

J.A. Moreno Molina, J.P. López Siguero,
A. Bueno Fernández¹, M.J. Martínez-Aedo
Ollero, A. Martínez Valverde

An Esp Pediatr 1996;45:193-195.

Introducción

El raquitismo hipofosfatémico familiar (RHF) agrupa a una serie de enfermedades óseas hereditarias (con diferentes patrones de herencia) que se expresan clínicamente por un grado variable de deformidades óseas y talla baja, con alteraciones radiológicas y/o histológicas de raquitismo en la infancia y osteomalacia en la edad adulta en los pacientes no tratados⁽¹⁾.

Desde el punto de vista fisiopatológico el RHF se caracteriza por un defecto tubular aislado en la reabsorción de fosfato y una absorción intestinal disminuida de éste⁽²⁾. Existen datos también sobre un trastorno en la hidroxilación renal de la vitamina D que provoca concentraciones séricas de 1,25(OH)₂D₃ inadecuadamente bajas en relación con la hipofosfatemia que presentan estos pacientes⁽³⁾. Esta enfermedad presenta un patrón bioquímico caracterizado por hipofosfatemia, hiperfosfatemia, normocalcemia y aumento de fosfatasa alcalina.

El tratamiento con suplementos orales de fosfato induce un descenso en el calcio sérico estimulando la secreción de PTH. El hiperparatiroidismo secundario (reversible) ha sido descrito en niños y adultos con este tratamiento^(4,5). Aunque el riesgo de hiperparatiroidismo secundario durante el tratamiento del RHF es apreciable, son muy escasas las publicaciones sobre la presencia de hiperparatiroidismo terciario (autónomo) en niños con este trastorno⁽⁶⁻⁸⁾.

El tratamiento recomendado consiste en la administración de suplementos orales de fosfato (50-100 mg/kg/día de P elemento) junto con derivados 1-alfa hidroxilados de la vitamina D₃, como el calcitriol 1,25(OH)₂D₃ (20-60 ng/kg/día)⁽⁹⁾, dada la existencia de un déficit en la hidroxilación renal de la vitamina D en estos pacientes y puesto que se conoce que la administración conjunta de metabolitos de la vitamina D disminuye la secreción de PTH inducida por el tratamiento con fosfato, bien por un aumento de la calcemia⁽⁴⁾ o bien por un efecto inhibidor de la función paratiroidea⁽¹⁰⁾.

Presentamos el caso de una paciente con RHF tratada con calcitriol y fosfato oral que durante su evolución desarrolló un hiperparatiroidismo terciario.

Hiperparatiroidismo terciario durante el tratamiento del raquitismo hipofosfatémico familiar

Caso clínico

Niña remitida a la edad de 14 meses a nuestro hospital por presentar desde unos meses antes incurvación de extremidades inferiores y ensanchamiento de ambas muñecas. No existen datos de interés entre los antecedentes personales de la paciente y en sus antecedentes familiares destaca la presencia de dos tías paternas con talla baja y deformidades óseas de causa no filiada. En la exploración física inicial presentaba peso de 10,4 kg (P₅₀) y una longitud de 74 cm (P₂₅). Como únicos datos positivos existía incurvación de extremidades inferiores con genu varo marcado y rodetes epifisarios en ambas muñecas. En el estudio bioquímico inicial presentaba: Hemoglobina: 12,1 g/dl; leucocitos: 9.200/mm³; calcio sérico: 9,3 mg/dl; fósforo sérico: 2,5 mg/dl; fosfatasa alcalina sérica: 1.139 U/l; creatinina sérica: 0,8 mg/dl; aclaramiento de creatinina: 114 ml/mto/1,73 m²; fosfatemia: 56 mg/kg/día; RTP: 67% (normal > 80%); TmPO₄/GFR: 1 mg/dl (normal: 4,5-7 mg/dl); sedimento urinario: normal. El estudio radiológico mostró un ensanchamiento metafisario, deflexión de las líneas metafisarias y un aumento del espacio metafiso-epifisario, con predominio a nivel de las rodillas. Se realizó un estudio familiar que confirmó la sospecha diagnóstica de RHF: dos tías paternas con talla baja, deformidades óseas y alteraciones radiológicas compatibles con el cuadro clínico sospechado, que presentaban cifras de fósforo sérico de 2 y 2,1 mg/dl, con calcemia normal, TmPO₄/GFR de 1,7 y 2 mg/dl, respectivamente, y RTP < 80% en ambos casos. La talla del padre era de 162 cm (P₃), no mostrando deformidades óseas. Los valores séricos de calcio y fósforo fueron de 9,5 y 2,3 mg/dl, respectivamente, con RTP de 71%. No fue posible estudiar a los abuelos paternos. No existen otros familiares de segundo grado en la familia paterna. Todos los estudios practicados en la rama familiar materna se encontraron dentro de la normalidad.

Se inició tratamiento con suplementos orales de fosfato (solución de Joule) repartidos en 5 ó 6 tomas a lo largo del día y calcitriol en una única dosis diaria en julio de 1986. La dosis media administrada a lo largo de la evolución fue para el fósforo de 71,5 ± 24 mg/kg/día (0-115) y para el calcitriol de 17 ± 15,4 ng/kg/día (0-53,5). Aunque la periodicidad de los controles varió según los diferentes momentos de la evolución de la paciente, como norma general se practicaron cada 2 meses determinaciones de calcio y fósforo séricos, fosfatasa alcalina y excreción urinaria de calcio; cada 5-8 meses controles de PTHi de forma

Sección de Endocrinología Pediátrica. ¹Sección de Nefrología Pediátrica.

Servicio de Pediatría. Hospital Materno-Infantil. Málaga.

Correspondencia: José Antonio Moreno Molina.

Avda. Pío Baroja 4, 8º B. 29017 Málaga.

Recibido: Junio 1995

Aceptado: Octubre 1995

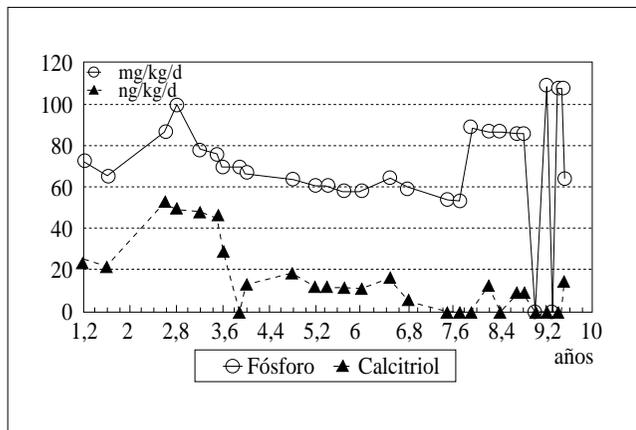


Figura 1. Dosis de fósforo y calcitriol administrada durante la evolución de la paciente.

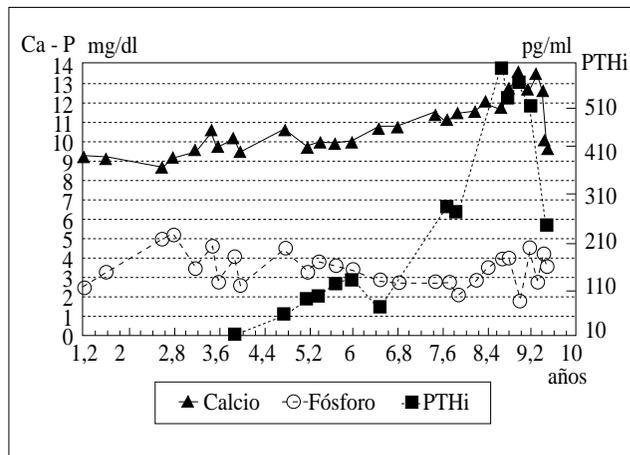


Figura 2. Evolución de los niveles séricos de calcio, fósforo y PTHi.

pautada tras los dos primeros años de evolución, y se realizó un control ecográfico renal cada 10-12 meses.

En la figura 1 puede apreciarse la evolución de la dosis administrada tanto de fósforo como de calcitriol, y en la figura 2, las cifras séricas de calcio, fósforo y PTHi.

Tras dos años y medio de tratamiento, a partir de diciembre de 1988, la dosis de calcitriol fue disminuida progresivamente y ocasionalmente suspendida debido a la aparición de hipercalcemia en repetidos controles con valores de calciuria entre 6 y 12 mg/kg/día, manteniéndose el tratamiento con fósforo, como se aprecia en la figura 1. En mayo de 1989, a la edad de 4 años, se detecta la existencia de nefrocalcinosis, que ha presentado muy escasa progresión a lo largo de toda la evolución y sin repercusión sobre la función renal de la paciente. A la edad de 5,2 años aparecen cifras elevadas de PTHi (89 pg/ml) que, sin embargo, coinciden con cifras normales de calcio sérico (9,5 mg/dl). A la edad de 7 años y medio, junto con la elevación de PTHi (280 pg/ml) aparece hipercalcemia (11,4 mg/dl) que no disminuye tras aumento en la dosis de calcitriol, sospechándose entonces la presencia de un hiperparatiroidismo terciario. El estudio ecográfico demostró la existencia de un nódulo de 0,9 x 0,7 cm, de localización posteroinferior al lóbulo tiroideo derecho, hipoecogénico y de contornos bien definidos, compatible con adenoma paratiroideo. Se realizó una gammagrafía por sustracción con talio-tecnecio, que no resultó concluyente. Fue intervenida en agosto de 1994. El estudio de anatomía patológica demostró un adenoma paratiroideo inferior derecho y una glándula paratiroidea superior izquierda hiperplásica. La evolución postoperatoria fue favorable sin presencia de hipocalcemia, con cifras de calcio sérico de 9,5 y una rápida disminución de las cifras de PTHi. En el control practicado en septiembre de 1994 se presentan unas cifras plasmáticas de PTHi de 96 pg/ml.

Comentarios

Existen muy pocas publicaciones sobre el desarrollo de hiperparatiroidismo terciario en niños con RHF. Firth y cols.⁽⁶⁾

en 1985 publicaron un caso y pudieron recoger siete casos más previamente publicados. En una revisión de la literatura, nosotros sólo hemos encontrado otros siete casos más publicados^(7,8,11,12).

La administración de fosfato produce un descenso del calcio sérico, actuando de esta manera como estímulo para la secreción de PTH⁽⁴⁾. Las dosis elevadas de fosfato parecen contribuir al desarrollo del hiperparatiroidismo de dos maneras. Por un lado, inducen un descenso en el calcio sérico en presencia de niveles altos de PTH, retrasando el reconocimiento del hiperparatiroidismo. Por otro lado, incluso en presencia de hiperplasia paratiroidea, el fosfato oral supone un estímulo para las glándulas paratiroideas, provocando un mayor grado de hiperplasia⁽⁷⁾. Además, es conocido el hecho de que aunque la administración conjunta de metabolitos 1-alfa hidroxilados de la vitamina D₃ puede retrasar o prevenir en muchos casos el desarrollo de la hiperplasia paratiroidea por su efecto inhibitor de la secreción de PTH⁽¹³⁾, sin embargo, éstos no evitan siempre el desarrollo del hiperparatiroidismo terciario⁽⁶⁾.

En principio, en nuestra paciente parece difícil atribuir la presencia del hiperparatiroidismo a la administración de altas dosis de fosfato, ya que la dosis media administrada (71,5 ± 24 mg/kg/día) se encuentra dentro del rango actualmente recomendado. De hecho, algunos autores afirman que esta complicación puede ocurrir incluso con dosis moderadas de fosfato⁽¹¹⁾, y en algunos casos de RHF se ha podido constatar la presencia de cifras elevadas de PTHi incluso antes del inicio del tratamiento^(11,14). Así, Knudtzon y cols.⁽¹⁵⁾ sugieren que el hiperparatiroidismo autónomo debería ser incluido como parte del cuadro clínico del raquitismo hipofosfatémico familiar.

En nuestro caso la presencia del hiperparatiroidismo está probablemente en relación con una dosis relativamente baja de calcitriol (17 ± 15,4 ng/kg/día). Sin embargo, esto estuvo motivado por la presencia de episodios de hipercalcemia que aparecieron tras dos años y medio de tratamiento. Además hay que tener presente que cuando se suprime la administración de cal-

calcitriol en estos pacientes, es necesario suspender también la dosis de fosfato; hecho éste que no siempre fue tenido en cuenta en nuestra paciente, como puede apreciarse en la figura 1. La nefrocalcinosis es frecuente en pacientes con RHF tratados, alcanzando hasta un 79% en algunas series⁽¹⁶⁾, y que no ha podido ser relacionado con la duración o la dosis de calcitriol administrada ni con el grado o la frecuencia de hipercalcemia⁽¹⁶⁾; mientras que varios estudios han podido demostrar su relación con la dosis de fosfato administrada^(16,17). En nuestra paciente la progresión de la nefrocalcinosis ha sido muy escasa sin provocar deterioro de la función renal.

Es preciso destacar la dificultad de manejo de estos pacientes para conseguir un equilibrio satisfactorio entre la administración de fosfato oral y de calcitriol; evitando la aparición de los efectos secundarios de cada uno de ellos. Por esto se puede comprender la necesidad de una estrecha monitorización de los valores de PTHi, fósforo y calcio plasmáticos junto con la calciuria.

La reversibilidad del hiperparatiroidismo secundario en el RHF ha sido ampliamente constatada tras el inicio del tratamiento con calcitriol. Por ello se recomienda que ante un aumento en las cifras de PTHi se disminuya la dosis de suplementos orales de fosfato, manteniendo o mejor aumentando la de calcitriol. Con esto, en la mayoría de las situaciones, salvo que se trate de un hiperparatiroidismo terciario, se conseguirá una normalización de los valores de PTHi.

Carpenter y cols.⁽¹¹⁾ han demostrado que en estos pacientes existe durante las fases precoces un predominio nocturno en la elevación de PTH; y que ésta, aunque es detectable mediante la determinación de PTHi, ocurre fundamentalmente a expensas de fragmentos de molécula media (PTHc).

El caso que presentamos nos muestra nuevamente que el hiperparatiroidismo terciario es una complicación posible del tratamiento con suplementos orales de fosfato del RHF. Aunque el tratamiento conjunto con metabolitos 1-alfa hidroxilados de la vitamina D₃ no evita su aparición, puede retrasar o prevenir en muchos casos el desarrollo de hiperplasia paratiroidea. Se recomienda tratar a estos pacientes con suplementos orales de fosfato a una dosis de 50-100 mg/kg/día de P elemento, repartido en 5 ó 6 tomas a lo largo de todo el día, junto con calcitriol a una dosis de 20-60 ng/kg/día en una o dos dosis diarias. Es imprescindible realizar una monitorización periódica de estos pacientes, determinando cada 1-2 meses los niveles séricos de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina, además de la excreción urinaria de calcio. La función paratiroidea debe estudiarse determinando cada 4-6 meses los niveles de PTH puesto que el tratamiento con fósforo oral puede enmascarar la presencia de hiperparatiroidismo al disminuir los niveles de calcio sérico. Estos controles realizados de forma periódica nos permitirán los ajustes necesarios en el tratamiento, teniendo siempre en cuenta que cuando suprimamos la administración de calcitriol es necesario suspender también la dosis de fosfato. La detección del hiperparatiroidismo en fases precoces puede permitir un tratamiento (con calcitriol y reducción de la dosis de fosfato) antes de que la actividad paratiroidea llegue a ser autónoma. Posiblemente la monitorización nocturna de la ac-

tividad paratiroidea (PTHi o PTHc) sea un método sensible para la detección precoz de este trastorno. Debe realizarse también un estudio ecográfico renal anualmente como método sensible para la detección de nefrocalcinosis.

Bibliografía

- 1 Harrison HE, Harrison HC, Lifshitz F, Johnson AD. Growth disturbance in hereditary hypophosphatemia. *Am J Dis Child* 1966;**112**:290-297.
- 2 Short EM, Binder HJ, Rosenberg LE. Familial hypophosphatemic rickets: Defective transport of inorganic phosphate by intestinal mucosa. *Science* 1973;**179**:700-704.
- 3 Chesney RW, Mazess RB, Rose P, Hamstra AJ, DeLuca HF. Supranormal 25-hydroxyvitamin D and subnormal 1,25-dihydroxyvitamin D. Their role in X-linked hypophosphatemic rickets. *Am J Dis Child* 1980;**134**:140-143.
- 4 Arnaud C, Glorieux F, Scriver C. Serum parathyroid hormone in X-linked hypophosphatemia. *Science* 1971;**173**:845-847.
- 5 Reitz RE, Weinstein RL. Parathyroid hormone secretion in familial vitamin-D-resistant rickets. *N Engl J Med* 1973;**289**:941-945.
- 6 Firth RG, Grant CS, Riggs BL. Development of hypercalcemic hyperparathyroidism after long-term phosphate supplementation in hypophosphatemic osteomalacia. Report of two cases. *An J Med* 1985;**78**:669-673.
- 7 Rivkees SA, El-Hajj-Fuleihan G, Brown EM, Crawford JD. Tertiary hyperparathyroidism during high phosphate therapy of familial hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;**75**:1514-1518.
- 8 Chan JCM, Young RB, Alon U, Mamunes P. Hypercalcemia in children with disorders of calcium and phosphate metabolism during long-term treatment with 1,25-dihydroxyvitamin-D₃. *Pediatrics* 1983;**72**:225-233.
- 9 Peña A. Raquitismo hipofosfatémico familiar. *Rev Esp Pediatr* 1993;**49**:41-46.
- 10 Slatopolsky E, Weerts C, Thielan J, Horst R, Harter H, Martin KJ. Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25-dihydroxycholecalciferol in uremic patients. *J Clin Invest* 1984;**74**:2136-2143.
- 11 Carpenter TO, Mitnick MA, Ellison A, Smith C, Insogna KL. Nocturnal hyperparathyroidism: A frequent feature of X-linked hypophosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;**78**:1378-1383.
- 12 Alon U, Chan JCM. Effects of parathyroid hormone and 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on tubular handling of phosphate in hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;**58**:671-675.
- 13 Bettinelli A, Bianchi ML, Mazzucchi E, Gandolini G, Appiani AC. Acute effects of calcitriol and phosphate salts on mineral metabolism in children with hypophosphatemic rickets. *J Pediatr* 1991;**118**:372-376.
- 14 Rasmussen H, Pechet M, Anast C, Mazur A, Gertner J, Broadus AE. Long-term treatment of familial hypophosphatemic rickets with oral phosphate and 1-alfa-hydroxyvitamin D₃. *J Pediatr* 1981;**99**:16-25.
- 15 Knudtson J, Haise J, Monn E, Nesland A, Nordal KP, Paus P, Seip M, Sund S, Sodal G. Autonomous hyperparathyroidism in X-linked hypophosphatemia. *Clin Endocrinol* 1995;**42**:199-203.
- 16 Verge CF, Lam A, Simpson JM, Cowell CT, Howard NJ, Silink M. Effects of therapy in X-linked hypophosphatemic rickets. *N Engl J Med* 1991;**325**:1843-1848.
- 17 Reusz GS, Hoyer PF, Lucas M, Krohn HP, Ehrich JHH, Brodehl J. X-linked hypophosphatemia: treatment, height gain, and nephrocalcinosis. *Arch Dis Child* 1990;**65**:1125-1128.