Rev Esp Endocrinol Pediatr 2018; 9 (Suppl 1)
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2018.Mar.458

Raquitismo de causa genética

Marta Ramon-Krauel

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

Introducción

El raquitismo es una condición en la que se produce un fallo en la mineralización normal del hueso en crecimiento.

La mayor parte de raquitismos son carenciales por déficit de vitamina D y calcio. Sin embargo, un 13% de los raquitismos son de causa genética [1]. Entre los raquitismos de causa genética diferenciamos 2 grupos:

- Raquitismos calciopénicos (denominados vitamina D dependientes)
- Raquitismos hipofosfatémicos (RH)

Raquitismos calciopénicos (vitamina D dependientes), por alteración en la vía metabólica de la vitamina D [2, 3]. (Figura 1 y tabla 1)

a. Raquitismo vitamina D-dependiente tipo 1A (VDDR1A): defecto en la actividad de la 1α-hidroxilasa.

Se produce por mutaciones en *CYP27B1* que codifica el enzima 1α-hidroxilasa, por lo que 25(OH) vitamina D no puede convertirse a la forma activa 1,25(OH)2 vitamina D, dando lugar a manifestaciones clínicas típicas del raquitismo carencial. Existe cierta correlación genotipo-fenotipo según el grado de actividad enzimática residual.

Generalmente son asintomáticos al nacimiento, pero las manifestaciones clínicas suelen aparecer en los dos primeros años de vida. A nivel bioquímico presentan hipocalcemia, hipofosfatemia y aumento de la PTH y fosfatasa alcalina y una excreción renal de calcio baja, igual que en el raquitismo carencial. Sin embargo, generalmente presentan niveles adecuados de 25OH vitamina D y niveles bajos de 1,25(OH)2 vi-

Tabla 1. Resumen de los raquitismos vitamina D dependientes.

Tipo VDDR	Mutación	Proteína	Ca	P	Fa	PTH	250H	1,25 $(0H)_2$	Ca/Cro
tipo 1A	CYP27B1 (A.R.)	1-αhidroxilasa	Bajo normal	Normal o bajo	Alta	Alta	Normal o alta	Baja o normal	Baja
tipo 1B	CYP2R1 (A.R.)	25-hidroxilasa					Baja	Normal o baja	
tipo 2A	VDR (A.R.)	Receptor vitamina D					Normal	Alta	
tipo 2B	HNRNPC (A.R.)	Sobreexpresión ribonucleoproteínas							

tamina D o inapropiadamente normales si existe hipocalcemia.

El tratamiento consiste en administrar calcitriol a dosis fisiológicas 10-20 ng/kg/día (c/12h), aunque inicialmente puede requerir dosis más elevadas (30-50 ng/Kg/día). Al inicio del tratamiento es también recomendable añadir calcio elemental (50-75 mg/kg/día). Se debe intentar mantener la calcemia en el límite bajo de la normalidad (8.5-9 mg/dL) para evitar la hipercalciuria que pudiese resultar en nefrocalcinosis.

b. Raquitismo vitamina D-dependiente tipo 1B (VDDR1B): defecto en la actividad de la 25-hidroxilasa.

Esta forma es extremadamente infrecuente y es originada por mutaciones en *CYP2R1* (descritas sólo 4 mutaciones).

Produce una clínica y una bioquímica idéntica al raquitismo por déficit de vitamina D, pero los niveles de 25OH vitamina D son bajos con niveles normales de 1,25(OH)2 vitamina D.

En cuanto al tratamiento, aunque hay pacientes heterocigotos que han respondido a 5000-10000 UI/día de vitamina D, no hay estudios de manejo de estos pacientes con 25OH vitamina D. Por ello la recomendación es tratarlos con calcitriol a 10-20 ng/Kg/día (c/12h).

c. Raquitismo vitamina D-dependiente tipo 2A (VDDR2A): defecto en el receptor de la vitamina D.

Se produce por mutaciones en homocigosis o heterocigosis compuesta en el gen que codifica para el receptor de la vitamina D (RVD). El RVD pertenece a la familia de receptores nucleares que regula la transcripción. Tras su unión con su ligando (la 1,25(OH)2 vitamina D), el RVD forma un heterodímero con alguna isoforma del receptor X retinoide (RXRα, RXRβ, RXRϒ). El complejo 1,25(OH)2 vitamina D - RVD – RXR se une a regiones génicas promotoras, conocidas como elementos de respuesta a la vitamina D (ERVDs). Estas regiones son críticas para iniciar la transcripción de genes regulados por la vitamina D.

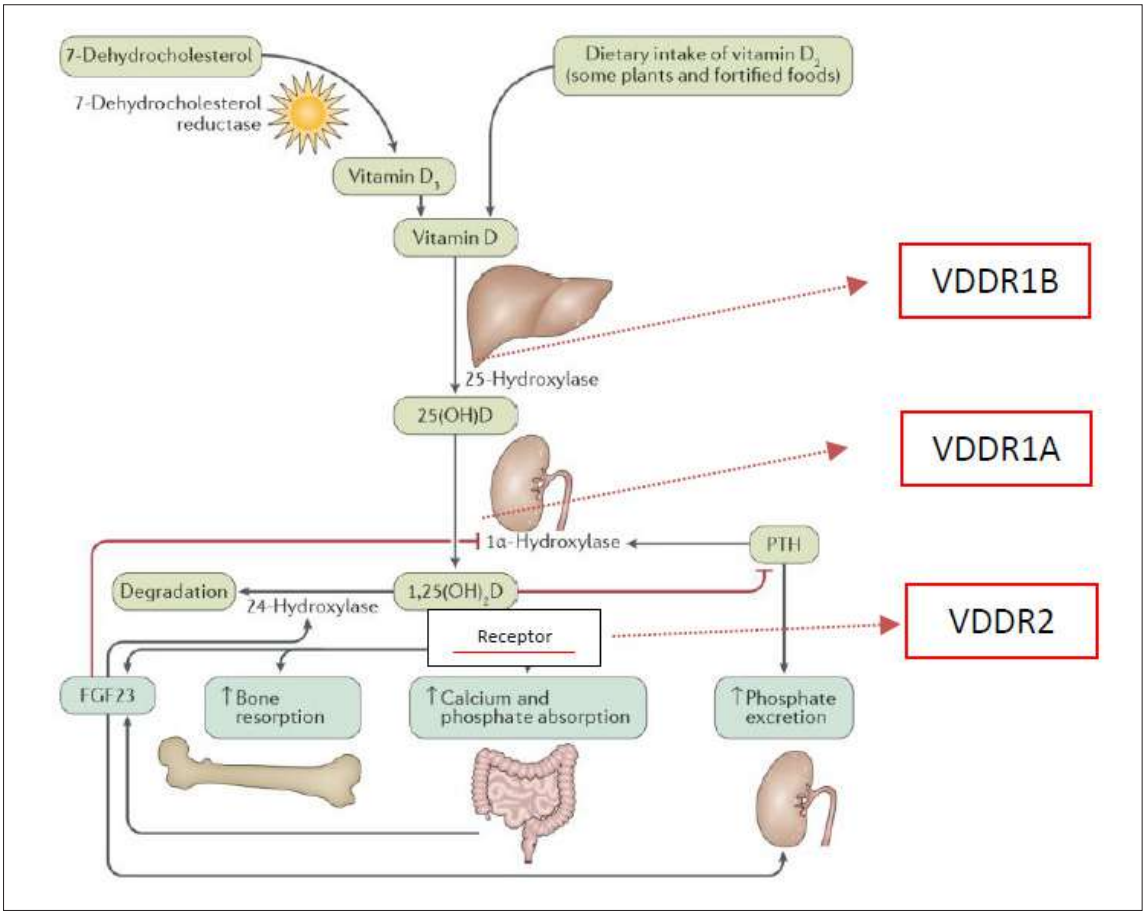


Figura 1. Regulación de la homeostasis del calcio y el fósforo. [4]

Existe cierta correlación genotipo-fenotipo. La clínica es similar al raquitismo carencial y aunque generalmente se presenta en la primera infancia, las formas más leves no se manifiestan hasta la adolescencia o incluso la vida adulta. En ocasiones puede acompañarse de alopecia (total o parcial) desde el nacimiento o la infancia, aunque se desconoce el mecanismo que lo produce. Sí se ha observado que la alopecia se produce principalmente en los casos más graves en los que la mutación afecta a la región de VDR de unión con el DNA. En cambio, si la mutación afecta a la región de unión al ligando, suelen tratarse de casos más leves sin alopecia.

A nivel bioquímico, se comporta igual que el raquitismo carencial, sin embargo, los niveles de 25OH vitamina D son normales, con niveles muy altos de 1,25(OH)2 vitamina D.

Para el tratamiento se recomienda usar dosis suprafisiológicas de calcitriol (1-6 µg/Kg/día, en 2 dosis) y calcio (1-3 g/día de calcio elemental). Aun así, la respuesta al tratamiento puede ser mala, sobre todo en casos de mutaciones en la zona de unión al DNA. En estos casos, puede ser necesario el aporte de calcio endovenoso de forma continua. Una vez normalizada la hipocalcemia y tras la curación del hueso, puede ser suficiente calcio oral a dosis elevadas.

En ocasiones la presentación clínica puede mejorar con la edad. La absorción intestinal de calcio es menos vitamina D dependiente después de la pubertad y es por esta razón que algunos casos, la bioquímica puede llegar a normalizarse en la pubertad, siendo innecesario el tratamiento.

d. Raquitismo vitamina D-dependiente tipo 2B (VDDR2B): defecto posterior a la unión de la vitamina D a su receptor.

Presentan un cuadro clínico similar al raquitismo vitamina D-dependiente tipo 2A, incluso con alopecia, pero no se encuentra mutación en el RVD. El problema radica en la sobreexpresión de unas ribonucleoproteínas que impiden la unión del complejo 1,25(OH)2 vitamina D - RVD – RXR a la zona VDRE. Diferenciar el tipo 2A y 2B solo se puede hacer con el estudio genético.

Se trata igual que la VDDR2A.

Raquitismos hipofosfatémicos

a. Metabolismo y fisiología del fosfato

El 70 % del fosfato que ingerimos lo absorbemos en el intestino delgado, sobre todo en yeyuno. Cuando la paratiroides funciona y la ingesta de fosfato es normal, entre el 85-90% de lo filtrado es reabsorbido por el riñón.

Tabla 2. Niveles de fosfato en sangre normal según la edad.[7]

Edad	Fosfato normal en sangre
0-5 días de vida	4,8-8,2 mg/dL
1 a 3 años	3,8-6,5 mg/dL
4 a 11 años	3,7-5,6 mg/dL
12 a 15 años	2,9-5,4 mg/dL
16 a 19 años	2,7-4,7 mg/dL

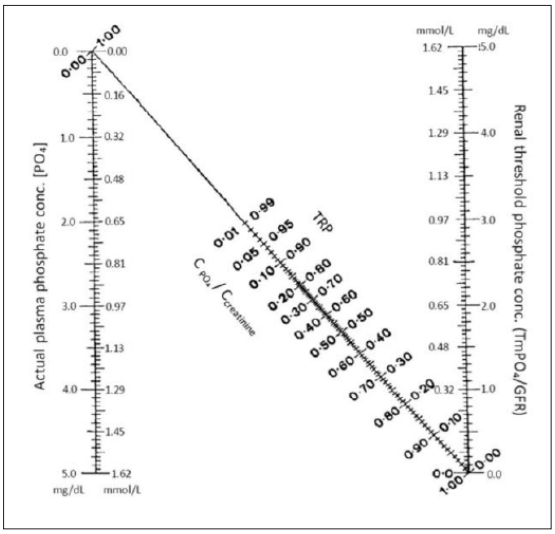


Figura 2. Nomograma de Walton y Bijvoet. [9]

La reabsorción tubular renal de fosfato se realiza principalmente mediante los co-transportadores de sodio-fosfato: NaPi-2a (SLC34A1) y NaPi-2c (SLC34A3). La expresión de estos cotransportadores puede ser modificada por la paratohormona (PTH) y por el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23), que consiguen disminuir la presencia de dichos transportadores en la membrana del túbulo proximal, teniendo así, ambas, acción fosfatúrica [5].

FGF23 es una proteína segregada por osteocitos y osteoblastos muy implicada en la regulación del fosfato en sangre. Para la unión y activación de su receptor, FGF23 debe unirse a α-Klotho y formar un complejo ternario (FGF23 – receptor FGF – α-Klotho). La activación del receptor produce una disminución de la expresión de NaPi-2 con lo que disminuye la reabsorción tubular de fosfato. También produce una disminución de los niveles de 1,25(OH)2 vitamina D, al disminuir la expresión de la 1α-hidroxilasa y aumentar la de 24-hdroxilasa (aumentando el catabolismo de 1,25(OH)2 vitamina D y de 25OH vitamina D).

Tabla 3. Raquitismos hipofosfatémicos de causa genética [1,14,15].

Enfermedad	Mutación	Resultado de la mutación	Ca/ Cro	Particularidades
RH dependiente de FGF23 (FG23 elevado)				
RH ligado a X (XLH)	Inactivación PHEX	PHEX no puede inhibir la expresión de FGF23	Normal	RH más frecuente
RH autosómico dominante	Activación FGF23	FGF23 resistente a proteolisis		Similar a XLH, pero puede presentarse tardíamente. El déficit de hierro puede ser un desencadenante
RH autosómico recesivo tipo 1	Inactivación DMP1	DMP1 no puede inhibir expresión FGF23		Similar a XLH
RH autosómico recesivo tipo 2	Inactivadora ENPP1	Aumento FGF23 (mecanismo desconocido)		Puede dar calcificación arterial en la infancia
RH con hiperparatiroidismo	Translocación 9:13, afecta gen Klotho	Aumento de Klotho sérico y FGF23		Hiperplasia paratiroidea y aumento PTH. Calcemia normal o alta
Sd Raine	Inactivación FAM20C	FGF23 resistente a proteolisis		Puede producir calcificación intracerebral, osteosclerosis y dismorfología craneofacial
Sd Mc Cune Allbright	Activación GNAS	Aumento de FGF23 (mecanismo desconocido)		Displasia fibrosa y pubertad precoz
RH independiente de FGF23 (FGF23 normal)				
RH hereditario con hipercalciuria (HHRH)	Inactivación SLC34A3	Inactivación NaPi-2c	Alto	1,25OH vit D es normal. Tratamiento sólo con fosfato oral
RH con osteoporosis y nefrolitiasis tipo 1 (NHPHLOP1)	Inactivación SLC34A1	Inactivación NaPi-2a		La misma mutación origina 2 enfermedades más: - Sd Fanconi Renotubular 2: hiperfosfaturia, hipercalciuria, aminoaciduria, glucosuria y proteinuria sin acidosis - Hipercalcemia infantil 2: hiperfosfaturia, hipercalcemia, nefrocalcinosis, hiperuricosuria, proteinuria
RH con osteoporosis y nefrolitiasis tipo 2	Inactivación SLC9A3R1 (NHERF1)	Degradación de NaPi-2a		Similar a HHRH y NYPHLOP1
E. de Dent / Sd Lowe	Mutación gen CLCN5/ Mutación OCRL1			Proteinuria, glucosuria, aminoaciduria, uricosuria, nefrocalcinosis y fallo renal

Por otro lado, NHERF1 es una proteína de anclaje que permite mantener en la membrana a NaPi2a para que haga su función. Cuando la PTH activa su receptor, se produce una fosforilación de NHERF1 que conduce a la internalización y degradación de NaPi-2A [6].

Es muy importante recordar que los niveles de fosfato varían según la edad, para así poder definir si existe una hipofosfatemia o no (tabla 2):

Una vez se ha objetivado una hipofosfatemia hay que definir si se deber a una hiperfosfaturia. Existen varias formas de medir la excreción renal de fosfato, aunque el método más usado es calcular la **reabsorción tubular de fosfato (TRP):**

TRP = 1 - {[Fosfato (orina) x Creatina (plasma)]/]Creatina (orina) x Fosfato (plasma)]}

Generalmente se considera una reabsorción correcta si es superior 85%. Sin embargo, en presencia de hipofosfatemia debe ser >95%. En este sentido, **la ratio reabsorción tubular máxima de fosfato para el filtrado glomerular (TmP/GFR)** es un mejor método ya que valora la reabsorción de fosfato a nivel renal teniendo en cuenta el nivel de fosfato en plasma. El TmP/GFR se puede calcular con las siguientes fórmulas [8] o bien utilizando el **nomograma de Walton y Bijvoet** [9] (figura 2):

Para TRP ≤ 0,86; *TmP / GFR = TRP x P (plasma)*

Para TRP > 0,86; *TmPGFR = {(*0.3 x *TRP)/*[1-(0.8 x *TRP)]} x P (plasma)*

Los valores de TmP/GFR también son edad dependiente (10). De manera aproximada, hay que recordar que el valor normal de TmP/GFR es similar a la concentración normal para la edad de fosfato sérico en mg/dL.

b. Raquitismos hipofosfatémicos

Son un grupo de desórdenes raros (prevalencia 3.9 por cada 100.000 recién nacidos) que se caracteriza por la pérdida renal de fosfato, produciendo hipofosfatemia, raquitismo y osteomalacia.

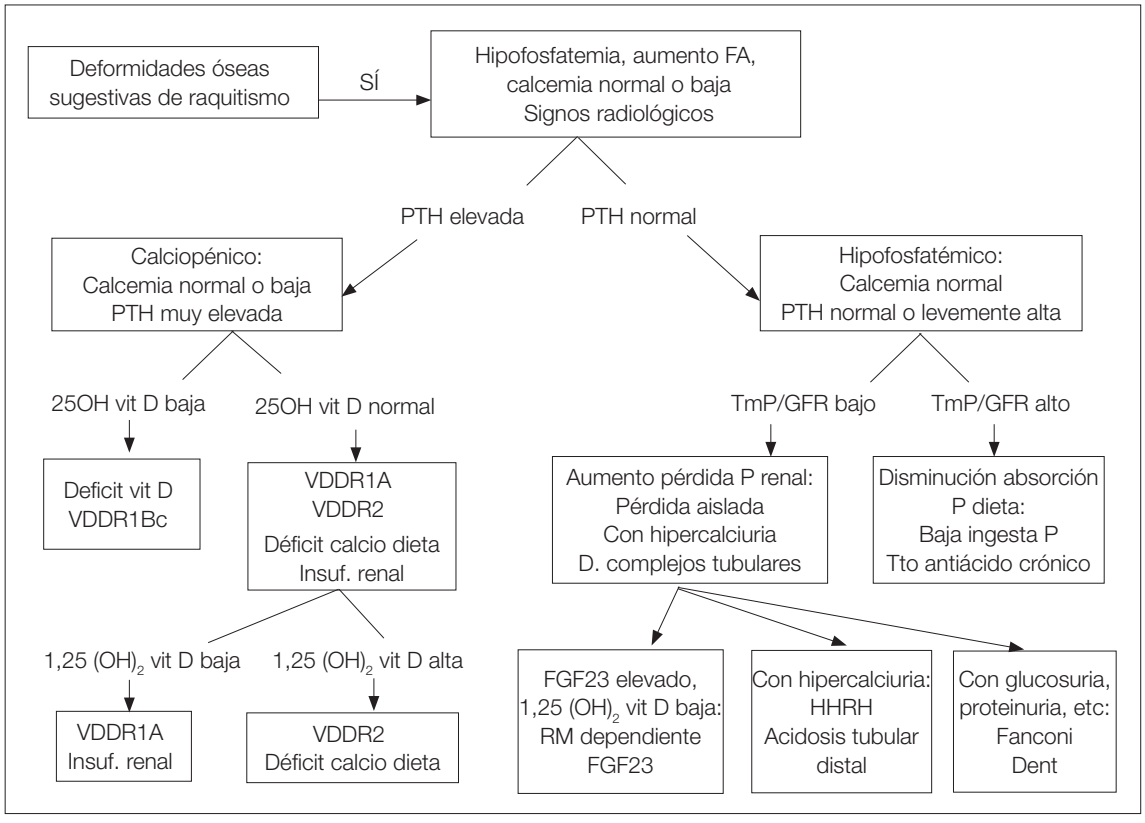
Bioquímicamente destaca un nivel muy bajo de fosfato sérico, una baja reabsorción tubular de fosfato y una calcemia normal. Estos resultados pueden ser similares a la de raquitismos asociados a déficit o defectos en la vitamina D. Sin embargo, los raquitismos relacionados con la vitamina D suelen tener PTH y fosfatasa alcalina mucho más elevadas que en los RH (que en muchas ocasiones tienen la PTH normal).

Dentro de los RH hay dos tipos: **los dependientes de FGF23** (mediados por el aumento de FGF23) y **los independientes de FGF23** (ocasionados por alteración de los transportadores de fosfato o por patologías renales con pérdida de diferentes moléculas, con FGF23 normal). En esta sesión, se tratará el RH dependiente de FGF23 más frecuente, el RH ligado a X. El resto se resumen en la tabla 3. Hay que destacar que los dependientes de FGF23 habitualmente no se acompañan de hipercalciuria, a diferencia de los independientes de FGF23, en los que además puede añadirse glucosuria, aminoaciduria, etc. Por este motivo, ante la sospecha de un RH, debe realizarse un perfil de tubulopatía que nos ayudará a orientar la etiología.

c. Raquitismo hipofosfatémico ligado a X (XLH)

La incidencia es de 1/20.000 recién nacidos vivos. Está causado por una mutación inactivadora de

Anexos. Algoritmo diagnóstico de un niño con clínica de raquitismo.[13]



PHEX, endopeptidasa expresada en osteoblastos, osteocitos y odontoblastos, y que juega un papel crucial en la regulación negativa de la expresión de FGF23. Así, las mutaciones en PHEX aumentan los niveles de FGF23. Es de herencia dominante ligado a X.

A nivel bioquímico, además de los hallazgos generales del RH, hay que destacar un nivel bajo o inapropiadamente normal de 1,25(OH)2 vitamina D (debido a la inhibición de la 1α-hidroxilasa por FGF23, explicada anteriormente).

El tratamiento tradicional consiste en aportar fosfato (30-80 mg/Kg/día, en 4-6 dosis) y calcitriol (20-30 ng/Kg/día, c/12h). Los objetivos de éste buscan normalizar las deformidades esqueléticas y los signos de raquitismo (radiológicos y bioquímicos, siendo un importante marcador de seguimiento la fosfatasa alcalina), y el crecimiento. La normalización del fosfato sérico no debe ser un objetivo del tratamiento, dado que puede suponer una sobredosificación de la terapia y promover la aparición de efectos secundarios como el hiperparatiroidismo o la nefrocalcinosis [11,12].

Nuevas líneas de investigación se centran en buscar una terapia más dirigida a la fisiopatología y no a las consecuencias de ésta. Bloquear la acción de FGF23 se postula como la opción terapéutica más prometedora en el momento actual, destacando los resultados con anticuerpos monoclonales antiFGF23.

Referencias Bibliográficas

1. Acar S, Demir K, Shi Y. Genetic causes of rickets. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2017;9(Suppl 2):88-105.

2. Michalus I, Rusinska A. Rare, genetically conditioned forms of rickets-differential diagnosis and advances in diagnostics and treatment. Clin Genet. 2018 Feb 8. doi: https://doi.org/10.1111/cge.13229.

3. Feldman D, Malloy PJ. Mutations in the vitamin D receptor and hereditary vitamin D-resistant rickets. Bonekey Rep. 2014;3:510.

4. Carpenter TO, Shaw NJ, Portale AA, Ward LM, Abrams SA, Petitfor JM. Rickets. Nat Rev Dis Primers. 2017;4:17101.

5. Alizadeh Naderi AS, Reilly RF. Hereditary disorders of renal phosphate wasting. Nat Rev Nephrol. 2010;6(11):657-65.

6. Erben RG, Andrukhova O. FGF23-Klotho signaling axis in the kidney. Bone. 2016;100:62-8.

7. Lo SF. Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed. Philadelphia, Elsevier. 2016:3464-72.

8. Payne RB. Renal tubular reabsorption of phosphate (Tmp/GFR): indications and interpretation. Ann Clin Biochem. 1998;35:201-6.

9. Tosur M. Modified nomogram for derivation of renal threshold phosphate concentration. Int Urol Nephrol. 2017;49(7): 1309-10.

10. Allgrove J, Shaw NJ. Calcium and bone disorders in children and adolescents. 2nd ed. Basel, Karger. 2015:134-61.

11. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KL. A clinician`s guide to X-linked hypophosphatemia. J Bone Miner Res. 2011;26(7):1381-8.

12. Linglart A, Biosse-Duplan M, Briot K, Chaussain C, Esterle L and Guillaume-Czitrom S. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. Endocr Connect. 2014;3(1):R13-30.

13. Petitfor JM, Thandrayen K. Hypophosphatemic rickets: unraveling the role of FGF23. Calcif Tissuer Int. 2012;91:297-306.

14. White KE, Hum JM, Econs MJ. Hypophosphatemic rickets: revealing novel control points for phosphate homeostasis. Curr Osteoporos Rep. 2014;12:252-62.

15. Rowe PS. A unified model for bone-renal mineral and energy metabolism. Curr Opin Pharmacol. 2015;22:64-71.