

CAUSÍSTICA

RAQUITISMO HIPOFOSFATÉMICO HEREDITARIO CON HIPERCALCIURIA

HEREDITARY HYPOPHOSPHATEMIC RICKETS WITH HYPERCALCIURIA

Catalina Barilari, Ramón Exeni, Adriana Santiago, Karina Álvarez, Carina Ciancaglini, Aída Vázquez

Departamento de Nefrología Infantil, Hospital Municipal del Niño de San Justo, Buenos Aires

Nefrología, Diálisis y Trasplante 2015; 35 (3) Pág 168 a 172

INTRODUCCION

El raquitismo es un trastorno en la mineralización del hueso con afectación principal del cartílago de crecimiento, secundario a niveles insuficientes de calcio y fósforo (producto calcio-fósforo < 40) en la matriz extracelular de los condroblastos y osteoblastos. En los niños prepúberes está afectado el cartílago de crecimiento y huesos produciendo un déficit severo de talla, retraso motriz y deformidades óseas. En los adultos el trastorno se localiza sólo en el hueso y se denomina osteomalacia.

Tradicionalmente se asocia al déficit de vitamina D, y si bien es la primera causa en países emergentes, con el avance de la biología molecular se han sumado diagnósticos que son más infrecuentes pero deben ser tenidos en cuenta por su pronóstico y tratamiento.

De esta manera existe la división de los raquitismos en dos grupos: los calciopénicos, relacionado con la vitamina D y los hipofosfatémicos, la mayoría de origen renal y causa genética.

En el enfoque del estudio de los raquitismos debemos tener en cuenta el metabolismo fósforocálcico y las hormonas que lo regulan:

1) Alteraciones de la vitamina D: Parathormona elevada.

25 (OH)VitaminaD disminuida:

- Deficitario: materno, nutricional, falta de exposición solar
- Déficit de 25 OHasa (mutación Cyp2R1)
- Hepatopatías o drogas (ejemplo:

anticonvulsivantes)

25 (OH)Vitamina D normal:

- 1.25 (OH)Vitamina D disminuida: mutación 1 alfa OHasa (raquitismo dependiente vitamina D)

- 1-25 (OH)Vitamina D elevada: deficiencia nutricional calcio o por mutación en el receptor vitamina D (VDDR2)

2) Hipofosfatémicos: Parathormona normal o baja

No Renales: con reabsorción renal fósforo elevada: déficit ingesta o absorción fósforo

Renales: con reabsorción renal fósforo disminuida

- Con tubulopatía proximal: Fanconi / Enfermedad de Dent

- Sin tubulopatía proximal: trastorno aislado de la reabsorción de fósforo

- Con hipercalciuria: Raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalciuria

- Sin hipercalciuria: (FGF-23, Factor de crecimiento fibroblástico 23 elevado)

- a- Raquitismos hereditarios:* PHEX (ligado X), autosómico recesivo y dominante

- b- Síndrome TIO* (tumores y osteomalacia)

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una paciente de 2 años y 4 meses de edad al momento de la consulta, de sexo femenino, nacida de término, primer embarazo, screening neonatal normal. No presenta antecedentes familiares relevantes salvo

un tío paterno en hemodiálisis sin diagnóstico etiológico. No cosanguinidad.

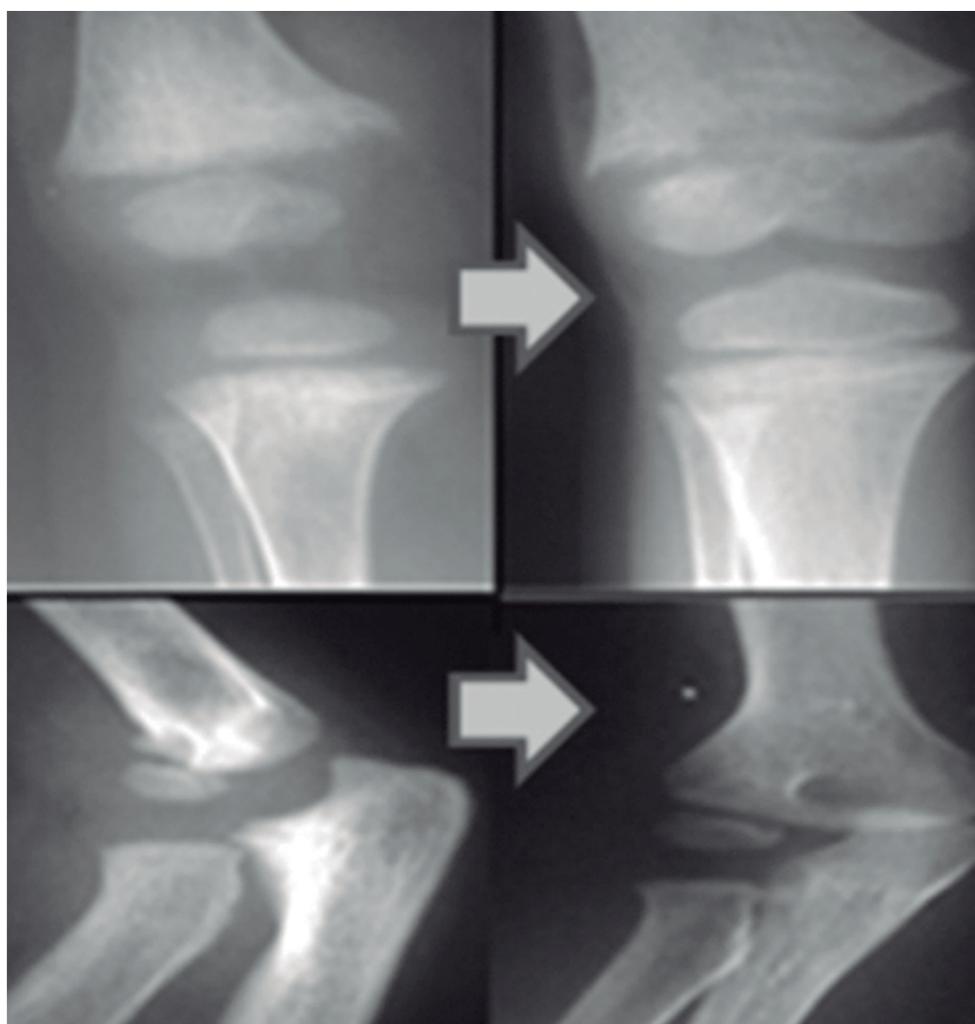
Clínicamente presenta deterioro del crecimiento (retardo pondoestatural), retraso motriz (no deambulaba), debilidad muscular, dolor óseo, retraso en la erupción dentaria, engrosamiento de muñecas y tobillos, rosario costal, genu varo bilateral, craneotabes. Aspecto neuromadurativo normal. Tensión arterial normal. Se realizaron los siguientes estudios complementarios:

Laboratorio: Fosfatemia 1,8 mg% (VN 3,5-5,8mg%), fosfatasa alcalina (FAL): 2529 UI/l (VN 100-360 UI/l), 25 (OH)VitaminaD: 25,7 ng/ml (VN 30-100 ng/ml), 1,25 (OH) VitaminaD: 23 pg/ml (VN 25-66pg/ml), Parathormona (PTH) 45 pg/ml (VN 12-

70pg/ml), fosfaturia 3,6 g/l (171 mg/k/d), reabsorción tubular de fósforo (RTP) de 61,2%, hipercalciuria (19 mg/k/día), proteinuria leve de origen tubular. Anemia ferropénica. Valores normales: calcemia, magnesemia, uricemia, ionograma, estado ácido-base, glucemia, función renal y hepática, proteinograma, inmunoglobulinas, perfil tiroideo y celiaco; y en orina: pH urinario 5, ionograma, magnesuria, uricosuria, microalbuminuria normal, sin glucosuria.

Imágenes: radiografías de huesos largos con signos compatibles con raquitismo (osteopenia, epífisis en forma de copa, refuerzo de la cortical de los huesos largos, poco desarrollo de la epífisis y metáfisis (**Fig. 1**). Edad ósea retrasada en más de un año.

Figura 1: Radiografías de huesos largos al inicio del seguimiento (lado izquierdo) y posteriores al tratamiento (lado derecho)

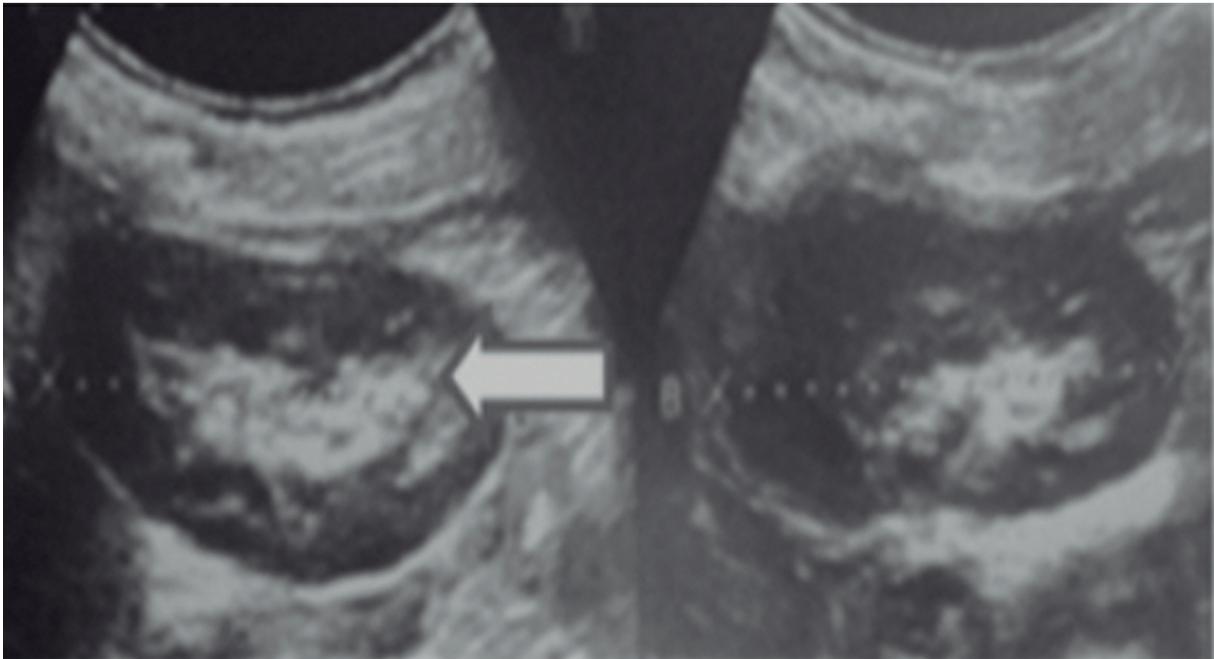


Ecografía renal con nefrocalcinosis bilateral, riñones de tamaño normal (**Fig. 2**). Sin litiasis.

Dado los resultados obtenidos la paciente presenta raquitismo hipofosfatémico por lo cual se inició en forma empírica el tratamiento con suplemento de fósforo vía oral llegando

a requerir altas dosis (120 mg/k/d) y vitamina D2 en dosis inicial 7200 U/día por corto plazo. Se optimizó su estado nutricional con sonda nasogástrica. El estudio genético fue realizado, el cual se encuentra su resultado pendiente.

Figura 2: Nefrocalcinosis



DISCUSIÓN

El Raquitismo Hipofosfatémico Hereditario con Hiper calciuria (HHRH) (OMIM#241530) es una enfermedad infrecuente en la infancia, con herencia autonómica recesiva, es causado por mutación homo o heterocigota del gen SLC34A3 localizado en el cromosoma 9q34, que codifica para el cotransportador NaPi IIc que se expresa en la membrana apical de las células del túbulo proximal. La reabsorción del fósforo filtrado se produce por 2 cotransportadores: NaPi IIa y NaPi IIc ubicadas en el túbulo proximal, bajo el control de la PTH y FGF-23. Esta entidad ha sido descrita en 1985 por Tieder y col.⁽¹¹⁾ y existen poco casos reportados en la literatura.

La mutación del gen causa la pérdida de la función de NaPi IIc alterando en forma aislada la reabsorción de fósforo produciendo en consecuencia una excesiva fosfatúria. La hipofosfatemia secundaria es responsable por un lado de las lesiones óseas del raquitismo,

y por otro lado del aumento de la síntesis de 1,25 (OH)Vitamina D favoreciendo una mayor absorción de calcio y fósforo a nivel intestinal lo cual genera hiper calciuria y posterior nefrocalcinosis y/o litiasis, con inhibición de la función paratiroidea (PTH baja a normal). Cursa con FGF23 normal a bajo.

Esta entidad puede presentar un espectro de manifestaciones clínicas variado desde el cuadro florido hasta mínimas manifestaciones óseas con marcada nefrocalcinosis y litiasis principalmente en el adulto. El mantenimiento en el tiempo de esta situación lleva al deterioro óseo como a la caída del filtrado glomerular.

El diagnóstico de raquitismo involucra métodos simples: semiología (baja talla, deformidades óseas, fracturas, hipotonía y debilidad proximal, retraso motriz, alteraciones dentarias, dolor óseo); laboratorio (calcemia, fosfatemia, magnesemia, FAL, función renal,

ionograma, anión GAP, función hepática, PTH, vitamina D, pH urinario, calciuria, fosfaturia/RTP, glucosuria, proteinuria y magnesuria), radiología (también utilizados para el seguimiento de la patología) y ecografía renal.

La paciente descrita presenta clínica y estudios complementarios compatibles con HHRH. Si bien el estudio genético confirma el diagnóstico, la presencia de hipercalciuria y la ausencia de otro hallazgo de alteración de la función tubular lo diferencia de los otros tipos de raquitismos hipofosfatémicos:

Dentro de los diagnósticos diferenciales de esta entidad podemos categorizar 2 grupos:

1) Enfermedades hereditarias que cursan con alteración de la reabsorción tubular de fósforo asociadas a otro defecto del túbulo proximal, diferenciables entre ellas a nivel molecular:

- Mutación de la NaPi IIa (SLC34A1) asociada a glucosuria, aminoaciduria, con deterioro del filtrado glomerular ⁽⁷⁾.

- Enfermedad de Dent, ligada al X, por mutación del gen CIC5 caracterizado por proteinuria de bajo peso molecular, hipercalciuria, litiasis y evolución al fallo renal, asociado a disfunción incompleta del túbulo proximal.

- Síndrome Autosómico Recesivo de Tubulopatía Proximal con Hipercalciuria (ARPTH).

- Síndrome de Fanconi-Bickel (tubulopatía proximal completa, alteración del metabolismo de la glucosa y hepatopatía).

Estos dos últimos de herencia autosómica recesiva causados por mutación del gen SLC2A2 (cromosoma 3q26.1) que codifica para el cotransportador GLUT2 (transportador de glucosa), con amplia variabilidad fenotípica ⁽¹⁴⁾.

2) Raquitismos hipofosfatémicos con alteración del FGF23 (“hormona” producida por los osteocitos que provoca fosfaturia e inhibe la síntesis de calcitriol). No cursan con hipercalciuria. Se describen: raquitismo ligado al X (mutación gen PHEX), autosómico dominante (mutación del gen FGF23), autosómico recesivo (mutación del gen DMP1 y ENPP1) y los síndrome paraneoplásicos TIO.

La paciente sólo presentó compromiso en la reabsorción de fósforo a lo largo de su seguimiento. Respecto al tratamiento esta entidad mejora sólo con el aporte de fósforo. El mismo se inició en forma empírica por vía oral con dosis progresiva y se adicionó vitamina D2, con control de la calciuria hasta mejorar los depósitos. El déficit de vitamina D se interpretó como de causa carencial por el estado de desnutrición que presentaba la niña, hallazgo frecuente en nuestra población, lo cual probablemente justifica el bajo nivel de calcitriol, habitualmente más elevado en el HHRH.

La paciente fue evaluada por un período de 2 años y 6 meses. A corto plazo logró mejoría clínica (velocidad de crecimiento y sintomatología osteomuscular), de laboratorio: fosfatemias 2,6 mg/dl, normalización de la FAL (siempre elevada en los raquitismos, lo cual es paralelo a la actividad osteoblástica), de la calciuria y vitamina D; radiológica (**Fig. 2**) como de la nefrocalcinosis. No presento litiasis, proteinuria ni caída del filtrado glomerular.

Dada la importante fosfaturia no llegan a normalizarse los valores plasmáticos de fósforo por lo cual el mismo no es un parámetro de seguimiento ni de respuesta terapéutica, como lo son la FAL, los estudios radiológicos y el control de la nefrocalcinosis.

En conclusión, presentamos este caso para recordar las múltiples etiologías del raquitismo, cada forma tiene distintas estrategias de tratamiento. Aunque esta entidad es infrecuente, el tratamiento efectivo y precoz permite a largo plazo minimizar las secuelas óseas de la enfermedad, mejorar el crecimiento y evita la progresión al daño renal por persistencia de la nefrocalcinosis.

Al corregir los niveles de fósforo mejora la hipercalciuria, la nefrocalcinosis así como la mineralización ósea, no siendo necesario otro tratamiento.

El HHRH puede sospecharse a través de métodos simples de diagnóstico; no debe demorarse la conducta terapéutica a la espera del estudio genético, método no habitualmente disponible, pero si útil para un adecuado consejo genético y una mejor comprensión de la base molecular y fisiología del túbulo proximal.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no poseer ningún interés comercial o asociativo que presente un conflicto de intereses con el trabajo presentado.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Tencza AL, Ichikawa S, Dang A, Kenagy D, McCarthy E, Econs MJ, et al. Hypophosphatemic rickets with hypercalciuria due to mutation in SLC34A3/type IIc sodium-phosphate cotransporter: presentation as hypercalciuria and nephrolithiasis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(11):4433-8.
- 2) Carpenter TO, Insogna KL, Zhang JH, Ellis B, Nieman S, Simpson C, et al. Circulating levels of soluble klotho and FGF23 in X-linked hypophosphatemia: circadian variance, effects of treatment, and relationship to parathyroid status. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(11):E352-7.
- 3) Penido MG, Alon US. Hypophosphatemic rickets due to perturbations in renal tubular function. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(3):361-73.
- 4) Rajah J, Thandrayen K, Pettifor JM. Clinical practice: diagnostic approach to the rachitic child. *Eur J Pediatr.* 2011;170(9):1089-96.
- 5) Penido MG, Alon US. Phosphate homeostasis and its role in bone health. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(11):2039-48.
- 6) Gattineni J, Baum M. Regulation of phosphate transport by fibroblast growth factor 23 (FGF23): implications for disorders of phosphate metabolism. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(4):591-601.
- 7) Magen D, Berger L, Coady MJ, Ilivitzki A, Militianu D, Tieder M, et al. A loss-of-function mutation in NaPi-IIa and renal Fanconi's syndrome. *N Engl J Med.* 2010;362(12):1102-9.
- 8) Jüppner H, Wolf M, Salusky IB. FGF-23: More than a regulator of renal phosphate handling? *J Bone Miner Res.* 2010;25(10):2091-7.
- 9) Imel E, DiMeglio L, Hui SL, Carpenter T, Econs M. Treatment of X-linked hypophosphatemia with calcitriol and phosphate increases circulating Fibroblast Growth Factor 23 concentrations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95:1846-1850.
- 10) Areses- Trapote R, Lopes-Garcia JA, Ubetagoyena-Arrieta M, Eizaguirre A, Saez-Villaverde R. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria: a case report. *Nefrologia.pre.* 2012; 32(4):529-34.
- 11) Hasani-Ranjbar S, Amoli MA, Ebrahim-Habibi A, Dehghan E, Soltani A, Amiki P, et al. SLC4A3 intronic deletion in a new kindred with hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2012; 4(2): 89-93.
- 12) Aguirre Meñica M, Yanes L. Tubulopatías. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2014; 1:135-53.
- Mannstadt M, Magen D, Segawa H, Stanley T, Sharma A, Sasaki S, et al. Fanconi-Bickel syndrome and autosomal recessive proximal tubulopathy with hypercalciuria (ARPTH) are allelic variants caused by GLUT2 mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(10):E1978-1986.
- 13) Santos F, Fuente R, Mejia N, Mantecon L, Gil-Peña H, Ordoñez FA. Hypophosphatemia and growth. *Pediatr Nephrol.* 2013; 28:5095-603.

Recibido en su forma original: 23 de julio de 2015

En su forma corregida: 6 de agosto de 2015

Aceptación final: 11 de agosto de 2015

Dr. Ramón Exeni

Departamento de Nefrología Infantil, Hospital Municipal del Niño de San Justo, Buenos Aires

E-mail: raexeni@gmail.com