

11237
201
192



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

División de Estudios de Postgrado

Hospital General C. M. La Raza

I. M. S. S.



RESPUESTA CLINICA Y DE LABORATORIO AL MANEJO
CON CALCITRIOL EN PACIENTES CON RAQUITISMO
HIPOFOSFATEMICO FAMILIAR

Tesis de Postgrado

Que para obtener el título de:
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA

P r e s e n t a :

Dra. Ma. Teresa Rojas Hernández

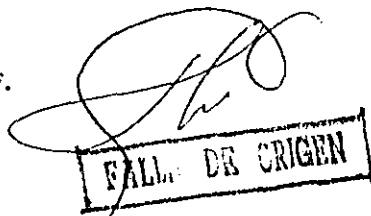
Director de Tesis: Dr. Jorge Larracilla Alegre M.J.D.



IMSS

México, D. F.

1988





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

	PAG.
RESUMEN	1
OBJETIVOS	3
ANTECEDENTES CIENTIFICOS	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
MATERIAL Y METODO	16
RESULTADOS	17
DISCUSION	31
BIBLIOGRAFIA	34

RESUMEN

El raquitismo hipofosfatémico familiar (RHF) es el raquitismo refractario más frecuente en nuestro medio, es un padecimiento hereditario transmitido con carácter dominante ligado al "X". Clínicamente se diferencia de otros tipos de raquitismo por manifestarse después del primer año de vida al iniciarse la deambulación, afecta primordialmente extremidades inferiores y es más severo en el sexo masculino. Por laboratorio son característicos los niveles séricos de fósforo disminuidos, calcemia normal y fosfatasa alcalina aumentada. Las alteraciones óseas son primordialmente: brillantez de cortical, osteopenia, trama gruesa, ensanchamiento epifisis, siendo menos marcado el deshilachamiento y acopamiento reportados en el raquitismo carencial.

Los mecanismos postulados en la patogénesis de este padecimiento incluyen: 1.- Una alteración selectiva en la reabsorción tubular de fosfatos o un transporte transepitelial de fosfatos a normal. 2.- Una deficiente conversión de 250 OH vitamina D3 calcitriol. 3.- Un aumento en el catabolismo de calcitriol, y 4.- Una resistencia parcial al calcitriol del órgano blando.

El tratamiento clásico es a base de suplemento oral de fósforo (sol. de West) y Vitamina D, desde 1984, ésta última se ha sustituido por calcitriol.

En el HG CMR se ha creado la clínica de raquitismo para el manejo de estos pacientes. Realizamos la revisión de los 14 expedientes con el fin de conocer como ha sido su estudio y seguimiento y encontrar si se ha obtenido mejor respuesta al manejo con calcitriol que cuando se usó vitamina D.

En esta revisión, no se encontraron diferencias con lo reportado en la literatura en relación a la edad de inicio, cuadro clínico, predominio en sexo femenino, datos radiológicos y de laboratorio.

No hubo diferencia significativa en la respuesta clínica

ni de laboratorio con el uso de calcitriol al compararlo con la respuesta que se tuvo al usar vitamina D.

La edad de inicio de tratamiento fué muy variable no permitiendo valorar la influencia de la oportunidad de tratamiento sobre la historia natural del padecimiento.

Fué muy pequeña la muestra de pacientes masculinos para afirmar que el padecimiento en ellos fué más severo que en el sexo femenino.

No se encontraron complicaciones secundarias al tratamiento como son hipercalcemia y nefrocalcinosis.

OBJETIVOS

- 1.- Comparar la evolución clínica y de laboratorio de los pacientes con RHF, pre y post-tratamiento con calcitriol.
- 2.- Valorar la evolución en pacientes con raquitismo hipofosfatémico familiar en función de la oportunidad de tratamiento.
- 3.- Comparar el comportamiento de la enfermedad en pacientes con raquitismo hipofosfatémico familiar en relación al sexo.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

El raquitismo es un padecimiento sistémico, secundario a la deficiencia de vitamina D, que repercute sobre la nutrición en general, altera el crecimiento y desarrollo normal del niño y afecta de manera fundamental el sistema musculoesquelético. Clásicamente el raquitismo se ha dividido en tres grandes grupos :

1. Raquitismo carencial
2. Raquitismo inducido
3. Raquitismo resistente a vitamina D,

Este último grupo también llamado raquitismo refractario es menos común que el raquitismo carencial y en él se incluyen varios padecimientos que tienen como característica una pobre o nula respuesta al manejo con dosis normales de vitamina D; entre ellos podemos citar al raquitismo hipofosfatémico familiar (RHF), la acidosis tubular familiar, el raquitismo hipocalcémico familiar (Pseudocarencial-tipo Prader), el Síndrome de Debre Toni Fanconi, la Cistinuria, el Síndrome Oculo cerebro renal (Lowe) y la hipofosfatasia; dentro de este grupo el más común es el RHF, seguido en frecuencia por el raquitismo dependiente de Vitamina D (Prader) (cuadro 1) (1).

El raquitismo hipofosfatémico familiar (RHF) es un padecimiento hereditario transmitido con carácter dominante ligado al "X". Fue descrito por primera vez por Albright en 1937 (2). Christens en (3) noto la ocurrencia familiar y Winters (4) estableció el modo de transmisión genética (dominante ligado al "X"). Ocasionalmente se han reportado casos esporádicos. Los hombres hemocigotos son afectados más severamente que las mujeres heterocigotas. Dado que el alelo normal en las mujeres modifica la expresión del gen anormal, además de que la inactividad al azar de uno de los cromosomas "X" causa diferente expresión de la enfermedad y contribuye a la variabilidad y menor severidad de las manifestaciones óseas en el sexo femenino (5).

CUADRO 1. CLASIFICACION DEL RAQUITISMO

a) RAQUITISMO CARENCIAL

Primario (dieta inadecuada, radiación solar deficiente)

Secundario (mala absorción intestinal)

b) RAQUITISMO INDUCIDO (fenobarbital, difenilhidantoína, etc.)

c) RAQUITISMO REFRACTARIO O RESISTENTE

Raquitismo hipofosfatémico familiar (RHP)
Acidosis tubular familiar
Raquitismo hipocalcémico familiar (Prader)
Síndrome de Debré Toni Fanconi
Cistinuria
Síndrome Oculo cerebro renal (Lowe)
Hipofosfatasia
Otros

FISIOPATOLOGIA :

La reabsorción tubular de fosfatos está normalmente regulada por muchos factores incluyendo; la ingesta de fosfatos en la dieta, hormona de crecimiento, parathormona, volumen extracelular, concentración de calcitonina, etc.. (6-7). Una importante medida de la reabsorción renal de fosfatos es el transporte máximo tubular en relación a la velocidad de filtración glomerular (TmP/VFG) el cual está disminuido en pacientes con RHF a 1.5 mg/dl en contraste con el TmP/VFG en niños normales que es de 4 a 5.9 mg/dl. La reabsorción tubular de fosfatos que en niños normales es de 90 a 95%, en los pacientes con RHF se reduce a 42-72%.

Los pacientes con RHF presentan disminución en grado variable de la absorción intestinal de calcio y fósforo (8,9,10,11) existiendo controversia si esta alteración es de tipo primaria o secundaria a otros factores. Se había sugerido que en la pérdida de fosfatos juega un papel el aumento de hormona paratiroidea, pero con el desarrollo del radioinmunoensayo se ha encontrado que antes del tratamiento sólo algunos pacientes presentan concentraciones altas de PTH y en la mayoría de estos es normal (12,13).

Por lo general en los pacientes con RHF no tratados las concentraciones de 25OH vitamina D3 y calcitriol séricos se encuentran en rangos normales (14); sin embargo, dado que la depleción de fosfatos es un fuerte estímulo para el aumento en la actividad de la 1 alfa hidroxilasa en el túbulo proximal, se esperarían concentraciones mayores de calcitriol. Esta falla para elevar la concentración de calcitriol en fase de hipofosfatemia sugiere una deficiencia relativa en la producción de calcitriol (15). También se ha sugerido una resistencia parcial al calcitriol dado que se requieren dosis suprafisiológicas para curar el raquitismo en estos pacientes.

En resumen, los mecanismos postulados en la patogénesis del RHF incluyen :

1. Una alteración selectiva de la reabsorción tubular de fosfatos o un transporte transepitelial de fosfatos a-

normal,

2. Una deficiente conversión de 25 OH vitamina D3 a calcitriol,
3. Un aumento en el catabolismo de calcitriol y
4. Una resistencia parcial al calcitriol del órgano blanco (6), sin estar ninguno de ellos bien establecido (Figura 1).

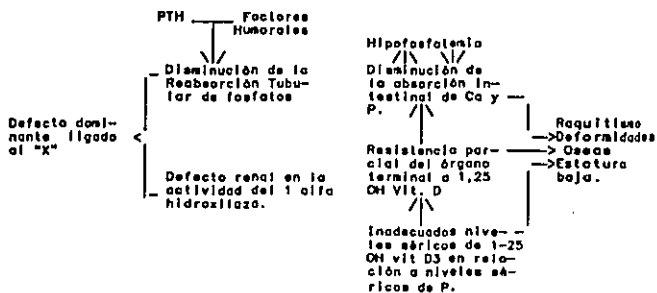
MANIFESTACIONES CLINICAS Y RADIOLOGICAS :

A diferencia de otros raquitismos la edad de presentación generalmente se observa en niños mayores de un año de edad cuando inician deambulación y alcanza su máxima expresión en años posteriores. Esto se explica en parte ya que el lactante cursa con cifras de fosfatos séricos más elevadas y en esta etapa aunque presente defecto de absorción intestinal y reabsorción tubular a normal de fosfatos los niveles plasmáticos permiten que durante el primer año de vida se lleve a cabo una buena calcificación. La talla baja es el síntoma más importante; debido no solo a la encurvación de las piernas, sino también al menor crecimiento de las zonas metafisiarias (16,17). Las manifestaciones clínicas de ensanchamiento metafisiario en las zonas de crecimiento van a estar localizadas a los sitios que tienen por la etapa y edad mayor actividad funcional o crecimiento fisiológico. Es así que no se observa craneotabes, y en cambio hay rosario costal sin surco de Harrison, y se observa en cierta frecuencia el ensanchamiento del extremo distal del radio (pulsera radial) y de las tibias y peronés (doble giba maleolar).

Las deformidades más intensas afectan principalmente los miembros inferiores que son los que reciben la carga del cuerpo como fuerza deformante. Los niños afectados tienen más comúnmente genu varo que genu valgo, es posible observar formas simétricas con piernas en "X" (genu valgo bilateral) o en "paréntesis" (genu varo bilateral) o bien las formas asimétricas con una pierna en varo y otra en valgo. Su caminar es inestable y tambaleante por la coxa vara. Se describe también dolicocefalia secundaria a craneosinostosis de las suturas interparietales que detienen el cre-

cimiento del cráneo en sentido transversal. No se encuentra defecto en el esmalte de los dientes, aunque se describe cierto retraso en la dentición (5). Contrariamente a otros raquitismos, esta entidad no se acompaña de alteraciones en columna vertebral, ni de grandes deformidades torácicas ni pélvicas.

FIGURA 1. FISIOPATOLOGIA DEL RAQUITISMO HIPOFOSFATEMICO FAMILIAR



Radiológicamente se encuentran alteraciones típicas en las regiones epifisarias de los huesos largos, observándose ensanchamiento, pérdida de la nitidez de la línea metafisaria, no apreciándose tan evidente el desilachamiento ni el acopamiento como en otros tipos de raquitismo, se observa osteoporosis de trama gruesa y la cortical interna de los huesos largos se encuentra ensanchada o engrosada como mecanismo compensatorio (18).

LABORATORIO :

Son características las concentraciones séricas de fósforo por debajo de los rangos normales para la edad y que difícilmente se elevan a lo normal aún bajo tratamiento. La calcemia no se altera, la fosfatasa alcalina se encuentra elevada pero en cifras menores a la de los otros raquitismos que cursan con hipocalcemia. Es prominente la pérdida urinaria de fosfatos con valores mínimos de 21.0 mg/k/día (valores normales en niños 12-20 mg/kg/d) a pesar de fosfatemia baja (5).

La reabsorción tubular de fosfatos varía de 42-72% en estos pacientes (normal mayor de 90%), la TmP/VFG en los afectados es de menos de 2.1 mg/dl comparado con 4 a 5.9 mg/dl en niños normales (6).

No hay hiperaminoaciduria y cuando existe deben buscarse otras anomalías como glucosuria, cistinuria, glicinuria o pérdida excesiva de hidrogeniones como sucede en otras entidades que cursan con raquitismo hipofosfatémico como son : Síndrome de Debré Toni Fanconi, Cistinuria, acidosis tubular renal, etc.

La depuración de fosfatos revela cifras de menos de 30 cc/min/m² demostrando que pierden fosfatos a pesar de que tienen cifras bajas en sangre. Esta prueba debe tomarse con cierta reserva, pues también está alterada en otros raquitismos cuando cursan con hiperparatiroidismo secundario.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL :

Este padecimiento debe ser incluido en el diagnóstico diferencial de talla baja, raquitismo y arqueamiento lateral de piernas en niños mayores de un año.

En el cuadro 2 se señalan las diferencias más importantes que existen entre el RHP, el raquitismo dependiente de vitamina D y el raquitismo carencial. Dentro de los datos diferenciales más importantes están : la edad de inicio que tanto en el raquitismo carencial, como en el dependiente de vitamina D se observa en los primeros tres a seis meses de edad a diferencia del RHP en que la sintomatología inicia después del año. En los dos primeros raquitismos la sintomatología sigue la ley cefalocaudal afectándose importantemente cráneo, tórax y extremidades, se encuentran muy alterados los niveles séricos de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina, con presencia de hiperamino aciduria. El raquitismo carencial responde rápidamente al tratamiento con vitamina D sin dejar secuelas, no hay antecedentes familiares. En el raquitismo tipo Praeder se requieren para su tratamiento dosis altas de vitamina D o de 1 OH 25 alfa dihidroxicolecalciferol, y existen antecedentes familiares positivos. Ninguno de los dos requiere administración suplementaria de fosfatos que es obligada en el RHP.

Otras condiciones que deben incluirse en el diagnóstico diferencial son : Síndrome de Debré Toni Fanconi, acidosis tubular renal, Síndrome de Lowe, Tumores asociados a hipofosfatemia, Enfermedad de Blount, disostosis metafisiaria, etc... (5).

PRONOSTICO :

El pronóstico es bueno para la vida pero malo para la función, los pacientes deben recibir tratamiento hasta que dejan de crecer. Con frecuencia requieren tratamiento ortopédico el cual incluye cirugía correctiva en más de una ocasión.

El apoyo por el departamento de Higiene mental es trascendental por el impacto psicológico que producen las deformidades

óseas e incapacidad física especialmente en las niñas.

CUADRO 2. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LOS TIPOS MAS FRECUENTES DE RAQUITISMO

	HIPOFOSFATEMICO	DEPENDIENTE VIT D.	CARENCIAL
CALCIO	Normal	Bajo	Bajo
FOSFORO	Bajo	Bajo	Bajo
FOSFATASA ALCALINA	Alta	Alta	Alta
AMINOCIDURIA	Ausente	Presente	Presente
FOSFATURIA	Acentuada	Moderada	Moderada
ETIOLOGIA	Dominante ligada al "x"	Autosomica Recessiva	Adquirida
SINTOMAS CLINICOS	Ai ano de edad	Tempranos	Tempranos
SITIOS AFECTADOS	Predominio Ms. Inferiores	Ley Cefalo-Caudal	Ley Cefalo-Caudal
RESPUESTA A LA DOSIS HABITUALES DE VIT. D.	Sin respuesta	Sin respuesta	Buena
ADMINISTRACION DE FOSFATOS	Necesario	No necesario	No necesario

TRATAMIENTO :

El tratamiento clásico de este padecimiento es mediante el empleo de fosfatos en cantidad de uno a dos gramos de fósforo elemental por día repartidos de cuatro a cinco tomas. En la actualidad en nuestro medio se está utilizando la solución de West (fosfato monobásico de sodio 16.2 g, fosfato dibásico de sodio 148 g. y agua 1000 cc) lo que aporta 20 mg de fósforo elemental por mililitro. Se ha utilizado la vitamina D oral en dosis que varían de 50 a 100,000 u. diarias. El margen de seguridad entre el beneficio terapéutico e intoxicación por esta vitamina es muy estrecho, además de esto, la falta de una completa mejoría obligó a modificar el tratamiento. A partir de 1984 esta ha sido sustituida por el calcitriol a dosis inicial de uno a 2.5 mcg al día, y de sostén de .25 a .40 mcg al día. Equivaliendo .25 mcg de calcitriol a 40,000 u. de vitamina D. (9)

La experiencia a largo plazo con calcitriol hasta el momento es buena (22,23). Numerosos estudios (8,9,14,22) han demostrado la eficacia del suplemento de fosfato asociado a la administración de calcitriol dado por el aumento en la absorción intestinal y concentración sérica de fósforo, y mejoría del estado óseo y velocidad de crecimiento. El tratamiento con uno solo de ellos ha dado pobres resultados.

Es muy importante un monitoreo cuidadoso en estos pacientes para prevenir el hiperparatiroidismo secundario y evitar la inducción de hipercalcemia e hipercalciuria dada por los metabolitos de la vitamina D. Deberán realizarse determinaciones mensuales de Calcio sérico y calcio y creatinina urinarios. Y anualmente radiografías de huesos y US renal para descartar nefrocalcinosis (8).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El raquitismo hipofosfatémico familiar es el raquitismo refractario más frecuente en nuestro medio, el cual requiere de tratamiento multidisciplinario en Unidades de 3er nivel. Es un padecimiento poco conocido y por lo tanto en la mayoría de los casos el diagnóstico es tardío y su manejo con frecuencia inadecuado o insuficiente.

Con el fin de unificar el criterio de manejo de estos pacientes se creó en el HG CMR la clínica de raquitismo. Hasta el momento no se cuenta con un análisis de los pacientes con RHF controlados en el HG CMR que permita conocer como se ha llevado a cabo su estudio y seguimiento y permita conocer como se ha llevado a cabo su estudio y seguimiento, y la respuesta al tratamiento con calcitriol con el fin de valorar si es superior a la obtenida cuando se uso vitamina D a dosis elevadas.

MATERIAL Y METODO

Se revisaron los expedientes clínicos y radiológicos de los pacientes menores de 18 años de edad con diagnóstico de RHP, controlados en la consulta externa del servicio de Nutrición Pediátrica.

La revisión se realizó en el Archivo Clínico y Radiológico del HG CMR. De cada uno de los expedientes se tomaron los siguientes datos : edad de inicio del padecimiento, edad de ingreso a unidad de tercer nivel, edad de diagnóstico, sexo, edad actual, edad al inicio del tratamiento, tratamientos recibidos (fechas de inicio y suspensión), somatometría al ingreso, al inicio de la terapéutica con calcitriol y a la última revisión.

Niveles séricos de Ca, P y FA al ingreso, inicio del tratamiento con calcitriol y último control. Excreción urinaria de fosfatos en aquellos en los que se realizó. Hallazgos radiológicos de las alteraciones óseas. Niveles séricos de Ca, P y FA en otros miembros de la familia.

En los casos en los que fué posible, se revisaron personalmente los estudios radiológicos.

Con los datos obtenidos se elaboraron cuadros y gráficas, el análisis estadístico de los resultados se llevó a cabo con promedio, desviación estandar y t de student para grupos apareados.

No se requirió autorización de los familiares por trabajar con expedientes. El estudio correspondió a un diseño observacional, retrospectivo, comparativo y transversal. Con fines de comparación de respuesta al tratamiento no se incluyeron los expedientes incompletos.

RESULTADOS

Se revisaron los expedientes de 14 pacientes (inluyendo dos parejas de hermanos) pertenecientes a diez familias, once fueron del sexo femenino y tres del masculino. Las edades a su ingreso al hospital fueron entre los 18 meses y nueve años de edad. Nueve de los pacientes originalmente diagnosticados y manejados en el Hospital de Pediatría del CMN hasta Septiembre de 1985, ellos pertenecían a un grupo de 23 pacientes controlados en el Servicio de Nutrición de dicha unidad. De estos nueve pacientes solo seis contaban con su expediente original (Hospital de Pediatría CMN), los datos de los otros tres son incompletos.

La edad de inicio del padecimiento fluctuó entre los 12 y 24 meses de edad, con una media de 18 meses (cuadro 3), la edad de diagnóstico entre los 18 meses y los nueve años con una media de cuatro años.

Las manifestaciones clínicas fueron más importantes en miembros inferiores : genu varo 88%, pulsera radial 42%, pulsera tibial 36%, caxa vara 35% (cuadro 4 y cuadro 5).

En el cuadro 6 se muestra el déficit de talla y peso para la edad (posible de comparar solo un ocho de los 14 pacientes) observándose que al inicio existía un déficit promedio de 11.7% para la talla y 14.8% para el peso. Posterior a su manejo con vitamina D y fósforo, se observó un déficit del 8.9% en la talla y 11.1% en el peso, y al momento actual los pacientes muestran un déficit para la talla de 9.5% y 13% en el peso. Mediante la prueba de t de student se comparó la respuesta pre y post-calcitriol siendo de valor p de .5 (no significativa). Se relacionó el peso para la talla de los pacientes (cuadro 7) encontrándose un sobrepeso promedio de 26.9%.

Los valores de calcio sérico al inicio del padecimiento, al inicio del calcitriol y el valor actual se encontraron en límites normales (9-11mg%), en ningún caso se encontró hipercalcemia secundaria al tratamiento. El fósforo sérico varió en los tres

grupos entre 2.1 a 2.9, la t de student aplicada para comparar niveles pre y post calcitriol fué también de un valor de .8 (no significativa) (cuadro 8). La fosfatasa alcalina se encontró elevada en todos los casos de acuerdo a las técnicas de laboratorio usadas en las diferentes épocas de estudio.

Por problemas técnicos en el HG CMR solo en un caso se pudo realizar depuración y reabsorción tubular de fosfatos siendo ambos anormales. En otros siete casos se efectuó excreción urinaria de fosfatos encontrándose elevada en todos (cuadro 9).

El 100% presentó osteopenia de trama gruesa, 71% brillantoz de cortical y 57% ensanchamiento epifisiario, acopamiento y deshilachamiento (cuadro 10 y 11).

Diez de los 14 pacientes recibieron previamente tratamiento con vitamina D en dosis que variaron de 50,000 a 100,000 u. diaria. A partir de diciembre de 84 se inició el cambio de vitamina D a calcitriol en todos ellos a excepción de un caso en el que se encontró intolerancia, el cual continuó su tratamiento con vitamina D a dosis de 50,000 u/día. El tiempo de tratamiento con calcitriol es muy variable siendo de tres meses a cuatro años tres meses con dosis de mantenimiento de .25 a .40 mcg al día. Todos reciben fósforo elemental en forma de solución de West.

De los 14 pacientes, tres (21%) no han ameritado tratamiento quirúrgico en el resto se han realizado de una a cinco intervenciones quirúrgicas para corrección ortopédica.

Se investigaron antecedentes familiares y se encontró que en cuatro de las diez familias existían dos o más casos (40%). Se valoró el calcio, el fósforo y la fosfatasa alcalina en 26 familiares, encontrándose fósforo disminuido en ocho (30%), seis de estos correspondieron a la madre de los pacientes (23%).

CUADRO 3. EDAD DE INICIO Y DE DIAGNOSTICO EN 14 CASOS DE RHP*

No casos	Edad Inicio	Edad de diagnóstico	Sexo
1	14 meses	18 meses	M
2	18 meses	2 años	M
3	12 meses	2 años	F
4	18 meses	3 años	F
5	18 meses	2 años	F
6	15 meses	2a 11m	F
7	14 meses	4 años	M
8	15 meses	4a 4m	F
9	12 meses	6 años	F
10	12 meses	6a 1m	F
11	2 años	6a 2m	F
12	18 meses	7 años	F
13	2 años	8 años 2m	F
14	18 meses	9 años	F

* Fuente : Archivos Clínicos HG CMR

CUADRO 4. MANIFESTACIONES CLINICAS EN PACIENTES MASCULINOS CON RHP

Manifestaciones	No Casos.	%
- Genu varo	3	100
- Pulsera radial	3	100
- Rosario Costal	1	33
- Talla Baja	3	100
- Doble xiba maleolar	2	66
- Surco de Harrison	1	33
- Coxa Vara	2	66
- Dolicocefalia	1	33

* Fuente : Archivos Clínicos HG CMR

CUADRO 5. MANIFESTACIONES CLINICAS EN PACIENTES FEMENINOS CON RHIF

Manifestaciones	No Casos.	%
- Genu varo	9	81
- Pulsera radial	3	27
- Rosario Costal	4	36
- Talla Baja	10	90
- Pulsera tibial	2	18
- Doble xiba maleolar	4	36
- Suroc de Harrison	1	9
- Dolicocefalia	2	18
- Genu Valgo	1	9
- Coxa Vara	2	18
- Tibias en sable	2	18
- Torax en quilla	1	9

* Fuente : Archivos Clinicos HG CHR

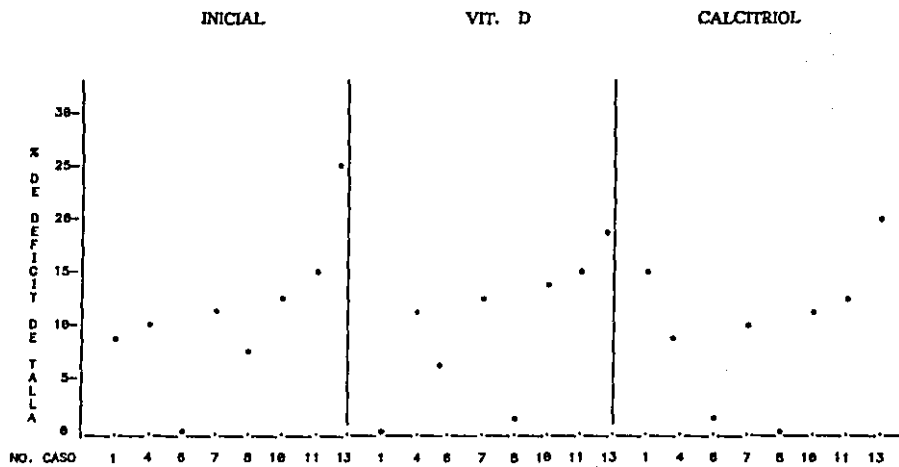
CUADRO 6. DEFICIT DE PESO Y TALLA EN OCHO PACIENTES CON RHIF

Caso	INICIAL (VIT. D)			INICIO CALCITRIOL			ULTIMO CONTROL		
	EDAD	TALLA	PESO	EDAD	TALLA	PESO	EDAD	TALLA	PESO
1	1a 5m	9.3%	11.3%	5a 7m	8 %	8 %	10a10m	13.6%	18.5%
4	2a	10 %	21 %	12a	10.7%	20 %	14a10m	8.2%	11.9%
6	2a11m	8 %	11.7%	5a	6.1%	7.9%	6a10m	.8%	0 %
7	3a 9m	10.5%	19.2%	6a 4m	11.3%	18.5%	8a 6m	9.9%	16 %
8	3a 6m	7.9%	10.6%	7a 4m	6.8%	1.7%	10a 5m	0 %	2.4%
10	4a10m	11.7%	20 %	5a 1a	12.5%	14 %	5a 4m	10.9%	11 %
11	5a 4m	14.9%	8 %	5a 5m	14.7%	8 %	8a 6m	12.5%	0 %
13	8a	24.8%	25 %	10a10m	15.7%	27 %	13a11m	20 %	45 %
\bar{x}		11.7%	14.8%		8.9%	11.1%		9.4 %	13 %
DE		+4.6	+16.9		+5.6	+9.6		+3.7	+13.7

* Fuente : Archivos Clínicos HG CMR

FIGURA 2.

DEFICIT DE TALLA EN PACIENTES CON RHP



CUADRO 7. RELACION DE PESO PARA LA TALLA EN OCHO PACIENTES CON RIIP

% Sobrepeso	Casos	%
1-10	3	30
10-20	4	40
20-30	1	10
30-40	-	
40-50	-	
50-60	1	10
60-70	1	10
X = 26.9%	10	100

* Fuente : Archivos Clinicos HG CMR

CUADRO 8. VALORES DE Ca, P y FA SERICOS EN OCHO PACIENTES CON RHP

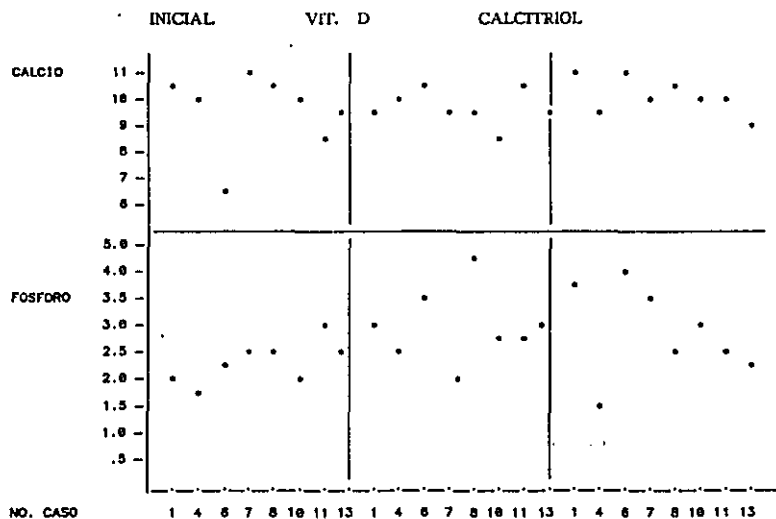
Caso	INICIAL (VIT. D)			INICIO CALCITRIOL			ULTIMO CONTROL		
	Ca	P	FA(1)	Ca	P	FA(1)	Ca	P	FA(1)
1	10.50	1.95	1173	9.57	3.10	319	10.8	3.7	1344
4	9.70	1.70	649	9.85	2.41	161	9.2	1.6	763
6	8.00	2.20	141	10.60	3.59	112	11.0	4.1	748
7	10.80	2.40	875	9.80	2.10	652	9.9	3.4	130
8	10.30	2.40	S/R	9.72	4.40	120	10.5	2.5	988
10	9.60	1.90	777	8.60	2.40	842	9.8	3.2	528
11	8.40	2.70	748	10.35	2.50	803	10.0	2.6	540
13	9.50	2.30	987	9.20	3.00	867	9.2	2.4	600
\bar{x}	9.3	2.10	—	9.70	2.92	—	10.5	2.93	—
DE	+1.4	+0.3	—	+0.62	+0.69	—	+0.76	+0.73	—

* Fuente : Archivos Clínicos HG CMR

(1) No se determinó promedio ni desviación estandar porque la técnica de laboratorio varió de una determinación a otra.

FIGURA 3.

VALORES DE CALCIO Y FOSFORO SERICO EN PACIENTES CON RHP



CUADRO 9. EXCRESION URINARIA DE FOSFATOS EN SIETE PACIENTES CON RHP

No. Caso	Excreción Urinaria P en mg/k/día
4	23.13
6	28
7	30
8	25.2
10	35
11	32
13	23.5
Promedio	27.9 mg/k/día

* Fuente : Archivos Clínicos HG CMR

CUADRO 10. MANIFESTACIONES RADIOLOGICAS EN PACIENTES MASCULINOS CON RHF

Alteraciones Radiológicas	No. Casos	%
Osteopenia trama gruesa	3	100
Acopamiento de metafisis	2	66
Ensanchamiento de epifisis	3	100
Brillantes cortical	3	100
Metafisis irregular (des- hilachamiento)	3	100

* Fuente : Archivos Radiológicos HG CMR

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

CUADRO 11. MANIFESTACIONES RADIOLOGICAS EN PACIENTES FEMENINOS CON RIT

Alteraciones Radiologicas	No. Casos	%
Osteopenia trama gruesa	11	100
Acopamiento de metafisis	7	63
Ensanchamiento de epifisis	6	54
Brillantez oortical	5	45
Metafisis irregular (des- hilachamiento)	5	45

* Fuente : Archivos Radiológicos HG CMR

CUADRO 12. ANTECEDENTES FAMILIARES EN PACIENTES CON RHF

Alteraciones Radiológicas	No. Casos	%
- Afección Osea (*)	4	40% +
- Fósforo Bajo (**)	8	30%

(*) Corresponde a cuatro familias con antecedentes de más de dos miembros afectados, los cuales no se pudieron corroborar.

(**) Corresponde a seis madres con fósforo bajo.

+ Fuente : Archivos Radiológicos HG CMR

DISCUSION

En nuestra revisión el padecimiento al igual que lo reportado en la literatura (5,16 y 17) se inició en todos los casos después del primer año de vida, el sexo más frecuentemente afectado fué el femenino, la afección más importante fué en miembros inferiores atribuyéndose a la sobrecarga de peso. A su ingreso el 90% presentó déficit en la talla.

La severidad de las manifestaciones en la mayoría de los pacientes fué importante sin que podamos afirmar que en nuestra serie éstas fueron más acentuadas en el sexo masculino que en el femenino, ya que sólo tres casos fueron hombres y en uno de ellos los datos fueron incompletos; por lo que la muestra es pequeña y no significativa.

Las pruebas estadísticas no mostraron diferencia significativa al comparar el déficit de talla pre y post tratamiento con calcitriol; sin embargo, se podría suponer que a medida que el tiempo de evolución es más prolongado la afección en la talla debería de ser mayor; por lo que al no encontrarse diferencia en el déficit de talla final pudiera sugerir que la respuesta al calcitriol fué satisfactoria. Son muchas las variables que pueden afectar el crecimiento en la talla del niño y que modifican la respuesta al calcitriol o a la vitamina D como son: edad de inicio del tratamiento (en este estudio varió entre los 18 meses a los nueve años de edad), el incremento variable de crecimiento y desarrollo en las diferentes edades pediátricas, las intervenciones quirúrgicas para corrección ortopédica y la duración del tratamiento que en nuestros pacientes fue variable.

Las alteraciones de laboratorio tampoco demostraron diferencia estadística con el empleo de vitamina D y calcitriol lo que nos permite presuponer que cualquiera de los dos medicamentos asociado al empleo de fósforo elemento pueden ser utilizados indistintamente en el manejo del RHF, dependiendo de los recursos con que se cuente.

En ocho (57%) de los pacientes se demostró alteración en la reabsorción tubular de fosfatos lo que apoya que esta alteración juega un papel primario en la fisiopatología del padecimiento. En todos el resto de la función renal es normal.

A diferencia de lo señalado en la literatura, a pesar de estar recibiendo dosis altas de calcitriol ninguno de los pacientes ha presentado hipercalcemia.

Hasta el momento no cuentan con ultrasonido para investigar la posibilidad de nefrocalcinosis.

La existencia de antecedentes familiares de dos o más miembros afectados en el 40% y la alteración en los niveles de fosfato sérico en el 30% de los familiares estudiados, especialmente en las madres apoyan el factor hereditario del padecimiento.

Once de los 14 pacientes fueron valorados por genética y recibieron el consejo genético los familiares, la valoración por higiene Mental se realizó sólo en cuatro pacientes.

En todos los casos se contó con la valoración del Servicio de Ortopedia del Hospital de Traumatología y Ortopedia de Magdalena de las Salinas.

Debe considerarse que otro factor que contribuyó a modificar los resultados actuales en la evolución del padecimiento, fue el sismo de septiembre de 1985 que condicionó la suspensión temporal del tratamiento en muchos de los pacientes, así como la pérdida del control de varios de ellos.

Dentro de las conclusiones que se pueden obtener de esta revisión podemos señalar :

- 1.- No se demostró diferencia significativa en la respuesta clínica al manejo con calcitriol, comparada con la obtenida cuando se uso vitamina D a altas dosis.
- 2.- No es posible afirmar que la respuesta terapéutica sea mejor cuando se utilizó vitamina D o cuando se utilizó calcitriol, ya que existieron diversas varia-

bles como : diferencia en la edad de inicio del tratamiento, diferente duración del tratamiento, suspensión temporal del tratamiento, expedientes de algunos pacientes incompletos, falta de recursos para toma adecuada de somatometría (básculas, estadímetros en buenas condiciones), etc.

- 3.- Por lo pequeña que fué la serie de pacientes del sexo masculino, no es posible concluir si la severidad del padecimiento fue mayor que en el sexo femenino.
- 4.- La edad de inicio del tratamiento fué muy variable (entre 18 meses y nueve años), lo que no permite establecer diferencia en relación a la evolución del padecimiento y la oportunidad del tratamiento.
- 5.- Por problemas de recursos y técnicos, el estudio de laboratorio en la mayoría de los pacientes es incompleto especialmente la depuración y reabsorción tubular de fosfatos.
- 6.- Estos pacientes requieren de manejo multidisciplinario y deben ser manejados en forma conjunta por los servicios de Nutrición, Ortopedia, Genética, Endocrinología, Nefrología e Higiene mental. Se ha restado importancia al apoyo de este último servicio siendo que éste es primordial tomando en cuenta la repercusión psicológica secundaria a la cronicidad del padecimiento y las deformidades físicas que condiciona.
- 7.- No se ha detectado hipercalcemia secundaria al uso de calcitriol, sin embargo, es importante continuar el seguimiento de estos pacientes con control periódico de Ca, P y FA séricos, y anual de Radiología de huesos y US renal.

BIBLIOGRAFIA

1. DeLuca FH, Vitamina D Metabolism and Function Arch Intern. Med 1978;138:838-847.
2. Albright F, Butler AM, Bloomberg E, Rickets resistant to vitamin D therapy. Am J Dis Child, 1937;54:829-838.
3. Christensen JF, Three familial cases of atypical late rickets. Acta Paediatr Scand 1941;28:274-278.
4. Winters RW, Graham JB, Williams TP, McFalls VW, Burnett CR, A genetic study of familial hypophosphatemic and vitamin D-resistant rickets with a review of the literature. Medicine 1968;37:97-103.
5. Chan JC, Alon U y Hirschman GM, Renal hypophosphatemic rickets. J Pediatr 1985;106:833-843.
6. Kruse K, Kracht U, Gopfert G, Renal threshold phosphate concentration. Arch Dis Child 1982;57:217-223.
7. Rasmussen H, Fontaine O, May EE, Goodman DB, The effect of 1 alpha-25-dihydroxyvitamin D, nuclear receptors in the pituitary. Science 1980;209:1247-1250.
8. Hirschman GM, DeLuca HF, Chan JC, Hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets: Metabolic balance studies in a child receiving 1,25-dihydroxyvitamin D3, phosphate and ascorbic acid. Pediatrics 1978;61:451-468.
9. Chan JC, Lovinger RD, Mamunes P, Renal hypophosphatemic rickets: Growth acceleration after long-term treatment with 1,25-dihydroxyvitamin D3. Pediatrics 1980;66:448-449.
10. Scriver CR, Rickets and the pathogenesis of impaired tubular transport of phosphate and other solutes. Am J Med 1974;57:43-49.
11. Condon JR, Nassim JR y Rutter A, Pathogenesis of Rickets and Osteomalacia in Familial Hypophosphataemia. Arch Dis Child 1971;46:269-272.

12. Arnstein AR, Hanson CA. Nature of renal phosphate leak. *N Engl J Med* 1969;281:1427-1430.
13. Reitz RE, Weinstein RL. Parathyroid hormone secretion in familial vitamin D-resistant rickets. *N Engl J Med*, 1973;289:941-945.
14. Drezner MK, Lyles KW, Haussler MR, Harrelson JM. Evaluation of a role for 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the pathogenesis and treatment of X-linked hypophosphatemic rickets and osteomalacia. *J Clin Invest* 1980;66:1020-1027.
15. Mason RS, Rohl PG, Lissnes D, Posen S. Vitamin D metabolism in hypophosphatemic rickets. *Am J Dis Child* 1982;136:909-913.
16. Harrusib HE, Harrison HC, Lifshitz FF. Growth disturbance in hereditary hypophosphatemia. *Am J Dis Child* 1966;112:290-294.
17. Luengas BJ, Cuellar RA. El raquitismo un problema pediátrico importante. *Cuadernos de Nutrición* 1977;2:93-95.
18. Swisobuk LE, Hayden CP. Rickets: A roentgenographic scheme for diagnosis. *Pediatr Radiol* 1979;8:203-211.
19. West CD, Blanton JC, Silverman FH. Use of phosphate salts as an adjunct to vitamin D in the treatment of hypophosphatemic vitamin D-refractory rickets. *J Pediatr* 1964;64:469-473.
20. Briokman AS, Coburn JW, Kurokawa K, Tethune JE, Harrison JE. Actions of 1,25 dihydroxycholecalciferol in patients with hypophosphatemic, vitamin D-resistant rickets. *N Engl J Med* 1973;289:495-499.
21. Glorieux FH, Scriver CR, Reade TM. Use of Phosphate and vitamin D to prevent dwarfism and rickets in X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med* 1972;287:481-486.
22. Glorieux FH, Marie PJ, Pettifor JM, Delvin EE. Bone response to phosphate salts, ergocalciferol and calcitriol in hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets. *N Engl J Med*, 1980;303:1023-1026
23. Chesney RW, y col. Long-Term Influence of Calcitriol

(1,25-dihydroxyvitamin D) and Supplemental Phosphate in X-Linked Hypophosphatemic Rickets. *Pediatrics* 1983;71:559-567.