

Raquitismo hipofosfatémico

Atilano Carcavilla
Complejo Hospitalario de Toledo

Motivo de consulta

- Niña de 4 años y 5 meses
- Remitida a Endocrino desde Traumatología por genu varo que no responde a tratamiento ortopédico y anomalías analíticas.

Antecedentes personales

PEDIATRA DE ZONA

1 año + 6 meses

Tibias varas

Caídas frecuentes



TRAUMATOLOGÍA

2 años + 2 meses

Tibias varas con componente de torsión tibial

Pie plano

GENU VARO



¿Patológico?

Talla < P 3

Asimetría significativa

Ángulo fémur-tibia > 190°

Persistencia > 18 meses



Rx extremidades inferiores

Radiografía miembros inferiores



Diagnostico diferencial genu varo

- **Tibia vara idiopática o enfermedad de Blount**
- **Lesión fisaria**
 - Traumatismo
 - Infección
 - Tumor
- **Angulación posterolateral congénita**
- **Pseudoartrosis congénita de la tibia**
- **Metabólicas**
 - Raquitismo
 - Hipofosfatasa
- **Displasia esquelética**
 - Displasia metafisaria
 - Acondroplasia
 - Endocondromatosis
 - Osteogénesis imperfecta

Antecedentes personales

ORTOPEDIA

2 años + 4 meses

Inicia tratamiento ortopédico



4 años + 2 meses

FRACASO



Analítica

Fósforo: **3** mg/mL (4,5-6,5 mg/dL)

25H-VitD: **16,4** ng/mL (20-100 ng/mL)

Fosfatasa alcalina: **361** U/L (100-300 U/L)

Calcio y 1,25-H₂-VitD: normales



ENDOCRINO

Antecedentes familiares

- **Padre**

- Edad: 40 años
- Talla: 174,8 cm
- Perímetro cefálico: 58,5 cm (p90)
- Sano

- **Hermana**

- 7 años
- Sana

- **Madre**

- Edad: 35 años
- Talla: 164,6 cm
- Perímetro cefálico: 57 cm (p97)
- GAV: 2-0-2
- Menarquia: 13 años
- Hipotiroidismo autoinmune en tratamiento sustitutivo

Antecedentes personales

- **Embarazo:** diabetes gestacional
- **Parto:** a término.
 - PRN: 4090 gr (p90). LRN: 53 cm (p97)
- No enfermedades previas de interés

Exploración física

- Niña de 4 años y 5 meses
 - No aspecto dismórfico. Genu varo
 - Somatometría
 - Talla: 97,8 cm (p3). Talla diana: 163,2 cm (p50-75)
 - Peso 17,6 kg (p25)
 - Perímetro cefálico: 53,5 cm (>p97)
 - Resto, normal

1. **GENU VARO**

- Inicio con la deambulaci3n. Persiste > 18 meses
- No respuesta a tratamiento ortop3dico

2. **TALLA BAJA**

- Talla diana en p 50-75.
- No historia familiar de retraso constitucional

3. **MACROCEFALIA**

- Familiar vs en relaci3n al proceso actual

4. **HIPOFOSFATEMIA**

Diagnostico diferencial genu varo

- **Tibia vara idiopática o enfermedad de Blount**
- **Lesión fisaria**
 - Traumatismo
 - Infección
 - Tumor
- **Angulación posterolateral congénita**
- **Pseudoartrosis congénita de la tibia**
- **Metabólicas**
 - Raquitismo
 - Hipofosfatasa
- **Displasia esquelética**
 - Displasia metafisaria
 - Acondroplasia
 - Endocondromatosis
 - Osteogénesis imperfecta

Anomalías
analíticas



Raquitismo

- **Calciopénico**

- Déficit nutricional de vitamina D
- Defectos absorción vitamina D
 - Enfermedades gastrointestinales
 - Insuficiencia hepática crónica
 - Enfermedad ósea inducida por anticolesterolizantes
- Déficit nutricional de calcio

Disminución P
con Ca normal

- **Hipofosfatémicos**

- **Anomalías primarias del metabolismo de la vitamina D**

- Tipo I: déficit de 1- α -hidroxilasa
- Tipo II: resistencia hereditaria al 1,25(OH)₂D

- **Mixtos**

- Tubulopatías: Fanconi, acidosis renales
- Insuficiencia renal crónica: osteodistrofia renal

- Estudio hipofosfatemia:
 - Analítica sangre
 - Orina de 24 horas
- Serie ósea
- Edad ósea

Analítica sangre

Edad	P (4,5-6,5 mg/dl)	Ca (8,5- 10,5 mg/dl)	Mg (1,6-2,6 mg/dl)	FA (100- 300 mU/ml)	25H-VitD (20-100 ng/ml)	1,25H ₂ VitD (18-78 pg/ml)	PTH (10-65 pg/ml)
4a+ 1m	3	9,6		361	16,4	61,1	
4a+6m	3,6	10,1		401	31	56,3	
4a+8m	3,7	9,9		470			46,3
4a+9m	3,1	9,6	2,42	445			49,3

Analítica sangre

- Hemograma: normal
- Glucosa, urea, creatinina, proteínas totales, albúmina, sodio, potasio, transaminasas, hormonas tiroideas, inmunoglobulinas, IGF-I, IGBP3, IgA anti endomisio: normales

Orina de 24 horas

- Fosfaturia
- Índice de reabsorción de fosfatos

$$\left[1 - \frac{P_{\text{orina}} \times Cr_{\text{sangre}}}{P_{\text{sangre}} \times Cr_{\text{orina}}} \right] \times 100$$

- TmP/filtrado glomerular
Concentración plasmática de fósforo a la que se produce el mayor transporte tubular del mismo en relación con la tasa de filtrado glomerular
- Calciuria

Orina de 24 horas

Edad	P orina (12-20 mg/kg/día)	Índice reabsorción fosfatos (90%)	TmP/filtrado glomerular (4-5,9 mg/dl)	Ca orina (<4 mg/kg/día)
4a+8m	18,3	87%	3,4	1,6
4a+9m	25,5	86,7%	2,85	2,25

- Función renal normal
- No glucosuria, no proteinuria, no calciuria
- No acidosis metabólica

Estudio radiológico

- Edad ósea:
3-3,5 años
- Edad cronológica:
4 años + 7 meses



- **Serie ósea**
 - Ensanchamiento metáfisis huesos largos
 - Incurbación huesos largos de predominio en extremidades inferiores
 - Deformidad en varo de extremidades inferiores
 - Signos de radiotransparencia

Serie ósea



Serie ósea



Resultados

- **Hipofosfatemia leve mantenida**
- **Aumento leve de fosfatasa alcalina**
- **1,25-(OH)₂ D₃ inapropiadamente normal para la hipofosfatemia presente**
- **Índice de reabsorción de fosfatos anormalmente bajo para los niveles bajos de fósforo en sangre**
- **↓ TmP/filtrado glomerular**
- **Afectación ósea con deformidades**
- **Talla baja**

Diagnóstico de presunción

- **Raquitismo hipofosfatémico**

Autosómico dominante vs ligado a cromosoma X de aparición esporádica

- Estudio familiar
- Gen PHEX y FGF23
- Respuesta al tratamiento

- **A descartar:**

- **Osteomalacia oncogénica**

- Gammagrafía ósea: normal.

Densitometria: mediante técnica de absorciometría fotónica dual (DEXA) en columna lumbar (L2-L4) en proyección AP: DMO 0.5655 gr/cm² (normal).

- Estudio del gen PHEX, en Xp22.12:

Mutación c.2239C>T (p.Arg747X) en heterocigosis.

Tratamiento

- **En tratamiento con fósforo y vitamina D desde hace 18 meses, sin cambios en percentil de talla ni aspecto de las EEl.**

Diagnóstico diferencial hipofosfatemia

- **DEFECTO TRANSPORTE TRANSCELULAR**

- Infusión de glucosa
- Insulina
- Nutrición parenteral total
- Alcalosis respiratoria
- Trasplante de médula ósea

- **DISMINUCIÓN DE LA INGESTA**

- Nutricional
- Prematuridad
- Fórmulas bajas en fósforo
- Antiácidos

- **MISCELÁNEA**

- Deficiencia vit D
- Raquitismo dependiente de vit D
- Alcoholismo
- Sepsis
- Diálisis

- **PÉRDIDAS RENALES**

- **Disfunción tubular proximal**

- Síndrome de Fanconi
- Enfermedad de Dent

- **Defecto aislado reabsorción tubular de fosfato**

- Raquitismo hipofosfatémico
- Osteomalacia inducida por tumor

- **Otros**

- Hiperparatioidismo
- Infusión de líquidos intravenosos
- Acidosis metabólica
- Diuréticos
- Glicosuria
- Glucocorticoides
- Trasplante renal

Diagnóstico diferencial hipofosfatemia

- **DEFECTO TRANSPORTE TRANSCELULAR**

- Infusión de glucosa
- Insulina
- Nutrición parenteral total
- Alcalosis respiratoria
- Trasplante de médula ósea

- **DISMINUCIÓN DE LA INGESTA**

- Nutricional
- Prematuridad
- Fórmulas bajas en fósforo
- Antiácidos

- **MISCELÁNEA**

- Deficiencia de vit D
- Raquitismo dependiente de vit D
- Alcoholismo
- Sepsis
- Diálisis

- **PÉRDIDAS RENALES**

- **Disfunción tubular proximal**

- Síndrome de Fanconi
- Enfermedad de Dent

- **Defecto aislado reabsorción tubular de fosfato**

- Raquitismo hipofosfatémico
- Osteomalacia inducida por tumor

- **Otros**

- Hiperparatioidismo
- Infusión de líquidos intravenosos
- Acidosis metabólica
- Diuréticos
- Glicosuria
- Glucocorticoides
- Trasplante renal

Función glomerular normal. No glucosuria, no hipercalciuria, no acidosis metabólica. PTH y vit D normales

Diagnóstico diferencial hipofosfatemia

- **DEFECTO TRANSPORTE TRANSCELULAR**

- Infusión de glucosa
- Insulina
- Nutrición parenteral total
- Alcalosis respiratoria
- Trasplante de médula ósea

- **DISMINUCIÓN DE LA INGESTA**

- Nutricional
- Prematuridad
- Fórmulas bajas en fósforo
- Antiácidos

- **MISCELÁNEA**

- Deficiencia de vit D
- Raquitismo dependiente de vit D
- Alcoholismo
- Sepsis
- Diálisis

- **PÉRDIDAS RENALES**

- **Disfunción tubular proximal**

- Síndrome de Fanconi
- Enfermedad de Dent

- **Defecto aislado reabsorción tubular de fosfato**

- Raquitismo hipofosfatémico
- Osteomalacia inducida por tumor

- **Otros**

- Hiperparatioidismo
- Infusión de líquidos intravenosos
- Acidosis metabólica
- Diuréticos
- Glicosuria
- Glucocorticoides
- Trasplante renal

Función glomerular normal. No glucosuria, no hipercalciuria, no acidosis metabólica. PTH y vit D normales

Síndromes hiperfosfáticos

Raquitismo hipofosfático ligado a X

Raquitismo hipofosfático autosómico dominante

Raquitismo hipofosfático hereditario con hipercalciuria

Osteomalacia hipofosfática oncológica



**RIÑÓN INTRINSECAMENTE NORMAL
FACTOR HUMORAL RESPONSABLE**



FOSFATONINA(S)

Inhíbe la transcripción de proteínas transportadoras sodio-dependientes del fosfato del túbulo proximal renal

Induce la expresión de la actividad 24-hidroxilasa renal

Síndromes hiperfosfatúricos

- Túbulo proximal renal
 - **Cotransportador Na⁺/P₀₄⁻⁻** (NPT2A) → Responsable de la reabsorción de fosfatos
 - Activación directa por la PTH y la hipofosfatemia
 - Inactivado por factores fosfatúricos circulantes (Fosfatoninas) cuya concentración depende de enzima PHEX en la superficie del osteoblasto. En ausencia de este enzima, los factores no se degradan y su concentración elevada produce pérdida de fósforo.

Síndromes hiperfosfatúricos

FOSFATONINAS

FACTOR 23 DE CRECIMIENTO DE FIBROBLASTOS(12p13: gen FGF23)



Raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante

AUSENCIA ENDOPEPTIDASA DE FOSFATONINA
(Xp22.1: gen PHEX regulador de fosfato)



Raquitismo hipofosfatémico ligado a cromosoma X

AUMENTO PRODUCCIÓN FOSFATONINA POR TUMOR



Osteomalacia oncogénica