



Caso clínico

Raquitismo hereditario en lactante indígena, más que una etiología carencial

Carlos Andrés Zapata Chica ^{1,2}, Marisol Cardona Soto  ³, and Pedro José Baquero Marín ⁴

¹Hospital Infantil Universitario “Rafael Henao Toro”, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia.

²Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Colombia.

³Programa de Especialización en Pediatría, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia.

⁴Grupo de Investigación en Pediatría (GIPED), programa de Especialización en Pediatría, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Colombia.

Cómo citar: Zapata Chica CA, Cardona Soto M, Baquero Marín PJ. Raquitismo hereditario en lactante indígena, más que una etiología carencial. Rev. Colomb. Nefrol. 2024; 11(3), e777. <https://doi.org/10.22265/acnef.11.3.777>

Resumen

Introducción: el raquitismo comprende un grupo heterogéneo de enfermedades adquiridas y hereditarias, donde la causa más frecuente es de origen carencial, pero también puede ser genética.

Objetivo: el propósito de este artículo es presentar un caso de raquitismo de origen genético en un paciente indígena.

Presentación del caso: paciente indígena con raquitismo, con etiología carencial descartada, en quien se confirmó con prueba molecular el diagnóstico de raquitismo dependiente de vitamina D, tipo 1A (VDDR-1A).

Discusión y conclusión: el diagnóstico de raquitismo requiere conocer los posibles perfiles bioquímicos como herramienta clave, y así sospechar oportunamente variantes menos frecuentes como las hereditarias, aún en población de alto riesgo de origen carencial, como lo fue en el caso reportado.

Palabras clave: raquitismo, vitamina D, pediatría, hipocalcemia, hipofosfatemia.

Recibido:

14/Sep/2023

Aceptado:

26/Nov/2024

Publicado:

30/Dic/2024

✉ **Correspondencia:** Marisol Cardona Soto, carrera 25 #48-57, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia. Correo-e: marisol.cardona25831@ucaldas.edu.co



Hereditary rickets in indigenous infants, more than a deficiency etiology

Abstract

Background: Rickets encompasses a heterogeneous group of acquired and hereditary diseases. The most common cause is nutritional deficiency, but it can also have a genetic origin.

Purpose: The purpose of this article is to report the case of rickets of genetic origin in an indigenous patient.

Case presentation: We present the case of an Indigenous patient with rickets, in whom a nutritional etiology was ruled out. Molecular testing confirmed the diagnosis of vitamin D-dependent rickets type 1A (VDDR-1A).

Discussion and conclusion: The diagnosis of rickets requires knowing the possible biochemical profiles as a key tool, and thus opportunely suspecting less frequent variants such as hereditary ones, even in a high-risk population of deficiency origin as was the case in the reported case.

Keywords: rickets, vitamin D, pediatrics, hypocalcemia, hypophosphatemia.

Introducción

El raquitismo comprende un grupo heterogéneo de enfermedades adquiridas y hereditarias que generan alteraciones en la homeostasis del fósforo o el calcio, lo que afecta al esqueleto en crecimiento [1]. Esta enfermedad se caracteriza por una apoptosis defectuosa de los condrocitos de la placa de crecimiento y una alteración de la mineralización de la matriz ósea [2].

Su diagnóstico se basa en la presencia de manifestaciones clínicas, hallazgos radiográficos típicos y fosfatasa alcalina elevada [1, 2]. Las alteraciones óseas son el marcador distintivo, pudiéndose presentar arqueamiento de los antebrazos, fémur y tibia, *genu varum* o *genu valgum*, rosario raquítico (uniones costocondrales agrandadas de las costillas) y ensanchamiento metafisario. En casos graves, se presenta retraso en el cierre de las fontanelas, abombamiento frontal y parietal, craneotabes, craneosinostosis e hipotonía, con retraso para alcanzar los hitos en el desarrollo motor. Otras manifestaciones son dolor óseo, talla baja, retraso del crecimiento y debilidad muscular [1–3]. Los hallazgos radiológicos incluyen metáfisis ensanchadas y deshilachadas, y desorganización de la placa de crecimiento con formación de espolones corticales [4]. Los signos clínicos y radiológicos son inespecíficos con respecto a la etiología del raquitismo; y se requiere siempre complementar el estudio con la búsqueda de alteraciones bioquímicas [3, 4].

Históricamente, el raquitismo se ha clasificado según el perfil bioquímico en dos grupos: calciopénico y fosfopénico. El calciopénico es el resultado de una menor biodisponibilidad de calcio o deficiencia de vitamina D (raquitismo carencial), o de una acción alterada de la 1,25-dihidroxi-vitamina-D₃ (raquitismo dependiente de vitamina D, *VDDR* según sus siglas en inglés) [1–4].

En este artículo se presenta un caso infrecuente de raquitismo de origen genético en un paciente indígena con diagnóstico de desnutrición, con características bioquímicas compatibles con raquitismo dependiente de vitamina D, en quien se confirmó una mutación asociada a *VDDR* 1A, que evolucionó favorablemente con el manejo.

Presentación del caso

Paciente de 10 meses, de sexo masculino, indígena y sin antecedentes patológicos que consultó por síntomas respiratorios, con diagnóstico de bronquiolitis. Al examen físico tenía desnutrición grave (P/T: Z -1,99), talla baja patológica (T/E: Z -3,70), fontanela amplia, rosario costal y ensanchamiento de muñecas (figura 1), retraso del neurodesarrollo y hallazgos radiológicos de desmineralización ósea de predominio en miembros inferiores.

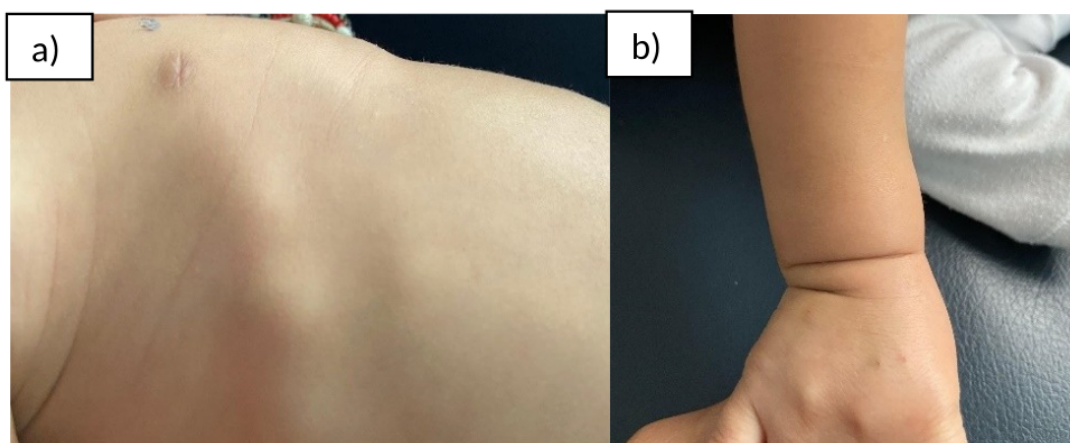


Figura 1. Manifestaciones clínicas

Nota: a) Rosario costal y b) ensanchamiento de muñecas.

Fuente: elaboración propia.

Los paraclínicos (tabla 1) evidenciaron hipofosfatemia, hipocalcemia, PTH y fosfatasa alcalina elevadas, niveles suficientes de 25-hidroxi-vitamina-D₃ y muy bajos de 1,25-dihidroxi-vitamina-D₃. Se realizó diagnóstico de raquitismo calciopénico, no carencial. Por otra parte, el estudio molecular reportó una variante patogénica homocigota (chr12:57.763.698 T>TGGGTGGG) del gen CYP27B1, confirmando un *VDDR* 1A.

Tabla 1. Resultados de exámenes de laboratorio*

Laboratorio	Resultado	Valor normal
Fosfatasa alcalina	2400	122-469 U/l
Hormona paratiroidea	366	15-61,2 pg/ml
25-hidroxi-vitamina-D ₃	63,3	> 30 ng/ml
1,25-dihidroxi-vitamina-D ₃	7	32,1-196 pg/ml
Creatinina	0,11	0,1-0,36 mg/dl
Fósforo	2,5	4,5-6,6 mg/dl
Calcio	8,1	8,5-11 mg/dl
HCO ₃	21,1	10-20 mEq/l
Uroanálisis	Normal	-
Reabsorción tubular de fósforo	83 %	> 85-90 %

Nota: *exámenes de laboratorio tomados de la historia clínica del paciente, con consentimiento informado de la madre.

Fuente: elaboración propia.

Durante la hospitalización, el paciente presentó disnea, hipocalcemia e hipofosfatemia graves, disfunción miocárdica y edema agudo de pulmón, por lo que requirió reposición parenteral de electrolitos y suministro posterior de calcitriol (0,5 mcg cada 12 horas), suplementación oral de carbonato de calcio (100 mg/kg/día) y solución de fosfatos (50 mg/kg/día), logrando recuperación de la calcemia y fosfatemia, disminución de la fosfatasa alcalina y mejoría clínica progresiva después de un mes de estancia hospitalaria.

Discusión

El raquitismo se caracteriza por una alteración en la mineralización del hueso en crecimiento. Su etiología más común es la carencial, que se reconoce como un problema de salud pública; sin embargo, con la implementación de estrategias para su control, ha disminuido su prevalencia a nivel mundial, lo que ha llevado a considerar con más frecuencia otras etiologías, como las genéticas [4, 5]. El raquitismo carencial es causado por la deficiencia de vitamina D o el bajo contenido de calcio en la dieta [3, 4], y entre los factores de riesgo para la deficiencia de calcio están la desnutrición y la lactancia prolongada, sin una alimentación complementaria adecuada. Estos están estrechamente relacionados con la pobreza, lo que conduce a una frecuencia más alta de raquitismo carencial por deficiencia de calcio en países de bajos ingresos [5].

Se presenta el caso de un paciente indígena con desnutrición, fontanela amplia, rosario costal, ensanchamiento de muñecas, retraso del neurodesarrollo y talla baja, con fosfatasa

alcalina elevada y signos radiológicos de desmineralización ósea, que en conjunto configuran un diagnóstico de raquitismo. Al tratarse de un paciente indígena con desnutrición y procedente de una comunidad vulnerable, se consideró inicialmente un raquitismo de origen carencial. El perfil bioquímico evidenció un valor elevado de PTH asociado a hipocalcemia e hipofosfatemia, que sugirieron un raquitismo calciopénico, con niveles suficientes de 25 hidroxivitamina D₃ y niveles muy bajos de 1,25-dihidroxi-vitamina-D₃, que descartaron un origen carencial y orientaron a un raquitismo dependiente de vitamina D.

El raquitismo dependiente de vitamina D comprende un grupo de trastornos genéticos que se caracterizan por la incapacidad de mantener las concentraciones adecuadas de 1,25-dihidroxi-vitamina-D₃ o de responder a esta [3, 6]. La vitamina D producida en la piel y la absorbida a nivel enteral se transportan al hígado, donde son hidroxiladas por la 25 hidroxilasa (codificada por CYP2R1) a 25-hidroxivitamina D₃ (25 (OH) D₃). Una segunda hidroxilación ocurre a nivel renal por medio de la 1 α hidroxilasa (codificada por CYP27B1) a 1,25-dihidroxi-vitamina-D₃, también denominada calcitriol, y que es la forma activa [6, 7].

Según el tipo de mutación, el VDDR se clasifica en cinco tipos, en la figura 2 se ilustra el metabolismo de la vitamina D y la mutación que da lugar al VDDR 1A [6].

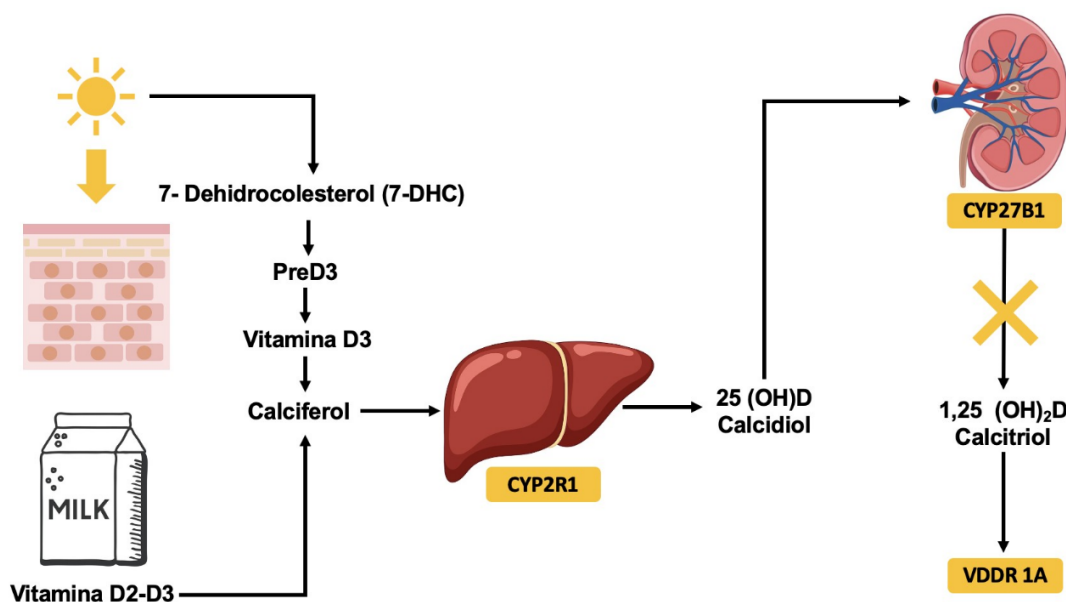


Figura 2. Bloqueo genético en VDDR 1A

Nota: modificado de [3].

El perfil bioquímico puede sugerir el tipo de VDDR (tabla 2), donde los niveles elevados de 1,25-dihidroxi-vitamina-D₃ apuntan a los tipos 2A y 2B; los niveles reducidos sugieren VDDR

1A, 1B y 3, y los niveles bajos de 25 (OH) D₃ orientan a *VDDR* 1B y 3 [6–8]. En el paciente de este caso clínico, un nivel suficiente de 25(OH) D₃ y bajo de 1,25-dihidroxi-vitamina-D₃ orientaron a un raquitismo dependiente de vitamina D 1A, que se confirmó con una prueba molecular con la mutación patogénica del gen CYP27B1.

Tabla 2. Diagnósticos diferenciales en raquitismo

Tipo	Calcio	Fósforo	FA	PTH	25 (OH) D	1,25 (OH) ₂ D	Gen (mutación)
Raquitismo calciopénico							
Raquitismo carencial	↓ o N	↓ o N	↑ o ↑↑	↑	↓↓	Variable	NA
Raquitismo dependiente de vitamina D tipo 1A	↓	↓ o N	↑↑	↑	N	↓	CYP27B1
Raquitismo dependiente de vitamina D tipo 1B	↓	↓ o N	↑↑	↑	↓↓	Variable	CYP2R1
Raquitismo dependiente de vitamina D tipo 2A	↓	↓ o N	↑↑	↑	N	↑↑	VDR
Raquitismo dependiente de vitamina D tipo 2B	↓	↓ o N	↑↑	↑	N	↑↑	HNRNPC
Raquitismo dependiente de vitamina D tipo 3	↓	↓	↑↑	↑	↓	↓	CYP3A4
Raquitismo fosfopénico							
Deficiencia de fósforo nutricional	↑ o N	↓	↑ o ↑↑	↓ o N	N	↑ o N	NA
Raquitismo hipofosfatémico ligado al X	N	↓	↑	↑ o N	N	N	PHEX
Raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante	N	↓	↑	N	N	N	FGF23
Raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo	N	↓	↑	N	N	N	DMP1
Raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalciuria	N	↓	↑	↓ o N	N	↑↑	SLC34A3

FA: fosfatasa alcalina, PTH: hormona paratiroidea, 25 (OH)D: 25-hidroxi-vitamina D, 1,25 (OH)₂ D: 1,25 dihidroxi-vitamina D, N: niveles normales; niveles incrementados; niveles disminuidos

El raquitismo *VDDR* 1A es una enfermedad autosómica recesiva causada por la mutación del gen CYP27B1, ubicado en el cromosoma 12q13.3, que codifica para 1 α hidroxilasa [6–8] y es el tipo más común de *VDDR*. A pesar de la escasez de estudios, se estima una prevalencia de 1-5 afectados por cada 10 000 casos [8]. Los pacientes afectados tienen una apariencia normal al nacer y van desarrollando las manifestaciones clínicas típicas entre los 2 y los 24 meses [6,7]. El diagnóstico de este paciente se realizó a los 10 meses, debido al alto nivel de sospecha, sin embargo, en series y reportes de casos se evidencia un retraso diagnóstico, con edades medias entre 3,3 y 5,5 años [7–10], con síntomas desde de los primeros 6 a 24 meses [8–10] y con las implicaciones clínicas desfavorables a largo plazo del retraso en el diagnóstico y manejo [6].

El tratamiento recomendado es la administración oral de calcitriol a dosis de 0,5 a 3 μ g/día. Durante los primeros meses se deben usar suplementos de calcio y fósforo para evitar el empeoramiento de la hipocalcemia secundaria al fenómeno de remineralización del hueso y mejorar los niveles séricos de ambos electrolitos [6]. Este tratamiento fue instaurado en el paciente, con lo que presentó mejoría clínica. Se ha informado que con manejo adecuado hay recuperación del raquitismo con mejoría de los parámetros bioquímicos en un periodo de 6 a 12 meses, un aumento de la densidad mineral ósea y una mayor talla final en el seguimiento a largo plazo [8].

Conclusiones

Las manifestaciones clínicas y radiológicas en los diferentes tipos de raquitismo son muy similares, por lo tanto, se deben conocer los posibles perfiles bioquímicos como herramienta clave en el diagnóstico y sospechar oportunamente de variantes menos frecuentes, como las hereditarias, aún en población con alto de riesgo de déficit carencial, como la población indígena.

Contribución de los autores

Carlos Andrés Zapata Chica: conceptualización, metodología, administración del proyecto, recursos y supervisión; Marisol Cardona Soto: conceptualización, investigación, escritura del manuscrito original, escritura (revisión y edición); Pedro José Baquero Marín: conceptualización, investigación, escritura del manuscrito original, escritura (revisión y edición).

Declaración de fuentes de financiamiento

Los autores declaran que no recibieron financiamiento para la creación o publicación de este artículo.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Implicaciones éticas

Los autores declaran que han cumplido con las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud según la Resolución 8430 de 1993, obteniéndose el consentimiento informado de la madre del paciente y autorización del comité de ética médica de la institución.

Referencias

- [1] Chanchlani R, Nemer P, Sinha R, Nemer L, Krishnappa V, Sochett E, *et al.* An overview of rickets in children. *Kidney Int Rep.* 2020;5(7):980-90. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2020.03.025> ↑Ver página 2, 3
- [2] Gentile C, Chiarelli F. Rickets in children: an update. *Biomedicines.* 2021;9(7):738. <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines9070738> ↑Ver página 2, 3

- [3] Haffner D, Leifheit-Nestler M, Grund A, Schnabel D. Rickets guidance: part I-diagnostic workup. *Pediatr Nephrol.* 2022;37(9):2013-36. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-021-05328-w> ↑Ver página 2, 3, 4, 5
- [4] Lambert AS, Linglart A. Hypocalcaemic and hypophosphatemic rickets. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(4):455-76. <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2018.05.009> ↑Ver página 2, 3, 4
- [5] Creo AL, Thacher TD, Pettifor JM, Strand MA, Fischer PR. Nutritional rickets around the world: an update. *Paediatr Int Child Health.* 2017;37(2):84-98. <http://dx.doi.org/10.1080/20469047.2016.1248170> ↑Ver página 4
- [6] Levine MA. Diagnosis and management of vitamin D dependent rickets. *Front Pediatr.* 2020;8:315. <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2020.00315> ↑Ver página 5, 6
- [7] Ozden A, Doneray H. The genetics and clinical manifestations of patients with vitamin D dependent rickets type 1A. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2021;34(6):781-9. <http://dx.doi.org/10.1515/jpem-2020-0691> ↑Ver página 5, 6
- [8] Kaygusuz SB, Alavanda C, Kirkgoz T, Eltan M, Yavas Abali Z, Helvacioğlu D, *et al.* Does genotype-phenotype correlation exist in vitamin D-dependent rickets type 1A: report of 13 new cases and review of the literature. *Calcif Tissue Int.* 2021;108(5):576-86. <http://dx.doi.org/10.1007/s00223-020-00784-2> ↑Ver página 6
- [9] Aftab S, Khan SA, Malik MI, Imran A, Anjum MN, Saeed A, *et al.* Clinical spectrum and diagnostic challenges of vitamin D dependent rickets type 1A (VDDR1A) caused by CYP27B1 mutation in resource limited countries. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2022;36(2):152-7. <http://dx.doi.org/10.1515/jpem-2022-0550> ↑Ver página 6
- [10] Al Homyani DK, Alhemaiani SK. Novel homozygous CYP27B1 gene mutation in vitamin D-dependent rickets type 1A (VDDR1A) disorder: a case report. *Front Endocrinol.* 2022;13:862022. <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2022.862022> ↑Ver página 6