

Raquitismo resistente a la vitamina D

M. García Reymundo¹, M. Carrasco Hidalgo-Barquero², E. Hidalgo-Barquero del Rosal²

¹Servicio de Pediatría. Hospital de Mérida. ²Unidad de Nefrología Infantil.

Servicio de Pediatría. Hospital Materno Infantil. Badajoz

Resumen

El raquitismo dependiente de la vitamina D tipo 1 es una enfermedad rara, autosómica recesiva, causada por el defecto de la enzima 1- α -hidroxilasa, secundario a una mutación en el gen *CYP27B1*, que lleva a una incapacidad para convertir la 1,25(OH)₂D₃ a partir de la 25OHD₃. Presentamos el caso ilustrativo de una lactante afectada de un raquitismo dependiente de la vitamina D tipo 1, con una mutación no descrita anteriormente y una clínica florida de raquitismo, en que la determinación de unos niveles de 1,25(OH)₂D₃ dentro de los límites normales puede convertirse en un factor de confusión en el proceso diagnóstico. La falta de respuesta al tratamiento con colecalciferol debe ser una señal inequívoca para sospechar un raquitismo resistente a la vitamina D. El manejo y el seguimiento del tratamiento con calcitriol en estos niños es difícil de realizar, aunque de vital importancia para evitar complicaciones a largo plazo.

Palabras clave: Déficit de 1- α -hidroxilasa, raquitismo resistente a la vitamina D hereditario, mutaciones, raquitismo.

Abstract

Title: Vitamin D resistant rickets

Vitamin D dependent rickets type I is a rare autosomal recessive disorder caused by a 1- α -hydroxylase deficiency, due to a mutation in the gene *CYP27B1*, that leads to an inability to convert vitamin D (25OHD₃) to its hormonally active form 1,25(OH)₂D₃. We present the case of an infant affected by vitamin D dependent rickets type I, with a mutation not previously described, showing a huge variety of clinical features, where the determination of 1,25(OH)₂D₃ levels within the normal limits may be a factor for confusion in the diagnostic process. The lack of response to treatment with cholecalciferol must be a clear signal for suspecting vitamin D resistant rickets. The management and follow-up of treatment with calcitriol in these children is difficult, and of vital importance to prevent long term complications.

Keywords: 1- α -hydroxylase deficiency, hereditary vitamin D resistant rickets, mutations, rickets.

Fecha de recepción: 7/06/15. Fecha de aceptación: 23/06/15.

Correspondencia: M. García Reymundo. El Nardo, 1, 2.º F. 06003 Badajoz. Correo electrónico: meleg79@gmail.com

Cómo citar este artículo: García Reymundo M, Carrasco Hidalgo-Barquero M, Hidalgo-Barquero del Rosal E. Raquitismo resistente a la vitamina D. Acta Pediatr Esp. 2015; 73(10): e259-e264.

Introducción

La vitamina D es una prohormona esencial para mantener la homeostasis del calcio en el organismo¹. El reconocimiento en los últimos años de sus receptores específicos en otros tejidos² y la identificación de la enzima hidroxilasa-1 en células extrarrenales han llevado a la descripción de nuevos efectos naturales, acumulándose cada vez más evidencia de la síntesis extrarrenal de la 1,25-dihidroxi-vitamina D (1,25[OH]₂D₃), o calcitriol^{3,4}, y de su función en la regulación del crecimiento y la diferenciación celular por medio de acciones endocrinas, paracrinas y autocrinas⁴⁻⁸. La 1,25(OH)₂D₃, a través de su actividad transcripcional, es capaz de regular al menos 200 genes, controlando la proliferación y la diferenciación tisular, la apoptosis y la angiogénesis. Hay estudios que describen su papel esencial en el mantenimiento de la inmunidad natural y se ha implicado en la prevención de infecciones⁹⁻¹¹, enfermedades autoinmunes, cáncer, osteoporosis, enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 1 y 2 y enfermedades psiquiátricas.

La 1,25(OH)₂D₃ es el metabolito más potente de la vitamina D y su acción hormonal está mediada a través el receptor de esta vitamina. La 1,25(OH)₂D₃ es sintetizada a partir de la 25-hidroxivitamina D (25OHD₃), o calcidiol, por la 25-hidroxivitamina-D-1- α -hidroxilasa, una enzima mitocondrial citocromo P450 que funciona como una oxidasa¹². Se han propuesto diferentes clasificaciones para el raquitismo. Si tenemos en cuenta la relación con la vitamina D, se clasifica en raquitismo por déficit de vitamina D, raquitismo dependiente de la vitamina D tipo 1 (causada por el defecto de la 1- α -hidroxilasa) y raquitismo resistente a la vitamina D hereditario (o raquitismo dependiente de la vitamina D tipo 2, causado por la disfunción del receptor).

Caso clínico

Niña lactante de 21 meses de edad, derivada a nuestra consulta por presentar un estancamiento ponderoestatural desde los 9 meses de vida y regresión en la deambulación. No tenía antecedentes personales significativos, y presentaba datos antropométricos al nacimiento normales: una desviación estándar (DE) de 0,8 en el peso, de 0,56 en la longitud y de 0,1 en el perímetro cefálico. Recibió lactancia materna exclusiva durante 6 meses, con profilaxis con vitamina D₃ durante los 3 primeros meses (200 UI/día). Era mala comedora, y se alimentaba fundamentalmente a base leche materna con escasa diversificación. El desarrollo psicomotor era normal hasta los 12 meses, momento en que empezó a presentar rechazo e inestabilidad de la marcha. En la exploración física presentaba valores en el peso de -2,96 DE y en la talla de -3,43 DE; llamaba la atención la presencia de frente olímpica, rosario costal con tórax alado, y rodetes epifisarios en las muñecas y supramaleolares (figura 1). El abdomen era prominente, y presentaba hipotonía muscular e inestabilidad en la marcha. En el estudio bioquímico se detectó la presencia de hipocalcemia (5,2 mg/dL), hipofosfatemia (2,7 mg/dL), hiperfosfatemia (2.160 UI/L) e hiperparatiroidismo severo (hormona paratiroidea [PTH] 745,9 pg/mL), con resultados normales en el estudio de la función renal (reabsorción tubular de fosfato del 90%), salvo por la presencia de hipocalciuria (0,7 mg/kg/día), así como en las cifras de 1,25(OH)₂D₃ (22 pg/dL) y 25OHD₃. No presentaba acidosis metabólica. En el estudio radiológico destacaban lesiones óseas de engrosamiento y deflecamiento de las uniones condrocostales, así

como una deformidad de las epífisis de los huesos largos «en copa de champán», con rarefacción ósea generalizada (figura 2). Con el diagnóstico de sospecha inicial de raquitismo carencial severo, y a la espera de los resultados bioquímicos necesarios para descartar un raquitismo dependiente, se inició tratamiento con aportes elevados de calcio (hasta 235 mg/kg/día) y vitamina D₃ (3.200 UI/día) por vía oral. A pesar del tratamiento, se obtuvo un descenso de la PTH menor de lo esperado, lo cual, junto con las lesiones radiológicas tan severas y la obtención de nuevos niveles de 1,25(OH)₂D₃ disminuidos y de 25OHD₃ normales, orientaba a un raquitismo dependiente de la vitamina D, por lo que se inició tratamiento con calcitriol por vía oral, inicialmente en dosis de 0,5 µg/día, que se incrementó hasta un máximo de 1 µg/día. La hipofosfatemia persistente y la aparición posterior de una acidosis metabólica leve, secundaria a la pérdida de bicarbonato inducida por la PTH renal, obligaron a realizar aportes orales de fósforo y bicarbonato durante las primeras semanas de tratamiento. El diagnóstico se confirmó a partir del estudio genético realizado mediante el análisis de mutaciones puntuales en el gen *CYP27B1* en Labgenetics (Laboratorio de Genética Clínica S.L.): raquitismo dependiente de la vitamina D tipo 1 con mutación p.Y87X (p.Tyr8Ter) en la posición 261 (c.261C>G) en el exón 2 del gen *CYP27B1*, en homocigosis (mutación no descrita previamente).

Discusión

El raquitismo dependiente de la vitamina D tipo 1 es una enfermedad rara, autosómica recesiva, causada por una mutación en el gen que codifica la enzima 25-hidroxitamina-D-1- α -hidroxilasa, que lleva a una incapacidad para sintetizar en el túbulo proximal renal la 1,25(OH)₂D₃ a partir de la 25OHD₃¹³. El gen responsable de codificar la 1- α -hidroxilasa, conocido como *CYP27B1*, se localiza en el cromosoma 12q14¹⁴⁻¹⁷. La mutación de este gen fue confirmada en 1997, y hasta la fecha se han identificado 57 mutaciones diferentes. Los efectos de este trastorno son: raquitismo grave con hipotonía, debilidad muscular, fallo de medro, crisis de hipocalcemia y hallazgos radiográficos de raquitismo^{18,19}. Los hallazgos de laboratorio característicos son: hipocalcemia, hipofosfatemia e hiperparatiroidismo sérico, elevación de la fosfatasa alcalina, concentraciones séricas bajas o indetectables de 1,25(OH)₂D₃ con concentraciones normales o elevadas de 25OHD₃. Aún sigue habiendo controversia sobre los valores séricos normales de referencia de la 1,25(OH)₂D₃ y 25OHD₃, y en ocasiones las determinaciones pueden no ser aclaratorias en el proceso diagnóstico, como ocurrió en este caso, al hallar valores iniciales de 1,25(OH)₂D₃ dentro de los rangos de normalidad para nuestro laboratorio. El tratamiento con calcitriol es el de elección. La dosificación diaria varía entre 0,25 y 0,75 µg, que se irá ajustado durante el desarrollo del niño con el objetivo de mantener los niveles de PTH dentro de los límites normales. En este caso, la evolución clínica, analítica y radiológica de la paciente ha sido muy favorable (figuras 1 y 2; tabla 1). Actualmente tiene 3 años y medio, presenta un desarrollo psicomotor acorde a su edad, las deformidades óseas han desaparecido y continúa tratamiento con calcitriol por vía oral (0,25 µg/día, 5 días a la semana). El tratamiento con calcitriol habitualmente es bien tolerado, pero por el riesgo de depósitos corneales de calcio o nefrocalcinosis, que se presenta en el 16%

de los pacientes¹⁷, nos hemos guiado por las determinaciones frecuentes de calcio urinario para el ajuste de las dosis de calcio y vitamina D, además de realizar controles ecográficos renales periódicos.

Conclusión

Todos los raquitismos presentan un espectro clínico similar pero hay diferencias sutiles que pueden orientar en el diagnóstico: cuando existe una resistencia a la VD encontraremos con más frecuencia talla baja, retraso motor y signos clínicos de raquitismo¹⁷. Aunque la causa más común de raquitismo sigue siendo el de tipo carencial, no podemos perder de vista las causas hereditarias de esta anomalía. Ante una falta inicial de respuesta al tratamiento con vitamina D debemos sospechar una causa resistente de raquitismo y realizar una prueba terapéutica con calcitriol, a la espera de los resultados del estudio genético, que, junto con la mejoría clínica y analítica, permitirá establecer de manera definitiva el diagnóstico.

Bibliografía

1. Bikle DD. Vitamin D: newly discovered actions require reconsideration of physiologic requirements. *Trends Endocrinol Metab.* 2010; 21: 375-384.
2. Holick MF. Vitamin D: a millennium perspective. *J Cell Biochem.* 2003; 88: 296-307.
3. Tangpricha V, Flanagan JN, Whitlatch LW, Tseng CC, Chen TC, Holt PR, et al. 25 hydroxyvitamin D-1 α -hydroxylase in normal and malignant colon tissue. *Lancet.* 2001; 357: 1.673-1.674.
4. Mawer EB, Hayes ME, Heys SE, Davies M, White A, Stewart MF, et al. Constitutive synthesis of 1,25 dihydroxy vitamin D₃ by a human small cell lung cell line. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 79: 554-560.
5. Holick MF. Evolution and function of vitamin D. Recent results. *Cancer Res.* 2003; 164: 3-28.
6. Martínez Suárez V, Dalmau Serra J. Vitamina D: más allá de sus efectos sobre el metabolismo óseo. *Pediatr Integral.* 2013; 27: 728-733.
7. De Luca H. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80: 1.689S-1.696S.
8. Holick MF. Non calcaemic actions of 1,25 dihydroxy vitamin D₃ and clinical applications. *Bone.* 1995; 17: 107S-111S.
9. Liu PT. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science.* 2006; 311: 1.770-1.773.
10. Hewison M. Antibacterial effects of vitamin D. *Nat Rev Endocrinol.* 2011; 7: 337-345.
11. Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D level and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol.* 2008; 37: 113-119.
12. Hewison M, Zehnder D, Bland R, et al. 1- α -hydroxylase and the action of vitamin D. *J Mol Endocrinol.* 2000; 25: 141-148.
13. Kim CJ, Kaplan LE, Perwad F, Huang N, Sharma A, Choi Y, et al. Vitamin D 1- α -hydroxylase gene mutations in patients with 1- α -hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 3.177-3.182.

14. Fu GK, Lin D, Zhang MYH, Bikle DD, Miller WL, Portale AA. Cloning of human 25-hydroxyvitamin D-1- α -hydroxylase and mutations causing vitamin D-dependent rickets type 1. *Mol Endocrinol*. 1997; 11: 1.961-1.970.
15. Shinki T, Shimada H, Wakino S, Anazawa H, Hayashi M, Saruta T, et al. Cloning and expression of rat 25-hydroxyvitamin D₃-1 α -hydroxylase cDNA. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997; 94: 12.920-12.925.
16. St-Arnaud R, Messerlian S, Moir JM, Omdahl JL, Glorieux FH. The 25-hydroxyvitamin D 1- α -hydroxylase gene maps to the pseudovitamin D-deficiency rickets (PDDR) disease locus. *J Bone Miner Res*. 1997; 12: 1.552-1.559.
17. Takeyama K, Kitanaka S, Sato T, Kobori M, Yanagisawa J, Kato S. 25-hydroxyvitamin D₃ 1 α -hydroxylase and vitamin D synthesis. *Science*. 1997; 277: 1.827-1.830.
18. Zargar AH, Mithal A, Wani AI, Laway BA, Masoodi SR, Bashir MI, et al. Pseudovitamin D deficiency rickets: a report from the Indian subcontinent. *Postgrad Med J*. 2000; 76: 369-372.
19. Edouard T, Alos N, Chabot G, Roughley P, Glorieux FH, Rauch F. Short- and long-term outcome of patients with pseudo-vitamin D deficiency rickets treated with calcitriol. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96: 82-89.

Evolución de los parámetros antropométricos y bioquímicos desde el diagnóstico hasta los 18 meses de tratamiento

	Dco	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses	18 meses
Peso (kg)	8,360	8,350	8,860	9,300	10,850	13,870
DE	-2,64	-2,74	-2,49	-2,27	-1,5	-0,61
Talla (cm)	73,5	75	76	79	82	94
DE	-3,38	-3,28	-3,26	-2,61	-2,13	-0,84
Calcio (mg/dL)	5,2	8,8	8,9	9,2	9,6	9,6
Fósforo (mg/dL)	2,7	2,8	3,1	4,9	5,2	5
Fosfatasa alcalina (UI/L)	2.160	2.083	1.578	866	506	372
PTH (pg/mL)	745,9	430	133	56,6	27,6	9,5
25OHD ₃ (ng/mL)	38,98	43,6	59,7	52	43,1	57,9
1,25(OH) ₂ D ₃ (pg/mL)	22	11	40	99	70	63

DE: desviación estándar; PTH: hormona paratiroidea.



Figura 1. De izquierda a derecha: rodetes epifisarios en muñeca, rodetes supramaleolares, rosario

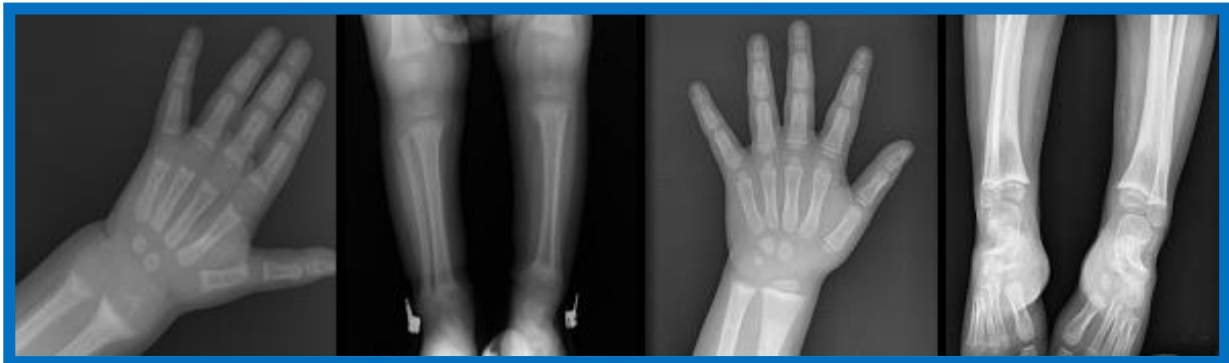


Figura 2. De izquierda a derecha: radiografías de muñeca y rodilla-tobillo al diagnóstico. A la derecha, tras 5 meses de tratamiento