

---

## **Raquitismo carencial y otras formas de raquitismo.**

**Dra. Titania Pasqualini. Hospital Italiano de Buenos Aires.**

### **RAQUITISMO.**

Es la deficiente mineralización secundaria a una concentración baja de Ca y P en la matriz extracelular que rodea al cartílago y hueso.

La alteración fisiológica más importante es la deficiencia de fósforo inorgánico en los fluidos extracelulares con ó sin deficiencia de calcio.

### **RAQUITISMO**

#### **Características clínicas**

- Deformidad de hueso y cartílago
- Dolor óseo
- Hipotonía y debilidad muscular proximal
- Cardiomiopatía + insuficiencia cardiaca + hipocalcemia
- Retraso en la deambulaci3n
- Retardo de crecimiento
- Tetania, convulsiones (<6m)
- Infecci3n respiratoria
- Mielofibrosis (pancitopenia ó anemia microcítica)
- Craneotabes
- Ensanchamiento de suturas craneanas
- Prominencia frontal
- Aplanamiento posterior de cráneo
- Rosario raquítrico (especificidad 64%)
- Ensanchamiento de muñecas (especificidad 81%)
- Deformidad de t3rax
- Genu varo ó valgo
- Marcha de pato
- Erupci3n dentaria atrasada
- Hipoplasia del esmalte con >tendencia de caries en dientes temporarios

La forma de presentaci3n del raquitismo dependerá de la edad de presentaci3n del mismo:

#### **Pubertad**

- Deformidad en piernas
- Dolor de miembros
- Espasmo carpopedal
- Fracturas (Arabia, Africa asociado con parálisis cerebral)

Se puede asociar a:

- Parálisis cerebral
- Síndrome celiaco
- Invierno, 45% Beijing, 25% París, 14% Turquía, Finlandia

Tratamiento:

- ◆ París 100 000 U en invierno a adolescentes
- ◆ Ca (África, Beijing)

### **RAQUITISMO CLASIFICACION**

- Carencial
- Vitamino D dependiente
- Vitamino D resistente
- Hipofosfatémico.

### **Genética y biología molecular**

- Nigeria: polimorfismo del RvitD FF >raquitismo? (mayor hipocalcemia)
- Asia: >actividad de calcitriol 24-hidroxilasa en fibroblastos de piel cultivados y estimulados con calcitriol lo que implica degradación más rápida

### **Bioquímica del raquitismo**

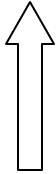
- Ca N ó
- PTH
- P N ó
- FAL
- 25 OH vit D
- 1,25 di OH vit D N ó

---

## METABOLISMO Y ACCION DE VITAMINA D.

La concentración de Ca y P extracelular esta regulada por PTH y 1-25 diOHD.

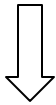
### PTH



PTH ante disminución de Ca

***cambios rápidos:***

- 1) resorción ósea y
- 2) reabsorción de Ca (túbulo distal)



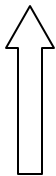
- 3) reabsorción de P (túbulo proximal)



***Cambios a las 24-48 hs:***

1-25 diOHD.

### Vitamina D



reabsorción de Ca y P intestinal (de 10-15 a 30-80% de lo que se ingiere)

resorción ósea

reabsorción de Ca y P renal

### Vitamina D

Otras células epiteliales son capaces de sintetizar 1,25 di OH vitamina D

La vitamina D previene el desarrollo de cáncer colónico y prostático

En Finlandia se encontró que en los niños que recibían 50ug de vitamina D disminuía la incidencia de diabetes I en los primeros 10 años

La deficiencia temprana de vitamina D se asocia con aumento de la incidencia de:

- ◆ esclerosis múltiple
- ◆ esquizofrenia
- ◆ enfermedad cardiaca

### VITAMINA D

Fuentes de vitamina D:

- El 7 dehidrocolesterol se convierte en colecalfiferol en la piel por efecto de la luz solar (UVB, 280-315 nm) o
- se obtiene de la dieta como
  - Productos lácteos fortificados (52U/100 ml)
  - Pescados: salmón, atún, sardinas (120-320U/100kcal) ó aceites hígado de pescado

- Huevos
- Cereales fortificados, jugos

### **VITAMINA D - Metabolismo**

- En el hígado se hidroxila a 25 OHD3, (nivel circulante: índice de reserva de vitamina D)
- En riñón se vuelve a hidroxilar a 1-25 diOHD3
- $\uparrow$  PTH  $\downarrow$  P

### **Latitud**

La latitud influye los niveles circulantes de vitamina D.

Al alejarse del Ecuador la incidencia de los rayos solares sobre la piel puede ser insuficiente para su formación

En los países ubicados por encima o por debajo de la latitud 40° la incidencia de raquitismo aumenta.

La Argentina se extiende hasta 56° latitud sur (Tierra del Fuego)

La incidencia de raquitismo es mayor en niños sanos de Usuahia

### **Niveles Circulantes de 25-hidroxivitamina D en Población Materno-Infantil de Zonas de Riesgo del País:**

**Provincias de Chubut, Santa Cruz y Tierra del Fuego**

**Tau C y col**

**Medicina Infantil 11(3):199-204, Sep 2004**

### **Valores normales de 25 OH Vit D circulante**

- VN 15-50 ng/ml
- Insuficiencia 10-15 ng/ml
- Deficiencia < 10 ng/ml

Final del invierno

- 45° L sur Comodoro Rivadavia, Provincia de Chubut  
N=20 (IX/2001),  $2.2 \pm 1a$   
9/20, 45% deficiencia  
25% insuficiencia  
**6/20, 30% N**
- 54° L sur Usuahia, Provincia de Tierra del Fuego, 71% había recibido algo de vitamina D  
N-51 (IX/2002),  $6.2 \pm 3.7a$   
6/51, 12% deficiencia  
8/51, 16% insuficiencia  
**37/51, 73% N**

---

**Dosis de vitamina D recomendada en Usuahia**

- Marzo 100 000, 150 000 U
- dosis única +
- suplementos

**Vitamina D en el sur**

**Niveles circulantes en madres y cordones**

52° L sur Río Gallegos, Provincia de Santa Cruz  
N-27 madres y cordones umbilicales

- Madres  $15.1 \pm 8.1$  ng/ml
  - 30% deficiencia
  - 37% insuficiencia
  - 67% < 15 ng/ml**
  - 56% hipocalcemia
- Cordon  $8.9 \pm 5.7$  ng/ml (59% de la materna)
  - 78% deficiencia
  - 7% insuficiencia
  - 85% < 15 ng/ml**

**RAQUITISMO:**

**Factores predisponentes**

- Niños prematuros
- Pecho exclusivo > 6 meses
  - ◆ Deficiencia de vitamina D en madre, dietas vegetarianas (raquitismo, hipocalcemia, deterioro en el crecimiento)
  - ◆ Ausencia de suplemento de vitamina D (vitamina D a la 8a semana)

**VITAMINA D Y LECHE**

- Leche de vaca: 3-40 UI/L
- Leche materna: Afroamericana 35 U/L; Caucásica 68 U/L
- Fórmula: 52 U/100 ml

**Calcio y Leches**

- Pecho: 35 mg / 100 ml
- Fórmula: 43 mg / 100 ml
- Se absorbe 1/3
- Leche de vaca: 120 mg / 100 ml
  
- Pescados con huesos: sardinas
- Brócoli

---

**VALORES. PECHO ES MEJOR?**

Leche	materna	vaca	fórmula
Ca/L	350	1200	430
P/L	144	910	399
Vit D/L	12-68	3-40	400-520
		400 UI/qt	

**RAQUITISMO: Factores predisponentes**

- Americanos africanos, Nativos de Alaska, Religiones ortodoxas
- Piel oscura necesita 6 veces + exposición solar,
- Factor 8 de protección reduce síntesis de vitamina D en 97.5%
- Falta de salidas
- Polución
- Dietas macrobióticas y bebidas con soja
  
- malabsorción de vitamina D,
- terapia anticonvulsivante.

**Dosis de vit D recomendada**

- 100 000 U en 6-7<sup>o</sup> mes de embarazo
- 500-1000 U/d en el RN

En el Sur Argentino

400 – 1000 U en 2o y 3er trimestre (Lancet 362: 1389, 2003)

Alaska: 400U/D desde la 6a semana a todos los alimentados a pecho (Lancet 362: 1389, 2003)

**VITAMINA D**

**Suplementar:**

■ Academia Americana de Pediatría: 200 UI/d a niños alimentados con pecho exclusivo o que reciban < 500 ml/d de fórmula

**Vitamina D**

■ En 1930, la fortificación de la leche con vitamina D causó disminución del raquitismo (400 UI/q)

**Asociación**

Se asocia a:

- Déficit de vitamina D (mielofibrosis)
- Déficit de hierro (al dar hierro aumenta absorción de vitamina D a nivel piel, intestino ó cambia el metabolismo de la misma)
  
- Inmigrantes

- Pobres
- Deficiencia proteica
- Baja educación
- Deficiencia de Ca (Nigeria, Turquía, Sudáfrica)

### **RAQUITISMO CARENCIAL - TRATAMIENTO**

- Ergocalciferol:
  - 4000 UI 1-3 meses ó
  - 600000 UI 24-48 hs,
- Ca: 25-50 mg/kg/día,
- Mantener Calcio sérico < 11.5 mg/dl.

### **RAQUITISMO VITAMINO D DEPENDIENTE.**

Tiene carácter autosómico recesivo y está causado por la mutación en el gen (mitocondrial renal en túbulo proximal y colectores) de 1 alfa hidroxilasa, 12q14

Se caracteriza por:

- Hipocalcemias frecuentes
- Requiere cantidades fisiológicas de calcitriol
- Frecuente en franco-canadienses

### **RAQUITISMO VITAMINO D RESISTENTE.**

Tiene carácter autosómico recesivo y se caracteriza por:

- Alopecia total 50%,
- Alteración en el receptor nuclear de vitamina D,
- Mutaciones alteran ligand-binding domain (une calcitriol) o DNA binding domain (activa transcripción)
- Requiere altas dosis de calcitriol y a veces calcio IV,
- Mar mediterraneo.

### **RAQUITISMO HIPOFOSFATEMICO FAMILIAR**

Es la más frecuente de las alteraciones genéticas y se caracteriza porque:

- *Disminuye la reabsorción tubular de fósforo y*
- *Disminuye la formación de 1-25 diOHD3*
- *En general, calcio, PTH y 25 OHD3 son normales*

#### **Herencia**

- Dominante ligado al X, Xp22.1
  - Puede ser esporádico
  - Autosómico dominante, 12p13.3
- 
- Dominante ligado al X, Xp22.1
  - Frecuencia: 1/20mil (1/10mil-1/100mil),

- 
- 80% de los casos familiares con pérdida de fosfatos
    - Xp22.1: gen PHEX, 22 exones
      - (phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on X-chromosome),
        - RNA mensajero se detectó en osteoblastos, odontoblastos, condrocitos, ovario, testículo, pulmón, paratiroides, cerebro, músculo, riñón, hígado fetal.
        - Codifica una proteína de 749 AA, zinc metaloproteasa, glicoproteína de membrana
          - Efecto por menor dosis de gen a nivel óseo y dental (> alteración en varones), aunque no a nivel de fósforo circulante

### **RAQUITISMO HIPOFOSFATEMICO FAMILIAR**

- PHEX codifica una glicoproteína de membrana con 3 dominios,
  - a) intracelular aminoterminal,
  - b) transmembrana,
  - c) extracelular carboxiterminal con 10 r cisteína + HEXXH pentapeptido que se une a zinc700 AA, codificado por exones 2-22, en donde se hallan las mutaciones  
35% de las mutaciones no se hallan en los exones  
9% se hallan en intrones?

En el ratón hipofosfatémico Hyp:  
↓  
50% RNAm y proteína del cotr Na/P IIa  
proteína del cotr Na/P IIc

Ratón Hyp en parabiosis con control: este desarrolla hipofosfatemia  
Un ratón normal recibió Tx renal de Hyp y no apareció hipofosfatemia  
Un ratón Hyp recibe Tx renal de un N y persiste hipofosfatemia  
In vitro suero de ratón Hyp o medio de cultivo de sus osteoblastos disminuyen cotr IIa en células renales.

Por lo tanto en el raquitismo hipofosfatémico existiría un factor circulante que disminuye la reabsorción de fosfato a nivel del túbulo proximal renal.

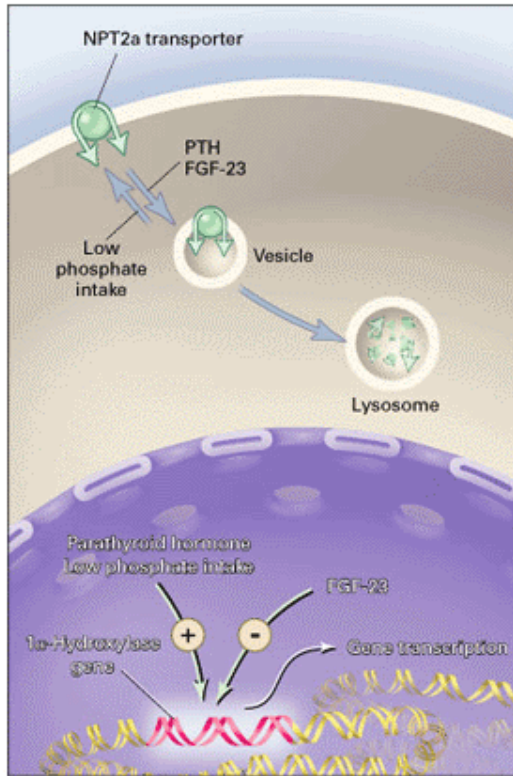
**Factor circulante: PHEX?**

Cliva al FGF23, el cual si no es metabolizado inhibe la actividad del cotransportador sodio-fosfato del túbulo proximal.

En el ratón Hyp:  
 ↓ Fosfato  
 1,25 diOH vit D

↑ Fosfato  
 1,25 diOH vit D  
 //

En el control normal:  
 ↓ Fosfato  
 ↑ 1,25 diOH vit D



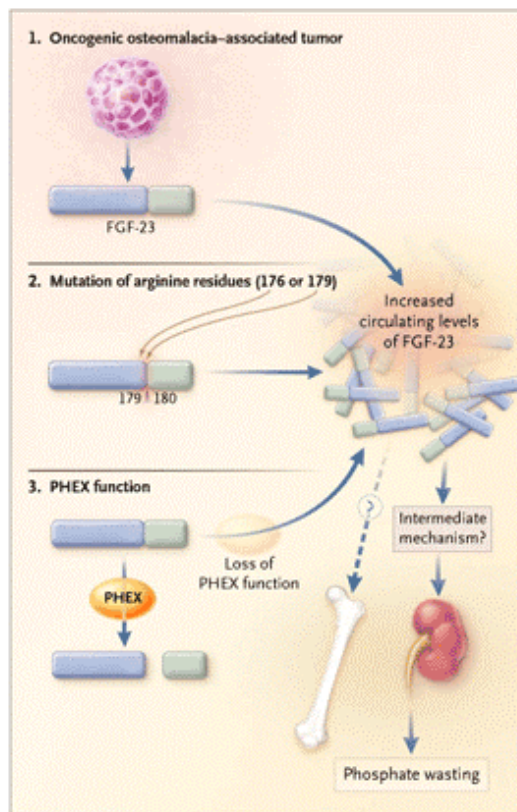
## RAQUITISMO HIPOFOSFATEMICO FAMILIAR

Existe defecto dual en el osteoblasto y un factor humoral afectando:

- mineralización,
- síntesis de calcitriol y
- reabsorción de fosfato en el túbulo proximal

## OTROS RAQUITISMOS HIPOFOSFATEMICOS.

- RH familiar AD,
- Penetrancia variable e incompleta,
- De inicio tardío,
- Reversión postpuberal de la pérdida de fosfato
- Se cura con calcitriol, leve
- 12p13.3, 3 exones
- Codifica una proteína FGF23 de 251 aa
- Con mutación missense en uno ó dos residuos de arginina en posición 176 ó 179 localizados en la región proteolítica.



## RAQUITISMO.

	<i>Vitamina D dependiente</i>	<i>Vitamina D resistente</i>	<i>Hipofosfatemico</i>	<i>Carencial</i>
<i>Ca</i>	bn	bn	<u>n</u>	nb
<i>P</i>	bn	bn	<u>bn</u>	nb
<i>25OHD</i>	na	n	<u>n</u>	<u>b</u>
<i>1-25OHD</i>	<u>b</u>	<u>a</u>	<u>n</u> (b para P)	na
<i>Ca ur</i>	b	b		
<i>PTH</i>	a	a	<u>n</u>	<u>a</u>
<u><i>FAL</i></u>	a	a	a	a

## RAQUITISMO HIPOFOSFATEMICO - TRATAMIENTO

### ■ Calcitriol

- Lactantes: 0.25 ug 1-2 v/d,
- Puber: 0.75-1.5 ug/d, **(10-50 mg/kg/d)**;
- Intoxicación: aumenta Ca en sangre y orina.

### ■ Fosfatos

- Lactantes: 250-375 mg/d,
- Puber 1g/d;
- Intoxicación: aumento de PTH y nefrocalcinosis.

## REQUERIMIENTO DIARIO DE CALCIO (mg).

■ Edad	Necesidad
■ 6m-1a	600
■ 1-5a	800
■ 6-11a	900
■ 12-18a	1300
■ 19-59a	1000
■ > 60a	1200

### **Hipocalcemia**

- Antes: Leche de vaca, rica en fosfatos
- Ahora con pecho: Deficiencia de vit D en la madre
  
- Hipoparatiroidismo, defectos en el sensor de Ca, osteopetrosis

### **Hipocalcemia. Tratamiento:**

- Calcio:
  - ◆ 1-2 mmol/kg/d en solución buffer en dosis separadas, lejos de la comida;
  - ◆ 1000 mg/d en niños >
- Vitamina D:
  - ◆ 3000-6000 U/d 2-4m ó
  - ◆ 100 000U única dosis
- Magnesio