutricional) es cada vez menos frecuente, creemos que aún representa un problema en nuestro medio. El objetivo de este trabajo es mostrar 4 formas de raquitismo: nutricional, vitamina D dependiente, acidosis tubular renal distal (ATD) e hipofosfémico, destacar la importancia del estudio de laboratorio en el diagnóstico diferencial, la respuesta al tratamiento y proponer un protocolo de estudio para el diagnóstico etiológico de pacientes con este síndrome.

1. Servicio de pediatría, hospital Dr. Sótero del Río, departamentos de pediatría y endocrinología, metabolismo y nutrición. Pontificia Universidad Católica de Chile.

MATERIAL Y METODO

RESULTADOS

PACIENTES

Se estudiaron y trataron 7 pacientes (4 hombres y 3 mujeres) en el Servicio de Pediatría del Hospital Dr. Sótero del Río, cuyas edades al momento del diagnóstico fluctuaron entre 4 meses y 12 años. Los motivos de consulta en todos ellos fueron retraso de talla ($p < 3$), manifestaciones clínicas de raquitismo y trastornos metabólicos (Tabla I). En todos se realizaron estudios que descartaron síndrome de mala absorción, enfermedad hepática y renal, y además del examen clínico habitual, se buscaron en forma dirigida deformaciones óseas, fracturas, rosario costal y craneotabes. Se determinó edad ósea (carpo izquierdo) según criterios de Greulich y Pyle y estudio de huesos largos y pelvis y se midió en su sangre calcio, fósforo, fosfatasas alcalinas, albúmina, potasio, pH arterial y Ph de orina fresca. En los pacientes 3, 4 y 5 se midió la concentración en sangre de parathormona (PTH) mediante ensayo radioinmune (RIA) de Bik-Mallinckrodt, que usa un anticuerpo específico para el segmento carboxilo terminal de la molécula de PTH y AMP cíclico urinario (AMPcU) mediante RIA de New England Nuclear en orina matinal de 2 horas. En los pacientes 4, 5 y 7 se midió la reabsorción tubular de fosfatos (RTF) en orina de 24 horas según la siguiente fórmula:

$$RTF = \left(1 - \frac{\text{Fosfato urinario} \times \text{creatinina sérica}}{\text{creatinina urinaria} \times \text{fosfato sérico}} \right) \times 100$$

En los 7 pacientes se midieron nuevamente calcemia, fosfemia y fosfatasas alcalinas en sangre mientras estaban en tratamiento, además se repitió el estudio radiológico para comprobar el impacto de las terapias específicas.

Todos los pacientes tuvieron una talla inferior al percentil 3 según la tabla de la NCHS y deformaciones óseas. La edad ósea fue inferior a la cronológica en 5 niños en que se midió. Tres de 7 pacientes presentaron fracturas de huesos largos, rosario costal en 6 de 7 y craneotabes en 2 de los 3 lactantes (Tabla I). La clasificación etiológica de nuestros pacientes se realizó según Riggs et al⁴. La Tabla 2 muestra el estudio de laboratorio basal de los 7 pacientes y sus cambios con el tratamiento. Los pacientes 1, 2 y 3 presentaron un raquitismo de tipo nutricional: se trataba de 3 hermanos de una zona rural de nuestra área con condiciones culturales y socioeconómicas deficientes, la encuesta alimentaria demostró una ingesta deficitaria evidente de proteínas y de calcio y nunca recibieron suplementación de vitamina D. Los 3 tuvieron hipocalcemia y aumento de fosfatasas alcalinas, normofosfemia en 2 e hipofosfemia en 1. En el paciente 3 la PTH sérica fue normal y el AMPcU estuvo muy elevado (27,3 nMol x mg creatinina). Los pacientes 4 y 5 tenían antecedentes de haber presentado respuesta parcial a dosis farmacológicas de vitamina D2 y fueron catalogados como raquitismos vitamina D dependientes, ambos tuvieron hipocalcemia, hipofosfemia, aumento de las fosfatasas alcalinas, PTH sérica normal y gran aumento de AMPcU (13,8 y 28,9 nMol mg. creat.). El paciente, 6 sufría acidosis tubular renal distal confirmada por la presencia de acidosis metabólica

Tabla 1.
Características clínicas de 7 pacientes con raquitismo

Paciente	1	2	3	4	5	6	7
Sexo	M	M	F	F	M	F	M
Edad cronológica	1,0/12	1,9/12	0,4/12	3,3/12	6,11/12	5,4/12	12,0/12
Edad ósea	RN	0,6/12	RN	1,3/12	---	1,6/12	---
Peso	p 25	<p 5	<p 5	p 25	p 25	p 5	p 10
Talla	<p 3	<p 3	<p 3	<p 3	<p 3	<p 3	<p 3
Deformación ósea	+	++	+	++	++	+	++
Fracturas	-	+	-	-	+	-	+
Rosario costal	+	+	-	+	+	+	+
Craneotabes	+	-	+	-	-	-	-

P = percentiles NCHS

F = femenino

M = masculino

Deformación: + moderada; ++ severa

Tabla 2.
Indices de laboratorio pre y post tratamiento en 7 pacientes con raquitismo

Raquitismo		PTH ng/ml		AMPdU mU/mg creat		Alb. g%	Ca Mg%		P Mg%		FALc U/L		RTT* %		pH	
		pre	post	pre	post		pre	post	pre	post	pre	post	Arterial	Orina		
Nutricional	1					4,1	7,2	8,8	5,1	7,0	196	129			7,37	5,0
(Déficit Vit D)	2					4,5	5,6	9,5	3,9	4,3	395	77			7,4	5,0
	3	0,89	0,5	27,3	11,0	4,1	7,8	8,6	3,8	7,1	430	178			7,4	5,0
Vit D Dependiente	4	0,75		13,8		4,6	8,6	9,0	2,9	5,4	419	323	90	92	7,4	5,0
	5	0,89	0,7	28,9		5,0	8,6	8,8	2,6	5,2	1120	730	91	93	7,4	6,0
Acidosis Tubular Distal	6					4,3	7,0	9,2	3,4	6,0	500	83			7,1	6,8
Hipofosfémico	7					5,1	8,9	8,0	1,9	3,3	99	75	57		7,4	5,0
Valores Normales		0,2 - 1,0		2,3 - 3,3		3,5 - 5,0	9,5 - 10,5		3,9 - 5,5		<450**		85 - 90		7,4	<6,0

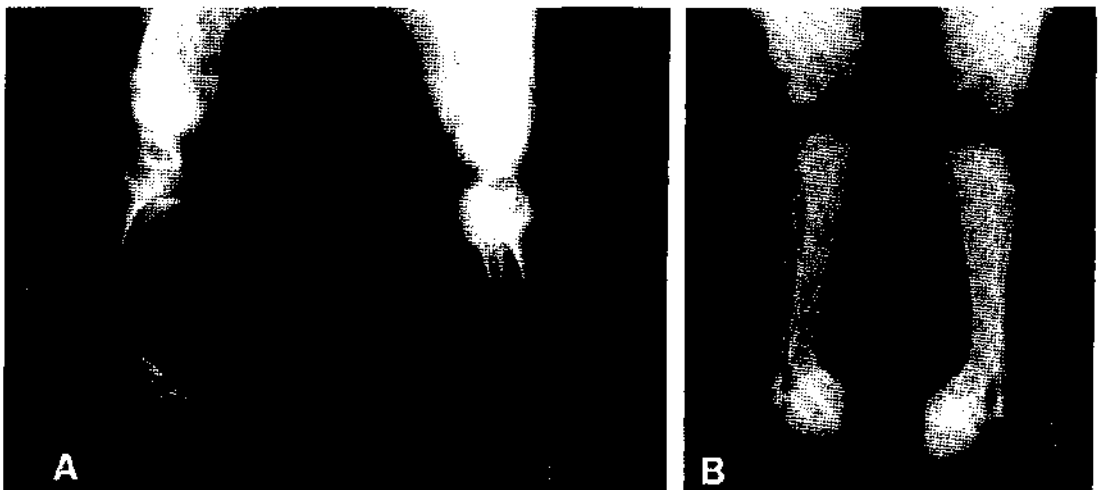
* RTT = Reabsorción Tubular de Fosfato.
** Fleisher G.A., et al. Clin. Chem. 23: 969, 1967.

hipokalémica (pH arterial: 7,1; HCO₃ actual: 5,64 mEq x l; kalemia: 2,1 mEq x l), incapacidad de acidificar convenientemente la orina, demostrada por prueba de sobrecarga de amonio (pH de orina fresca 6,8), y, además, hipocalcemia, normofosfemia e incremento de las fosfatasas alcalinas. En el paciente 7 catalogado como hipofosfemia primaria, se encontró que la reabsorción tubular de fósforo era muy baja (57%) en presencia de hipofosfemia extrema (1,9 mg x dl), ausencia de glucosuria y aminoaciduria y calcemia normal (8,9 mg x dl) para su edad (12 años).

Los pacientes con raquitismo nutricional fueron tratados con vitamina D₂ 600.000 U, en dosis administradas con intervalos de 15 días. Al mes de tratamiento los 3 tuvieron aumentos de calcemias y fosfemias, descenso de las fosfatasas alcalinas y adecuada respuesta radiológica (Tabla 2). Un control alejado mostró normalidad en todos los índices bioquímicos y mejoría de los antropométricos. El tratamiento efectuado en los

pacientes con raquitismo vitamina D dependiente fue: vitamina D₂ 25.000 a 30.000 U oral por día y gluconato de calcio oral 1,5 g x día. Los controles bioquímicos realizados al mes de tratamiento mostraron aumento de calcemia y fosfemia, disminución discreta de las fosfatasas alcalinas. Ambos mostraron mejoría parcial de los signos radiológicos, a los dos meses de tratamiento (Fig. 1 A y B). El paciente con acidosis tubular distal fue tratado con bicarbonato de sodio oral, 2 a 3 mEq x kg x día dividido en 4 dosis, gluconato de potasio 5 a 6 mEq x kg x día y vitamina D₂ 1.000 U x día: su respuesta bioquímica se caracterizó por normalización de calcemia, fosfemia y fosfatasas alcalinas con mejoría de los signos radiológicos antes de los 2 meses de tratamiento.

El paciente con raquitismo hipofosfémico fue tratado con vitamina D₂ 600.000 U cada 10 días y una solución de fosfatos que aportaba 1,5 a 2,0 g diarios de fosfato elemental. Desde el punto



Figuras 1 A y B: Aspectos radiológico de las extremidades inferiores de 2 pacientes con raquitismo Vitamina D dependiente después de 2 meses de tratamiento.

de vista bioquímico se comprobó disminución de la calcemia (de 8,9 mg x dl a 8,0 mg x dl) y leve aumento de la fosfemia (de 1,9 mg x dl a 2,3 mg x dl); la respuesta de las manifestaciones radiológicas ha sido pobre hasta la fecha (mineralización ósea lenta y falta de líneas de calcificación).

DISCUSION

A pesar de que existen muchas causas de raquitismo, se puede afirmar que hay tres mecanismos principales que llevan a este síndrome, que son la acción deficiente del metabolito activo de la vitamina D (1,25 (OH)₂D₃), la pérdida renal excesiva de fosfatos y la acumulación sistémica de compuestos ácidos.

Los pacientes 1 al 5 son representantes de un defecto de acción de la vitamina D. Nos parece lógico proponer una etiología nutricional o déficit de vitamina D en los pacientes 1, 2 y 3, debido a que sus manifestaciones clínicas, encuestas nutricionales, anormalidades bioquímicas y respuesta precoz a la vitamina D son compatibles con este diagnóstico. El patrón bioquímico de hipocalcemia, hipofosfemia y elevación exagerada de AMPcU es compatible con déficit de vitamina D e implica un grado avanzado de enfermedad. En la deficiencia de vitamina D y estados similares se han descrito tres etapas: la primera con calcemia reducida y fosfemia normal, la segunda con normocalcemia e hipofosfemia y la última con hipocalcemia e hipofosfemia⁵, fase en la que se encontrarían estos tres pacientes. El déficit de vitamina D se acompaña de disminución de la absorción digestiva de calcio preferentemente, luego la hipocalcemia desencadena un hiperparatiroidismo compensador y como consecuencia de esto, pérdida de fosfato por orina e hipofosfemia. La hipocalcemia en los estados finales de la enfermedad se debe a que el hiperparatiroidismo secundario compensador no es capaz de normalizar la calcemia por agotamiento del calcio óseo. Creemos que los pacientes 4 y 5 tienen raquitismo vitamina D dependiente tipo I, aunque no medimos la concentración de 1,25 (OH)₂ vitamina D, porque teniendo las mismas anormalidades bioquímicas de los 3 pacientes anteriores, se descartó en ellos, a través del estudio clínico y de laboratorio dirigido, trastornos nutricionales, digestivos, hepáticos o generales que pudieran explicarlas. Por otra parte, la respuesta bioquímica y radiológica tardía (> 2 meses) y la necesidad de administrar dosis altas de vitamina D₂ apoyan esta posibilidad. Se sabe que este síndrome se debe a incapacidad de hidroxilar, en posición de 1 a la 25 OH vitamina D en el riñón (raquitismo vitamina D

dependiente tipo I) o a falla de respuesta digestiva a la 1,25 (OH)₂ vitamina D₃ (raquitismo vitamina D dependiente tipo II)^{6,7}. Los pacientes con el tipo I responden adecuadamente a la terapia con 1,25 (OH)₂ D (calcitriol) en dosis fisiológicas y los de tipo II solamente a altas dosis del compuesto, lo que facilita el diagnóstico diferencial entre ambas entidades.

Desde el punto de vista de estudio de laboratorio, el hiperparatiroidismo secundario lo pudimos comprobar en los pacientes 3 (nutricional), 4 y 5 (vitamina D dependiente) solamente a través de la medición de AMPcU, índice que es considerado un buen exponente de la actividad de PTH, y no con la determinación de PTH sérica, que se situó sólo en los márgenes normales altos. Una explicación para este hallazgo, es que la PTH normalmente circula en sangre en su forma completa y en varios fragmentos que pueden ser activos o inactivos⁸; nuestro RIA sólo detecta el fragmento carboxilo terminal de la molécula de PTH, que es inactivo. Por lo tanto, es posible esta aparente discordancia entre estos dos índices de laboratorio.

Nos parece interesante llamar la atención sobre la presencia de hipocalcemia y normofosfemia del paciente 6 con acidosis tubular renal distal; sabemos que este patrón es frecuente de encontrar en pacientes con defecto de actividad del metabolito activo de la vitamina D. La causa de la hipocalcemia en la acidosis sistémica es la gran pérdida de calcio proveniente del hueso y de la hiper calciuria resultante, característica de este síndrome. La explicación de este fenómeno radica en que en asociación a una acidosis metabólica crónica, el hueso entrega sales de fosfato de calcio que actúan como tampón, lo que produce una desmineralización ósea y mayor entrega de calcio al riñón. La hipocalcemia es la resultante de una disminución extrema del contenido de calcio óseo⁹. Debido a que la calcemia por sí sola no es buen elemento diagnóstico parece razonable medir, en todo paciente con raquitismo, la calcemia junto con el pH arterial y en orina fresca, único modo de pesquisar este trastorno. La hipokalemia se explica por la gran pérdida tubular distal del catión, debido a la incapacidad de excretar H⁺ y al aldosteronismo secundario habitual de este estado, explicado a su vez, por la contracción de volumen circulante propio de la tubulopatía¹⁰. El tratamiento con bicarbonato de sodio, 2 a 3 mEq x kg x día rápidamente corrige las anormalidades bioquímicas y permite una mejoría del proceso de mineralización.

Los hallazgos bioquímicos característicos en los pacientes con raquitismo hipofosfémico son hipofosfemia extrema y reabsorción tubular de

fosfatos disminuida, calcemia normal o levemente disminuida y signos de actividad normal o ligeramente aumentada de PTH. La discreta hipocalcemia y leve aumento de la actividad de PTH se explica en este cuadro, por la presencia de un defecto de hidroxilación renal de la vitamina D asociada a la pérdida tubular de fosfato¹¹. Esta asociación de defectos renales es característica del raquitismo hipofosfémico hereditario ligado al cromosoma X. El paciente 7 cumple con los criterios bioquímicos para ser catalogado como raquitismo hipofosfémico (Tabla 2); el tratamiento con fosfato y vitamina D en este enfermo sólo incrementó ligeramente la fosfemia. La caída de la calcemia con el tratamiento se debe a que a pesar de que la cantidad aportada de fosfato es insuficiente, se produce algún grado de desplazamiento de calcio hacia el hueso y mineralización de la matriz ósea. Es un hecho bastante conocido que este tipo de raquitismo es de difícil manejo, debido a que la pérdida tubular de fosfato es masiva y difícil de compensar¹².

El estudio etiológico del paciente con raquitismo es relativamente simple y se puede realizar en un día completo de hospitalización determinando en sangre: calcio, fósforo, fosfatasas alcalinas; electrolitos plasmáticos, creatinina, caroteno, albúmina, gases en sangre venosa, PTH; y en orina: calcio, fósforo (24 horas), creatinina (24 horas), glucosa, aminoácidos, AMP cíclico (24 horas) y pH (orina fresca), junto con estudio radiológico de carpo y huesos largos.

RESUMEN

Se presentan siete pacientes con cuatro formas de raquitismo, tres de las cuales son de tipo nutricional, dos vitamina D dependientes, uno secundario a acidosis tubular distal y un paciente con raquitismo hipofosfémico. Se destaca la importancia del estudio de laboratorio en el diagnóstico diferencial, se discuten los mecanismos fisiopatológicos implicados en cada una de las

formas, la respuesta al tratamiento y se propone un protocolo de estudio para el diagnóstico del paciente con este síndrome.

REFERENCIAS

1. *Frame, B., Parfitt, A.M.*: Osteomalacia: current concepts. *Ann. Int. Med.* 89: 966, 1978.
2. *Torres, Goitia, T.J., Fernández, E., Vallejos, E., Radrigan, M.F.*: Raquitismo Patogenia y clasificación. *Rev. Chil. Pediatr.* 46: 445, 1975.
3. *Dent, C.E., Stamp, T.C.B., Vitamin, D.*: Rickets and osteomalacia. In: Avioli, L.V., Krane, S.M. (eds.): *Metabolic Bone Disease*. New York, Academic Press, 1977, Vol. 1, pp. 237.
4. *Riggs, B.L.*: Osteoporosis and osteomalacia. Syllabus. Thirtyfourth Annual Post-Graduate Assembly of The Endocrine Society, October 1982, pp. 258.
5. *Scriver, C.R.*: Rickets and the pathogenesis of impaired tubular transport of phosphate and other solutes. *Am. J. Med.* 57: 43, 1974.
6. *Fraser, D., Scriver, C.R.*: Familiar forms of vitamin D resistant rickets revisited; X-linked hypophosphatemia and autosomal recessive vitamin D dependency. *Am. J. Clin. Nutr.* 29: 1315, 1976.
7. *Brooks, M.H., Bell, N.H., Love, L., Stern, P.H., Orfei, E., Querner, S.F., Hamstra, A.J., De Luca, H.F.*: Vitamin D dependent rickets type II. Resistance of target organs to 1,25-dihydroxyvitamin D. *Engl. J. Med.* 298: 996, 1978.
8. *Arnaud, C.D., Goldsmith, R.S., Bordier, P.J., Sizemore, G.W., Larsen, J.A., Gilkinson, J.*: Influence of immunoheterogeneity of circulating parathyroid hormone on results of radioimmunoassays of serum in man. *Am. J. Med.* 56: 785, 1974.
9. *Lemann, J., Litzow, J.R., Lennon, E.J.*: The effects of chronic acid loads in normal man: Further evidence for the participation of bone minerals in the defense against chronic metabolic acidosis. *J. Clin. Invest.* 45: 1608, 1966.
10. *Morris, R.C., Sebastian, A., McSherry, E.*: Renal acidosis. *Kidney Int.* 1: 322, 1972.
11. *Scriver, C.R., Reade, T.M., De Luca, H.F., Hamstra, A.J.*: Serum 1,25-dihydroxyvitamin D levels in normal subjects and in patients with hereditary rickets or bone disease. *N. Engl. J. Med.* 299: 976, 1978.
12. *McEnery, P.T., Silverman, F.N., West, C.D.*: Acceleration of growth with combined vitamin D-phosphate therapy of hypophosphatemic resistant rickets. *J. Pediatr.* 80: 763, 1972.