

# COMUNICACIONES

Sesión del 13 de febrero de 1964 \*

## RAQUITISMO VITAMINO-RESISTENTE IDIOPÁTICO

DRES. J. PRATS-VIÑAS y L. M.<sup>a</sup> CALLÍS-BRACONS

Barcelona

A medida que las condiciones higiénicas y culturales de un país van mejorando, existe un descenso en el número o frecuencia de enfermedades raquíticas de origen nutricional y sensibles a la vitamina D. Al producirse esta evolución, destacan en primera línea otra serie de enfermos con síndromes raquíticos, pero cuyo tratamiento es algo más complejo a causa de la insensibilidad parcial o total a la vitamina D.

Estos cuadros no son una novedad en la literatura médica, pero sí constituyen un número relativamente reducido. En algunas formas especiales se está elaborando el estudio de su transmisión genética. Para incorporar un nuevo caso a los ya descritos y por contener algunos aspectos peculiares hemos juzgado interesante su publicación.

### METODOLOGÍA

**Calcio.** — Método de la calceína. Se opera en presencia de versenato de sodio en medio muy alcalino y de hidroxiquinoleína para precipitar el magnesio. Se dosifica el exceso de versenato en presencia de una sal de calcio titulada en presencia de calceína que vira a amarillo con fluorescencia verde.

**Fósforo.** — Defecación del plasma con tricloroacético y dosaje del pH existente en el sobrenadante con ayuda del aminonaftol y molibdato (en orina dosaje previa dilución de las orinas al 1/100 ó 1/250, según la intensidad de la fosfaturia).

---

\* Sesión científica celebrada en la sede de la Sociedad de Pediatría de Madrid.

*Fosfatasas.* — Método de Bodansky. Se determina la actividad fosfatásica haciendo actuar el suero en condiciones precisas sobre una colección de glicerofosfato de sodio en solución tamponada. El fósforo liberado se dosifica según el método de Fiske y Subbarow.

*Creatinina.* — Reacción de Jaffe. Después de la desproteinización del suero con  $\text{SO}_4\text{H}_2$  N 2/3 y tungstato de sodio al 10 por ciento, el sobrenadante es tratado con NaOH al 10 por ciento y ácido pírco a saturación, obteniéndose el color amarillo característico. En orina se hace una dilución al 1/250.

*Amoniaco.* — Método de Conway.

*pH.* — Con el aparato de medición del pH de Beckman.

*Aminoaciduria.* — Se ha empleado la cromatografía ascendente bidimensional, utilizando como solventes el fenol y el butanol. El volumen de orina sobre el cual nos basamos corresponde a una mezcla de la diuresis de las veinticuatro horas. De este volumen colocamos una cantidad de orina equivalente al débito urinario de dos segundos por  $173 \text{ m}^2$  de superficie.

*Perfusión cálcica prolongada.* — Se perfunden 1.500 mg. de  $\text{Ca}/\text{m}^2$  durante doce horas, disueltos en suero glucosado isotónico. Se procede a las siguientes determinaciones:

1. Recolección de la orina de veinticuatro horas anteriores a la prueba.
2. Toma de sangre al instaurar la perfusión.
3. Instauración de la perfusión.
4. Toma de sangre a las seis horas del comienzo.
5. Finalización de la perfusión, recogida de las orinas correspondientes a las doce horas de la perfusión. Nueva extracción de sangre.
6. Recogida de orina de las doce horas siguientes a la perfusión.
7. Recolección de la orina de las veinticuatro horas siguientes y nueva extracción de sangre.

En cada una de las muestras se efectúan: Ca, pH, creatinina, tanto en sangre como en orina; para, a partir de ellos, calcular los diversos coeficientes.

*Prueba de la acidificación prolongada.* — Se administran diariamente 100 mEq. de  $\text{ClNH}_4/\text{m}^2$ , durante cinco días consecutivos, haciendo uno o dos días controles antes y después de la prueba. Durante este tiempo tienen que hacerse, como mínimo, las siguientes determinaciones: volumen, pH, acidez titulable y  $\text{NH}_4$ . Al finalizar, se calcula el coeficiente de Elkinton, basado sobre la amoniogénesis y la A. T.

*El coeficiente amoniacal.* — En condiciones normales:  $\text{N} = 60-75$ ; C. I.  $\text{NH}_4 = 1$ ; C. I. A. T. = 1.

EXPOSICIÓN DEL CASO. — María Jesús B. D. Edad, cinco años y medio.

*Antecedentes personales y familiares.* — Es el segundo hijo de una fratría de dos hermanos. El hermano mayor no ha podido ser examinado por no residir en la misma localidad, pero, según los padres, su desarrollo es normal. El segundo miembro de los hermanos está constituido por la paciente.

Los padres, de cuarenta y uno y treinta y cuatro años, respectivamente. El padre tiene una talla de 1'64 m. y la madre de 1'51 m. *Son primos de segundo grado.* No se ha podido examinarlos radiológicamente, pero las cifras de la fosfatemia son de 2'2 y 2'7 mg. por ciento; por tanto, dentro de los valores mínimos considerados como normales.

El embarazo y el parto, normales. Al nacer no hubo ningún dato que llamase la atención, a excepción de un cierto grado de palidez.

Su alimentación fue lacto-farinácea hasta los siete meses de edad. A los nueve meses introducen alimentos animales.

Cuentan los padres que al mes de edad perdió todo el pelo, así como las cejas y pestañas. Estas últimas reaparecieron lentamente, no pasando lo mismo con el cabello, permaneciendo con su alopecia total hasta la actualidad.

Hasta el año de edad no notan ninguna anomalía estato-ponderal, pero sí se percatan de algunas anomalías que hacen se consulte con su médico e inicien un tratamiento con vitamina D. Ignoran tiempo y dosis.

A los veintiún meses aparecen los primeros dientes. Caries precoz en los incisivos superiores.

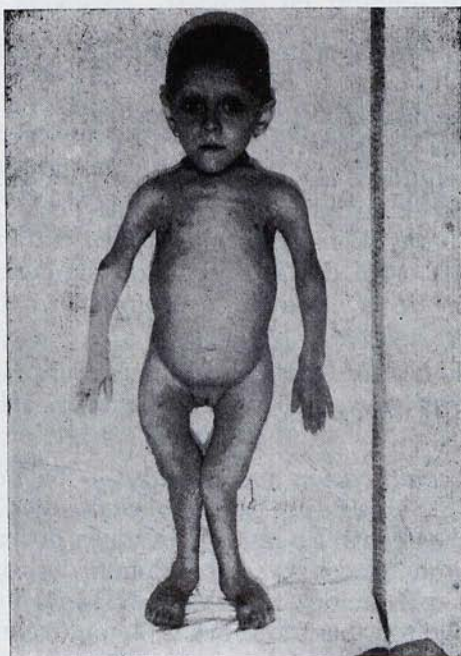


Fig. 1

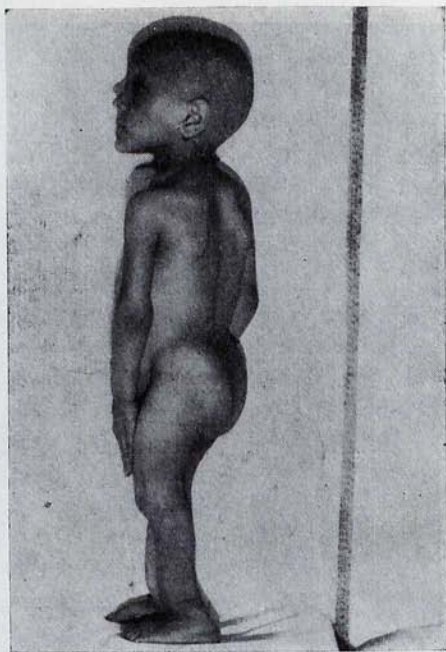


Fig. 2

A los veintinueve meses empieza a caminar, y es en estos momentos cuando valoran la deformidad de las extremidades inferiores, con un gran *genu valgum* y gran desviación hacia afuera de ambos tercios de la tibia y peroné. A esta edad vuelven a dar dosis de vitamina D. Tampoco saben dosis ni duración.

Hace siete meses le practican unas osteotomías correctoras en ambos fémures. Ha estado inmovilizada hasta pocos meses antes de observarla.

*Exploración.* — Niña con gran retraso estato-ponderal, con las características de un enanismo dismórfico o disarmónico (figs. 1 y 2).

Talla, 79 cm. (—30 por ciento); peso; 10,300 kg. (—48 por ciento). Perímetro cefálico, 48'5 cm. (límites normales). Talla sentada, 50 cm. (desviación de —20 por ciento). Perímetro torácico 50 cm. (límites de normalidad). En conjunto, su enanismo se debe al acortamiento de las extremidades inferiores.

La niña camina con facilidad y no se cansa.

*Cráneo:* Alopecia total. No hay inclinación antimongoloide de las hendiduras palpebrales. La expresión general de su cabeza es la de una persona de más edad, pero sin las características de la progeria.

*Paladar no ojival. Dientes:* en la parte superior se aprecian los incisivos destrozados por lesiones de caries. Los dos caninos hipertrofiados. Dos premolares en cada lado de aspecto normal. Es la parte inferior igual que en la superior, pero presentando los cuatro incisivos algo hipoplásicos. Lo que más llama la atención son los caninos en forma de dientes de ratón.

*Tronco:* Aspecto y configuración prácticamente normales, a excepción de un rosario raquíptico. Aparato circulatorio y pulmones, normales.



Fig. 3

Abdomen: No se palpa bazo ni hígado.

La exploración neurológica es normal, aunque existe una discreta hipotonía muscular.

En las extremidades destaca la presencia de las nudosidades epifisarias, evidéntísimas especialmente en las muñecas, y las deformidades descritas en las extremidades inferiores.

Radiológicamente: Cráneo de configuración normal. Vérttebras: decalcifica-

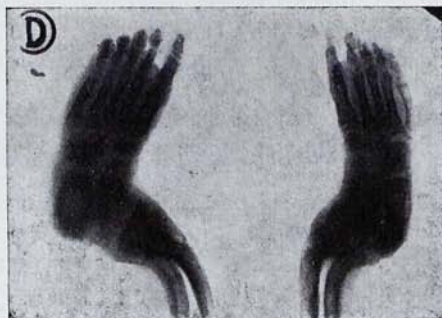


Fig. 4



ción generalizada, pero sin anomalías morfológicas. La unión condro-costal ensanchada, con el mismo aspecto que en los raquitismos vitamínicos D sensibles.

En las extremidades destaca: Decalcificación general, más acentuada en las zonas metafiso-epifisarias. Irregularidad de la línea de calcificación u osificación en las zonas de crecimiento. Ensanchamiento de la metafisis con imágenes de trabeculación fina y existencia de pseudocavidades. Las epífisis en crecimiento activo son pequeñas, óseo-poróticas y algunas algo deformadas e irregulares. Existencia de coxa vara intensa (figs. 3 y 4). Las pielografías: no hay imágenes patológicas.

Fondo de ojo y examen corneal con lámpara de hendidura, normales.

Examen de medula ósea, normal. No hay cristales de cistina.

El estudio dermatológico efectuado en la Cátedra de Dermatología del Prof. Dr. X. VILANOVA nos dió el siguiente resultado de la biopsia cutánea.

**CUADRO I**

| ORINA      | 18-XII<br>62 | 17-1<br>63 | 6-X<br>63 |
|------------|--------------|------------|-----------|
| Na (mg/l)  | 173          | 158        | 36        |
| Cl         | 135          | 144        | 80        |
| K          | 31           | 33         | 10        |
| Alb.       | Neg.         |            | ±         |
| Az. reduc. | Neg.         |            | Neg.      |
| Amorfo     | 61           |            |           |
| pH         | 7.3          |            |           |

**CUADRO II**

| IONOGR.<br>PLASMA              | 27-1<br>63 | 5-X<br>63 | 14-X<br>63 | 21-X<br>63 |
|--------------------------------|------------|-----------|------------|------------|
| CO <sub>3</sub> H <sup>-</sup> | 20         | 17.4      |            |            |
| Na                             | 140.8      | 140       | 130        | 140        |
| Cl                             | 102        | 102       | 110        | 110        |
| K                              | 5.7        |           | 3.2        | 6          |
| Urea                           | 0.25g/l.   | 0.25      |            | 0.25       |

**CUADRO III**

| Dosis vit. D               | 0.5mg.<br>24h. | 5mg.<br>24h. | 5mg.<br>24h. | 5-10 mg.<br>24h. | 15mg.<br>24h. |
|----------------------------|----------------|--------------|--------------|------------------|---------------|
| Ca, P. Fosfatasa en sangre | 27-1<br>63     | 10-IV<br>63  | 29-IV<br>63  | 5-VI<br>63       | 21-VI<br>63   |
| Ca (mg. %)                 | 100            | 80           |              | 76               | 78            |
| P (mg. %)                  | 17             | 27           | 52           | 25               | 31            |
| Fosfatasa                  | 43uK.          | 47uK.        | 10uK.        | 56uK.            | 39uK.         |

u.K. = unidades King

u.B. = unidades Bodansky

**CUADRO IV**

| Dosis vit. D | 2000u.<br>24h. | 1mg.<br>24h. | 2mg.<br>24h.   | 3mg.<br>24h.   | 3mg.<br>24h.   | 5mg.<br>24h.   | 7-10mg.<br>24h.  | 15mg.<br>24h.  |
|--------------|----------------|--------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------|----------------|
|              | 18-XII<br>62   | 17-1<br>63   | Febrero<br>63  | 1-III<br>63    | 28-III<br>63   | 10-V<br>63     | 6-X<br>63        | 14-X<br>63     |
| Calciuria    | -              | -            | Sul. K<br>Neg. | Sul. K<br>Neg. | Sul. K<br>Pos. | Sul. K<br>Neg. | 0.4mg.<br>Kg/dia | 1mg.<br>Kg/dia |
| Fosfaturia   | 380mg.<br>%    | 306mg.<br>%  | -              | -              | -              | -              | 9mg.<br>Kg/dia   | 7mg.<br>Kg/dia |

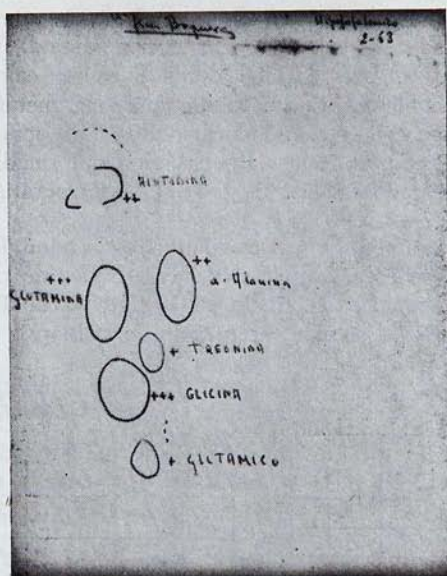
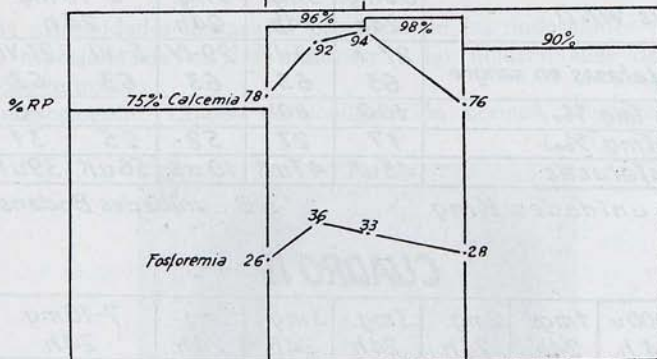


Fig. 5

## CUADRO V

M<sup>a</sup> Jesús B.D.: Edad: 5 1/2 a  
 Peso: 10.300 g.  
 Talla: 79 cm.  
 S.C.: 0'46 m<sup>2</sup>



% Ca<sup>++</sup> "no eliminado": 95%

Fosfatúria

90 mg/24h

Calciúria

10 mg/24h

50 mg/12h

10 mg/12h

14 mg/12h

2 mg/12h

70 mg/24h

12 mg/24h



Epidermis con características normales. Hipoplasia muy marcada de los folículos pilosos, pero conservando un pelo rudimentario, con algunos quistes de queratina. Glándulas sebáceas hipoplásicas. Glándulas sudoríparas normales. Las fibras elásticas y conectivas de la dermis, de aspecto normal.

### CUADRO VI

|                                        | Día            | Fecha | Vol. | pH  | A.T. | NH <sub>3</sub> | Cl  | Na | K  | Ca<br>(mg/24h) |
|----------------------------------------|----------------|-------|------|-----|------|-----------------|-----|----|----|----------------|
|                                        | C <sub>1</sub> | 7-X   | 300  | 6   | 5    | 7               | 46  | 32 | 50 | 24             |
| CINHA<br>100mEq<br>m <sup>2</sup> S.C. | 1              | 8-X   | 300  | 5'8 | 7    | 9               | 32  | 40 | 30 | 22             |
|                                        | 2              | 9-X   | 400  | -   | 13   | 18              | 60  | 48 | 8  | 28             |
|                                        | 3              | 10-X  | 400  | 5   | 19   | 27              | 80  | 56 | 5  | 26             |
|                                        | 4              | 11-X  | 500  | 5'2 | 19   | 30              | 100 | 70 | 8  | 28             |
|                                        | 5              | 12-X  | 500  | 5   | 20   | 35              | 75  | 91 | 13 | 30             |
|                                        | C <sub>2</sub> | 13-X  | 300  | 5'6 | 8    | 14              | 53  | 40 | 46 | 20             |

R.A. 16 mEq/l.

R.A. 12 mEq/l.

R.A. 11 mEq/l.

$$5^{\circ} \left\{ \begin{array}{l} \text{Coef. amoniacal: } 71 \\ \text{Cl NH}_4 : 0'3 \\ \text{Cl A.T.} : 0'1 \end{array} \right.$$

La alopecia no se debe a una aplasia del folículo, sino que parece deberse a un mecanismo secundario, adquirido, de origen metabólico.

El test mental (RAVEN) dio un retraso de diez meses sobre su edad cronológica. Es posible que haya sido motivado por las condiciones especiales de vida a que la ha obligado su enfermedad.

Los estudios biológicos dan: Hemograma, hemoglobina y fórmula normales.

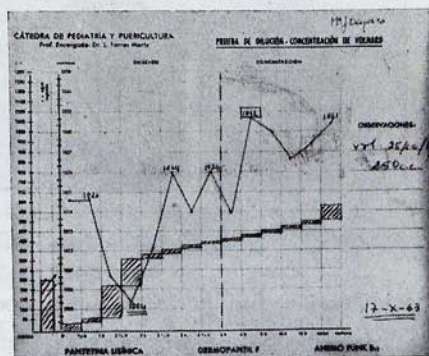


Fig. 6

Los ionogramas plasmáticos, urinarios, los datos del metabolismo fosfo-cálcico, pruebas de dilución, concentración, prueba de sobrecarga cálcica y ácida, así como la evolución biológica, pueden apreciarse en las tablas adjuntas.

Destacan los siguientes datos: Ausencia de albuminuria y de cuerpos reductores en orina (cuadro I). Existencia de unas cifras normales de Cl plasmático y de la reserva alcalina en los primeros estadios, con elevación posterior del Cl a niveles algo superiores a lo normal. Las cifras de K, normales. Niveles muy bajos de la fosfatemia, con calcemia unas veces normal y otras descendida. Fosfatasas muy elevadas, que han descendido con el tratamiento. Calciuria prácticamente ausente, a pesar de las dosis de vitamina D, no siendo nunca detectada por la prueba de Sulkowich (cuadros II, III y IV).

El estudio de los aminoácidos urinarios dio un patrón dentro de nuestros límites de normalidad (fig. 5).

La prueba de sobrecarga cálcica dio como resultado una normalización de la reabsorción de los fosfatos que del 75 por ciento pasó al 98 por ciento. Hubo una gran cantidad de Ca retenido (95 por ciento), poniendo de manifiesto la ausencia de hiper calciura y la avidez orgánica por el Ca (cuadro V).

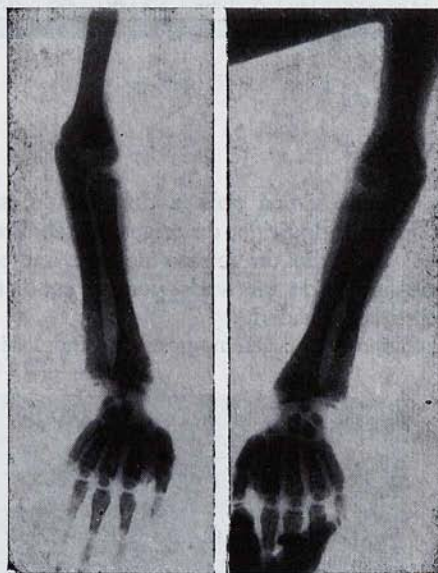


Fig. 7

La prueba de acidificación fue perfectamente soportada por la pequeña, obteniéndose unas cifras de pH de 5, un incremento en la acidez titulable, de la amoniogénesis, así como de la eliminación de Cl y Na. La reserva alcalina descendió hasta 11 mEq/litro. El C. I. de  $\text{NH}_4$  fue de 0'3 y el de A. T. de 0'1, estando algo alterados. De aquí se podía concluir en un trastorno discreto del



túbulo distal relacionado exclusivamente con su función reguladora del equilibrio ácido-base (cuadro VI).

Otras exploraciones fueron la práctica de unas pielografías que no mostraron ninguna anomalía. La prueba de dilución concentración varió dentro de los límites normales (fig. 6).

Durante el año de observación hemos de destacar: La aparición de una hepatitis, de origen probablemente viral, que nos indujo a suprimir, durante su evolución, las dosis altas de vitamina D. Supresión igualmente de esta terapéutica antes de la intervención (osteotomía: Dr. GUBERN) correctora sobre los tercios inferiores de ambas piernas. Actualmente está bajo control y tomando una dosis diaria de 15 mg. de vitamina D, más 2 g. de bicarbonato sódico.

Durante su evolución, la talla ha pasado de 79 cm. a 81 cm. (antes de las osteotomías). Su peso, de 10'300 a 10'800 kg. Las imágenes radiológicas se han modificado muy poco, y el cuadro biológico ha coincidido con un descenso de las fosfatasas, pero con muy poca modificación de la fosfatemia. La calciuria siempre por debajo de las cifras normales (fig. 7).

COMENTARIOS. — Si analizamos el caso expuesto, lo podremos resumir de la siguiente manera: Niña con gran retraso estato-ponderal, que entra de lleno en el grupo de los enanismos. *Este enanismo es disarmónico*, basado especialmente en las grandes deformidades esqueléticas de los miembros. Las medidas de su talla sentada y de sus perímetros craneal y torácico son aproximadamente normales. *Las lesiones esqueléticas* están localizadas de una manera preponderante en las *regiones epifiso-metafisarias*, pero alcanzan a su vez a todo el sistema óseo, caracterizado por la *decalcificación general* e incluso aparición de *imágenes pseudoquisticas* en las metafisis y algunas diáfisis. Juntamente con estas lesiones que afectan principalmente al mesodermo o derivados del mismo, vemos lesiones importantes en el ectodermo, caracterizado por la alopecia masiva, cierta tendencia a un cutis laxo y anomalías dentarias, de las cuales la más característica es la presencia de unos caninos extraordinariamente desarrollados. Coincidiendo con este cuadro general, observamos unas alteraciones metabólicas que afectan el pool Ca, pH y fosfatasas, así como una discreta alteración del equilibrio ácido-base.

Con estos datos hemos intentado hacer una elaboración diagnóstica, así como una crítica.

En una primera fase hemos descartado la existencia de una condrodistrofia genotípica. Si analizamos las más frecuentes, y que a nuestro entender podrían presentar alguna confusión, nos encontraremos con los siguientes procesos:

*Acondroplasia*. — En esta afección las lesiones están especialmente localizadas en los sectores proximales de los miembros, de ahí el nombre de rizomélica. La simple valoración de las imágenes radiológicas generalizadas en nuestro caso descartan este diagnóstico. Asi-

mismo, el fenotipo de la pequeña no concuerda con el de la acondroplasia.

En la condrodistrofia calcificans, aparte de la localización de las imágenes patológicas, se presenta un punteado característico de las epífisis.

En la enfermedad de Ellis Van-Creveld se asocian a su vez anomalías del ectodermo (alopecia, hipoplasias dentarias, etc.), cosa que presenta nuestra paciente. En esta enfermedad existe un aspecto tosco, aposición cálcica abundante, aparición precoz de los centros de osificación y frecuencia del sinmetacarpalismo, cosas todas ellas que están ausentes en el caso problema.

En la disostosis metafisaria hay ausencia de lesiones epifisarias. En el cuadro humoral existe normo o hipercalcemia, según la gravedad.

Otras afecciones a considerar son las displasias espándilo-epifisarias, tales como enfermedad de Morquio, displasia poliepifisaria, que presentan lesiones vertebrales importantes. Esta característica no es llamativa en nuestra paciente.

Si analizamos las lesiones óseas detectables en esta paciente podremos apreciar que encuadran dentro del síndrome óseo raquítico. En primer lugar, la afectación es de todo el esqueleto, siendo, por tanto, global. En una fase inicial están fundamentalmente interesadas las epífisis fértiles, pero cuando la enfermedad es intensa afecta igualmente las diáfisis. La línea de osificación es irregular, hay retraso en la aparición de los núcleos de osificación, aspecto de geodas en las metafisis. Es decir, las lesiones predominan en las zonas de crecimiento más activo, epífisis y, cuando el cuadro es grave, alteran también las diáfisis. Todas las lesiones descritas son las existentes en nuestro caso.

El síndrome raquítico, a diferencia de las condrodistrofias anteriores va acompañado de un síndrome biológico típico, cosa que coincide en nuestra enferma. Hay una calcemia ligeramente descendida, una gran hipofosfatemia y una gran fosfatasaemia.

Podemos afirmar sin ningún género de duda que estamos en presencia de un síndrome raquítico de una especial gravedad y duración.

Al intentar desglosar este amplio síndrome, aún lleno de interrogantes, encontramos en primer lugar una amplia diferenciación: entre las formas sensibles a la vitamina D y a las resistentes a la misma. Si tenemos en cuenta que todo raquitismo que no se previene por la administración prolongada y precoz de 500 a 1.000 u. por día y que no cura con una dosis total de 5-15 mg., entra de lleno en el concepto vitamino-resistente (ROYER); veremos que esta condición es sobradamente cumplida en nuestra paciente. Cuando iniciábamos su estudio, uno de nuestros criterios fue controlar cuidadosamente la evolución con



dosis normales de vitamina D, y con ello no obtuvimos ninguna modificación del cuadro clínico.

Por tanto, nos tocaba enfocar la clasificación diagnóstica en el amplio grupo de los raquitismos vitamino-resistentes.

Se descartó una posible forma digestiva, en las cuales existe un trastorno secundario de la absorción del Ca y la vitamina D. No hubo nunca episodios diarreicos ni esteatorrea. Ausencia de síndrome celíaco y mucoviscidosis. Quedaba la posibilidad del «raquitismo hepático», descrito especialmente por FRIIS-HANSEN. Nuestra paciente tuvo una hepatitis aguda mientras estaba bajo nuestro control, con heces decoloradas, ictericia y alteración del funcionalismo hepático (elevación de las transaminasas, positividad de algunas pruebas de floculación, etc.). Pensando en la posibilidad de una acción tóxica coadyuvante de las dosis altas de vitamina D, a las cuales estaba sometida, suprimimos esta medicación y se hizo un tratamiento clásico de la hepatitis. Al cabo de tres semanas había normalizado totalmente su hepatopatía.

Fuera de este episodio, su funcionalismo hepático ha sido normal. Existe una forma secundaria a la cistinosis o a la degeneración hepatolenticular, procesos de los cuales más adelante comentaremos.

Otro grupo amplio en el cual podía encajar nuestra enferma es en el de los raquitismos vitamino-resistentes de origen renal.

Aquí hay que distinguir dos amplios grupos: por insuficiencia renal total, con afectación preponderante de la función glomerular, y por insuficiencia tubular.

La insuficiencia renal global cursa con hiperazotemia, acidosis, hiperfosfatemia e hipocalcemia. En orina hay hipocalciuria e hipofosfaturia. Hay alteración en las cifras de la filtración glomerular. La enferma objeto de estudio no presentaba ninguna anomalía del sedimento urinario, no tenía hipertensión, las cifras de la clearance endógena de la creatinina eran normales, no había hiperfosfatemia, sino una gran hipofosfatemia, coincidiendo con un aumento en la eliminación de los fosfatos por la orina. Estos datos solos nos descartaban esta etiología, y ello sin tener en cuenta las lesiones óseas, que en estas formas debidas a insuficiencia renal global adquieren una morfología más parecida a las osteodistrofias por hiperparatiroidismo (aspecto microquístico de las imágenes radiológicas), sin las lesiones tan intensas de los núcleos epifisarios que hemos observado (las cuales solamente aparecen en algunas formas, especialmente graves).

El segundo grupo de los raquitismos renales está constituido por las tubulopatías.

El túbulo puede afectarse tanto en su función del sector proximal (reabsorción de  $\text{CO}_2\text{H}$ , fosfatos, glucosa, aminoácidos), como en la del sector distal (concentración y acidificación fundamentalmente).

Nos propusimos efectuar un estudio algo completo sobre estos aspectos.

Una forma frecuente de insuficiencia tubular viene dada por el «raquitismo renal *hipercalcémico* por acidosis tubular».

Esta acidosis renal puede presentarse bajo diferentes aspectos en clínica. Como síndrome de Butler y Albright, descrito en 1936 por el primero de ellos, y que cursaba especialmente con hipercloremia y con tendencia a las deshidrataciones y vómitos. Al morir los casos objetos de estudio descubrieron unas calcificaciones renales. El cuadro completo se caracteriza por el trastorno bioquímico citado (acidosis hiperclorémica, con cifras bajas de la reserva alcalina), trastorno del desarrollo, nefrocalcinosis y litiasis. En otros casos estudiados posteriormente no existían ni trastornos del desarrollo (representado especialmente por las lesiones raquíticas), ni nefrocalcinosis. Por tanto, estas manifestaciones son fenómenos secundarios al trastorno acidótico. Esta acidosis, que no analizaremos detalladamente, se caracteriza por el fallo del túbulo renal distal, con incapacidad de reaccionar frente a una sobrecarga ácida con un incremento de la acidez titulable o en la producción de amonio. Existe asimismo un déficit o trastorno en la reabsorción de los bicarbonatos, pero cuando esta faceta no está alterada en el túbulo proximal, parece se debe a un mecanismo secundario al fallo de secreción de los hidrogeniones o en la eliminación de amonio.

Se han descrito dos formas clínicas:

1. El síndrome de Lightwood, que es la acidosis hiperclorémica del lactante y que probablemente se trata de una inmadurez renal transitoria, y en el cual no se aprecian lesiones raquíticas vitamino-resistentes. Por tanto, le podemos descartar de nuestro enfermo.

2. El síndrome de Albright o acidosis hiperclorémica crónica. Dentro de este grupo podemos distinguir la forma primitiva, subdividida en: a) Acidosis renal hiperclorémica idiopática, y b) acidosis renal hiperclorémica con hiperaminoaciduria. Este subgrupo se puede dividir en síndrome idiopático de Debré, De Toni-Franconi, y síndrome de Lowe.

Las formas secundarias son: a) Acidosis renales hiperclorémicas transitorias (intolerancia a la vitamina D, raquitismo avitaminósico, osteopatía polifracturada del prematuro y en el curso de las deshidrataciones agudas). b) Acidosis renales hiperclorémicas duraderas secundarias a: uropatías malformativas con o sin pielonefritis evidentes, nefritis intersticiales agudas, hipoplasias o displasias renales, nefropatías metabólicas (cistinosis y oxalosis).

Los mecanismos productores pueden ser varios y presentarse de una manera aislada o asociados entre sí.

En primer lugar tenemos: a) Una anomalía de la reabsorción de los bicarbonatos, que se presenta especialmente en la acidosis hiperclorémica del lactante. La perfusión con bicarbonatos suele ser demostrativa. Si la acidez titulable no se eleva después de una sobrecarga con  $\text{ClNH}_4$ , es fácil demostrar que la elaboración de hidrogeniones está intacta mediante la sobrecarga venosa u oral con fosfatos, que eleva en esta circunstancia considerablemente la acidez titulable. b) Defecto de elaboración y excreción de los iones  $\text{H}^+$ . Ello puede demostrarse mediante la prueba de acidificación prolongada. c) Exploración de la actividad de la anhidrasa carbónica que puede explicarnos el fallo en la secreción de hidrogeniones. d) Estudio de la suficiencia en aceptadores de  $\text{H}^+$  (fosfatos, amonio); este mecanismo podría intervenir en la explicación de la acidosis renal hiperclorémica del raquitismo avitaminósico.

Tenemos, por tanto, una forma de aparición del síndrome de acidosis renal hiperclorémica con lesiones fundamentalmente detectables desde el punto de vista bioquímico.

Otra forma de presentación en la clínica de esta A.R.H. es como una entidad patológica del tipo del raquitismo hipofosfatémico con nefrocalcinosis y litiasis. Aquí el descubrimiento de la A.R.H. es secundaria a la entidad clínica que nosotros apreciamos. Podría tratarse de nuestro caso, pero sin las complicaciones de los apósitos cálcicos renales.

Cuando existe un trastorno del crecimiento, ligado a este síndrome de A.R.H., nos encontramos con una serie de datos que nos permite catalogar la enfermedad. Aparte de la detención del crecimiento, hay: sed y poliuria con déficit en la función de concentración renal. Las pruebas de dilución y concentración efectuadas, así como el control de la diuresis, ha sido siempre normal. Además, coincidiendo con el fallo de la acidificación, hay una gran eliminación de bases que compensan la falta de excreción de  $\text{H}^+$ . Ello producirá una hipercalcia intensa. Por eso, estos raquitismos por A.R.H. se conocen con el nombre de hipercalcúricos. A veces, esta hipercalcia, al quererse detectar con la prueba cualitativa de Sulkowitz, pasa inadvertida debido a la gran dilución de las sales de  $\text{Ca}$  motivada por la poliuria. Es por esta razón que en principio no podemos dar crédito a este tipo de exploración. El mecanismo por el cual se produce hipercalcia no está bien aclarado; podrá deberse tanto a una acción directa de la acidosis sobre el esqueleto con mayor liberación de las sales de  $\text{Ca}$  y paso consiguiente al riñón y orina, o bien que los iones cálcicos sustituyan o tomen en parte el puesto de los iones amonio. Esta hipercalcia es mucho más intensa en la acidosis hiperclorémica idiopática que en la cistinosis o en el síndrome de Lowe. Dentro de las bases fijas se pierde gran cantidad

de K; hay hipercalcemia con hipokalia, pudiendo producirse incluso parálisis hipokaliémicas.

El defecto de concentración de las orinas puede ser un trastorno primitivo, ya que no regresa con la terapéutica; o ser secundario a la hipercalcemia e hipokalia; en estos dos últimos casos se corrige al administrar medicación alcalina y sales de K.

Al intentar aclarar nuestro caso nos encontramos con unos datos que creemos son suficientes para valorar el problema que se nos plantea. En primer lugar, cuando se estudió la niña por vez primera, llamó la atención la no existencia de un descenso de la reserva alcalina ni la existencia de una hipercloremia. No había poliuria ni disregulación en la dilución y concentración; tampoco había ni ha habido hipercalcemia. Todo esto rechaza el que pueda tratarse de un raquitismo por alteración del túbulo distal. Posteriormente, cuando la niña llevaba una temporada sometida a dosis masivas de vitamina D (había tomado 1'5 g. de vitamina D), después de unos días de interrumpir la medicación, se la sometió a una prueba prolongada con sobrecarga de cloruro amónico. En estas condiciones, la niña no reaccionó con ninguna intolerancia a esta sobrecarga ácida, pero en cambio tuvo un descenso notable de su reserva alcalina, más intensa que en un individuo normal, entrando en los lindes de lo patológico y coincidiendo con una falta parcial de respuesta del túbulo, tal como puede verse en la prueba efectuada. Con ello concluimos que la disregulación del equilibrio ácido-básico no se ha presentado siempre, y que es de grado ligero o inoperante, en relación a su mecanismo etiopatogénico en el desencadenamiento de las lesiones óseas. Podría objetarse que la falta de la hipercalcemia sería debida a un déficit global de este ión, cosa que no viene corroborada mediante la prueba de sobrecarga cálcica; pero, en cambio, lo que no puede explicarse si efectuase un mecanismo fundamental es la ausencia de hipokalia y del débito abundante de este catión. Por otra parte, falta comprobar si al someter a la pequeña a una restricción total de aporte en vitamina D podríamos ver una normalización total de la prueba de sobrecarga ácida. Es posible que sea una acidosis discreta y transitoria por exceso de vitamina D. No lo aseguramos, pero apuntamos esta posibilidad.

A pesar de estas consideraciones, y después del resultado obtenido, hemos iniciado como tratamiento coadyuvante de la vitamina D a dosis altas, pequeñas cantidades de bicarbonato.

Procesos diferentes, pero que tienen en común la hipercalcemia aislada sin ningún otro trastorno y son capaces de producir raquitismos vitamina D residentes. En nuestra paciente, esto puede descartarse totalmente.

Dentro de este capítulo de las A.R.H. quedan algunos aspectos que quedarán mejor englobados al comentar las tubulopatías complejas.

Las tubulopatías complejas, que forman un síndrome amplio, pueden producirnos un síndrome raquítico grave por dos mecanismos: a) Afectación del túbulo proximal con déficit en la reabsorción de los fosfatos, entre otras cosas. b) Afectación del túbulo distal con desencadenamiento de una acidosis renal hiperclorémica, tal como habíamos explicado en párrafos anteriores. c) Por ambos mecanismos a la vez.

Estas tubulopatías complejas pueden ser primitivas o idiopáticas, como es el síndrome de Debré-De Toni-Franconi o bien el síndrome de Lowe. En estos casos existe una diabetes fosfática, por déficit de reabsorción de los mismos en el sector proximal del túbulo, existe una hiperaminoaciduria y glucosuria, aparte de lesiones del túbulo distal. En nuestro caso había una disminución de la reabsorción de los fosfatos, pero la demostración de que no era debida a una lesión primitiva del túbulo viene dada por la respuesta a la prueba de sobrecarga endovenosa cálcica. Con esta técnica se normaliza totalmente la reabsorción de los fosfatos. Al mismo tiempo la cromatografía urinaria efectuada para la detección de la aminoaciduria no nos detecta un incremento en la eliminación de los mismos; sus cifras y variedad de los mismos cae de lleno de los patrones efectuados por nosotros y que han sido fruto de una publicación. No se ha podido detectar la existencia de cuerpos reductores en la orina, lo cual se ha efectuado numerosas veces. No existe, por tanto, esta tubulopatía proximal. A pesar de estas demostraciones, hemos investigado la posible existencia de una forma de tubulopatía compleja secundaria (como es la cistinosis) mediante el estudio con la lámpara de hendidura y la punción medular, siempre con resultado negativo.

Eliminados todos estos diagnósticos, nos queda considerar otra forma de raquitismo vitamino-resistente primitivo. Es el conocido como R.V.D. resistente hipofosfatémico familiar. Esta forma es muy posible que no presente una etiología única, que sea debido a diversas anomalías genéticas que pueden dar un cuadro similar. Decimos esto porque, aparte de conocerse formas de transmisión diferentes (dominantes autosómicas, dominantes ligadas al cromosoma X y casos esporádicos), aún en proceso de estudio, presentan sintomatología de muy diversa gravedad (hasta formas clínicamente asintomáticas), así como respuestas clínicas diferentes a la terapéutica.

En principio, MAC CUNE, DENT, HARRIS, FANCONI y GIRARDET lo habían catalogado como otra forma de raquitismo renal, y de ahí el nombre de diabetes fosfática renal familiar.

Su sintomatología se asemeja a la del raquitismo avitaminósico común. En las descripciones clásicas se daba como carácter distintivo su comienzo tardío. Hoy en día, al pensar el clínico más frecuentemente en esta afección, esta distinción ha perdido todo su valor. Llama la atención la intensidad del enanismo, una hipotonía muscular poco acentuada (hecho sobre el cual no todos están de acuerdo) y la ausencia sistemática de los accesos de tetania (recordemos que este apartado es también típico de las formas de raquitismo común con gran hiperplasia paratiroidea). Presencia de anomalías asociadas, tales como configuración especial de la hendidura palpebral, craneostenosis, alopecia, albinismo, configuración anómala de los dientes.

El retraso estato-ponderal es un dato típico de todas las publicaciones. La intensidad de las lesiones óseas varía desde formas leves a otras extremadamente graves. Las nudosidades epifisarias, como las que presenta nuestra enferma, se describen en todas las edades, así como las incurvaciones de las extremidades inferiores. En cambio, en las superiores no suele haber deformaciones. El genu valgo o varo y la coxa vara o valga aparecen una vez se ha iniciado la deambulación.

En los signos radiológicos se aprecia: en las epífisis, gran transparencia, de bordes muchas veces imprecisos e irregulares. Las metáfisis están ensanchadas y la línea que bordea la metáfisis es irregular. Las diáfisis, incurvadas. En edades tardías, los signos predominan sobre las diáfisis, con deformidades de las mismas y anomalías de su trama ósea. En la zona metafiso-epifisaria se ve una irregularidad de las líneas diaepifisarias.

El síndrome biológico se caracteriza por cifras bajas o normales de calcio. En el primero de los casos la alteración ósea es más importante (tal es nuestro caso). La hipofosfatemia es casi constante e incluso para algunos autores, de naturaleza obligada. En la mayoría de los casos está por debajo de 3 mg. por ciento. Las fosfatasas alcalinas están elevadas, con valores que oscilan entre las 17 y 60 u. Bodansky.

La calciuria siempre está descendida, con cifras medias de 0'9 mg./kg./24 h. La tasa de reabsorción de los fosfatos siempre se ha encontrado descendida (entre 53-92 por ciento). Los balances del calcio y fósforo detectan, en los casos estudiados, una disminución de la absorción del Ca por el aparato digestivo, mientras que la reabsorción digestiva del fósforo es normal o incluso aumentada.

Con las pruebas de perfusión cálcica corta, ROYER ha encontrado la falta de respuesta en algunos de sus casos, en contraposición con los demás. Estos mismos enfermos sujetos a la prueba larga (que es la efectuada en nuestro caso) responden con una normalización de la reabsorción de los fosfatos. ROYER, basándose en esta prueba, intenta diferenciar dos formas clínicas. Esta prueba parece demostrar que en

el mecanismo etiopatogénico de la enfermedad la disminución de la reabsorción de los fosfatos no es una tubulopatía primitiva (en el sentido de la diabetes fosfática), sino una secuencia del hiperparatiroidismo secundario desencadenado por la falta de absorción del Ca.

Es de señalar que puede haber anomalías tubulares asociadas. Si excluimos todos los casos de raquitismo vitamino-resistentes secundarios a una acidosis renal hiperclorémica e hipercalcúrica, se encuentran algunos casos descritos de acidosis ligeras y transitorias con cloremia normal o ligeramente aumentada. En otras ocasiones se ha señalado la presencia de una glucosuria transitoria. Puede hallarse una ligera hiperaminoaciduria similar a la del raquitismo carencial.

Desde el punto de vista terapéutico, lo esencial es la administración de dosis altas y continuadas de vitamina D, evitando caer en la producción de fenómenos tóxicos. Para evitar la sobredosificación es necesario controlar la calciuria procurando no sobrepase una cifra superior a los 5 mg./kg./día. La calcemia no debe pasar de los 11 mg.

Las dosis altas de vitamina D necesarias para la curación oscilan ampliamente, y no siempre se obtienen resultados definitivos. Pueden variar entre 5 a 400 millones de unidades (en el caso que nos ocupa lleva tomados 60 millones de unidades, y la curación aún no se ha producido). Las dosis de mantenimiento, una vez se ha conseguido una notable mejoría, varían entre 30.000 y 500.000 unidades diarias. No existe siempre correspondencia entre la intensidad de las dosis necesarias y la gravedad del cuadro clínico-biológico-radiológico. Todos están de acuerdo en que el tratamiento debe prolongarse hasta el fin del crecimiento.

Como podemos ver, tanto el cuadro clínico (incluso con la asociación de la alopecia), radiológico como biológico, y las exploraciones funcionales efectuadas, encajan totalmente en este grupo de raquitismos. Queremos, sin embargo, llamar la atención sobre una faceta interesante, pero sobre la cual no tenemos datos suficientes de juicio. Si se considera que el hallazgo de cifras bajas de fosfatemias en uno de los progenitores justifica el considerarlo como portador de la tara, nos encontramos que en nuestra enfermita ambos progenitores están afectados. Asimismo, sus tallas caen dentro de los límites inferiores de la curva Gaussiana.

Desde el punto de vista del mecanismo genético de transmisión, se han hallado diversas formas. La primera interpretación, basada en estudios de varias familias de pocos miembros cada una de ellas, y utilizando como medio de detección de la anomalía solamente los métodos clínicos, daban la impresión de tratarse de una herencia dominante autosómica. En estudios efectuados por WINTERS y colaboradores, utilizando cinco familias distintas y computando un total de

720 personas (con 91 de ellas con lesiones óseas evidentes o hipofosfatémicas), se vio que algunos elementos, generalmente hembras, tenían niveles bajos de fósforo inorgánico, sin lesiones radiológicas. En cada caso estas personas estaban relacionadas como hijos, padres o hermanos de otras con las lesiones óseas manifiestas. Por tanto, la presencia de hipofosfatemia se consideró como un índice sensible del *rasgo «trait»* de las lesiones óseas. Análisis completos de los *pedigree* demostraron que este *«trait»* no era soportado por un autosoma, sino sobre el cromosoma X. El *test* demostrativo procedía del análisis de la distribución de los individuos afectados provenientes de un varón afectado. En este caso todos sus descendientes varones serán normales y las hembras con el cuadro patológico.

En esta forma de transmisión ligada al sexo, la lesión ósea era más intensa en los varones hipofosfatémicos que en las hembras con la misma característica (heterozigotas, en contraposición a los varones, que serían homozigotos). Es posible que en las hembras el alelo normal que acompaña al patológico impida la totalidad de la expresión patológica de una manera no explicada.

La posibilidad de la hembra homozigota sería la que daría la explicación de este problema. No nos atrevemos a pensar en esta posibilidad de nuestra paciente, aunque no hay ningún motivo que impida pensar de esta manera: Ambos padres hipofosfatémicos, hija con alteraciones graves, hijo sano. Este *pedigree* (insuficiente en su prole) no está en contradicción con esta manera de pensar, pero sería necesario efectuar determinaciones de la fosfatemia en adultos normales con la metodología empleada, en un grado elevado, de una manera similar a GREEBERG y colaboradores.

Esta herencia dominante ligada al sexo no es el único modo de transmisión. El mecanismo autosómico dominante se ha demostrado al conocerse la transmisión de padre a hijo (ambos de sexo masculino); existen descritos varios casos esporádicos que podrían ser por herencia recesiva y dar lugar a enfermedad solamente en los homozigotos, o bien deberse a nuevas mutaciones, fenocopias o que la enfermedad fuese adquirida.

#### BIBLIOGRAFIA

- CLARK, L. C. y M. L. THOMPSON: Anal. Chem., 21 1218, 1949.  
DENT, C. E., J. HARRIS y J. T. BONE: Surg. 38A, 1323, 1956.  
FANCONI, G. y P. GIRARDET: Helv. Ped. Acta. 7, 14, 1952.  
FISKE y SUBBAROW: J. Biol. Chem. 66, 375, 1925.  
FRASER, D. D. y R. SALDER: Ped. Clin. of North Amer., 417, 1958.  
GENER, J y J. PRATS: Arch. de Ped., XIII, 329, 1962.

- GENTIL, C., J. PAUPE, G. SCHEPENS, I. ANTENER, J. COLIN, P. SATGE, P. CANLORBE y M. LELONG: Annales de Pediatrie, 39, anne, npum. 23/5, 1963.
- HARRISON. H. E.: Pediatrics, 30, 1963.
- LAMY, M., P. ROYER, I. FREZAL y H. LESTRADET: Arch. Franc. de Pediat., 15, 1, 1958.
- PRADER, A., R. ILLIG y E. HEIERLI: Helv. Ped. Acta, 196, 166, 1961.
- PRATS, J., J. GENER y A. CASABLANCAS: Arch. de Ped. XI, 433, 1961.
- ROYER, P.: Helv. Act. Pediat., 16, 320, 1961.
- ROYER, P., H. LESTRADET, A. FREDERIH y A. M. DARTOIS: Arch. Franc. Pediat., 18, 41, 1961.
- WINTERS, R. W. y J. B. GRAHAM: Pediatrics, 25, 932, 1960.
- WINTERS, R. W., W. VERNON, MAC FALLS y J. B. GRAHAM: Pediatrics, 25, 959, 1960.