Revista Pediatría
Órgano oficial de la Sociedad Colombiana de Pediatría

PEDIATR (2024) 57(4) e478

Pediatría

http://www.revistapediatria.org/ • ISSN 0120-4912 • eISSN 2444-9369

Sociedad Colombiana de Pediatría
Regional Bogotá

Reporte de caso

DOI: https://doi.org/10.68770/rp.v57i4.478

Raquitismo hereditario hipofosfatémico con hipercalciuria: reporte de caso

Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria: case report

Luz Esthella González Chaparro[a,b,c], Nicolás Ignacio Ramos Rodriguez[d], María Fernanda Acuña Callejas[a], Alejandra Daniela Báez Orozco[a], María Isabel Daza Morelli[a], Diego Fernando Penagos López[a] y Daniela Juliana Romero Campuzano[a]

[a] Facultad de Medicina, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.
[b] Departamento de Pediatría, Los Cobos Medical Center, Bogotá, Colombia.
[c] Médico especialista en Nefrología Pediátrica, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.
[d] Director de Pediatría, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 31 de julio de 2023
Aceptado: 6 de marzo de 2024

Palabras clave:
Raquitismo hipofosfatémico
Hipofosfatemia
Hipercalciuria
Gen SLC34A3

RESUMEN

Antecedentes: El raquitismo hipofosfatémico con hipercalciuria (HHRH) es una enfermedad autosómica recesiva con una prevalencia estimada de 1:250 000 niños, que se caracteriza por pérdida de función del cotransportador de sodio-fosfato NPT-2c, así como por la excreción urinaria excesiva de fosfato, con la consecuente manifestación de raquitismo, debilidad muscular y baja estatura. (1)
Resumen del caso: Presentamos a un paciente de 12 años de edad, con antecedente familiar de nefrolitiasis, quien, a los 7 años de vida, debutó con cálculos renales y nefrocalcinosis bilateral sin necesidad de intervención quirúrgica. Los paraclínicos revelaron niveles bajos de fósforo sérico, fosfatasa alcalina elevada, insuficiencia de vitamina D y calciuria aumentada. El carpograma evidenció una edad ósea de 11 años, las imágenes reportaron osteopenia en huesos largos, escoliosis dorsolumbar y desequilibrio pélvico. Inicialmente, se sospechó raquitismo por insuficiencia de vitamina D. Sin embargo, otros hallazgos condujeron a sospechar de raquitismo familiar hipofosfatémico asociado a hipercalciuria. Los estudios genéticos confirmaron la mutación en el gen SLC34A3. Se trató al paciente con diuréticos tiazídicos, suplementos de fósforo y vitamina D.
Conclusiones: El HHRH es una patología cuya prevalencia estimada es baja en pediatría. Sin embargo, el diagnóstico oportuno y tratamiento dirigido en pacientes pediátricos, se traducen en la mejoría de sintomatología y, como consecuencia, en elevación de la calidad de vida de los niños.

Keywords:
Hypophosphatemic Rickets
Hypophosphatemia
Hypercalciuria
SLC34A3 gene

ABSTRACT

Background: Hypophosphatemic rickets with hypercalciuria (HHRH) is an autosomal recessive disease with an estimated prevalence of 1:250,000 children, characterized by loss of function of the sodium-phosphate cotransporter NPT-2c as well as excessive urinary phosphate excretion with consequent manifestation of rickets, muscle weakness and short stature.
Presentation of the case: We present a 12-year-old patient with a family history of nephrolithiasis, who at 7 years of age debuted with kidney stones and bilateral nephrocalcinosis without the need for surgical intervention. Paraclinical tests revealed low serum phosphorus levels, elevated alkaline phosphatase, vitamin D insufficiency, and increased calciuria. The physical examination revealed a bone age of 11 years, long bone osteopenia, thoracolumbar scoliosis, and pelvic imbalance. Initially, rickets was suspected, however, other findings led to the suspicion of Familial Hypophosphatemic Rickets associated with Hypercalciuria. Genetic studies confirmed the mutation in the SLC34A3 gene. The patient was treated with thiazide diuretics, phosphorus supplements, and vitamin D.
Conclusion: HHRH is a pathology whose estimated prevalence is low in pediatrics; however, timely diagnosis and targeted treatment in pediatric patients translate into improvement in symptoms and, as a consequence, improvement in the children's quality of life.

Cómo citar: González Chaparro LE, Ramos Rodriguez NI, Acuña Callejas MF, Báez Orozco AD, Daza Morelli MI, Penagos López DF, Romero Campuzano DJ. Raquitismo hereditario hipofosfatémico con hipercalciuria: reporte de caso. *Pediatría*, 57(4), e478. https://doi.org/10.68770/rp.v57i4.478
Autor de correspondencia: Alejandra Daniela Báez Orozco, abaezo@unbosque.edu.co
Obra bajo Licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional.
Más información: http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/

1. Introducción

El raquitismo hipofosfatémico con hipercalciuria (HHRH) es una enfermedad muy poco frecuente con una prevalencia estimada de 1:250 000 niños nacidos vivos que se transmite de forma autosómica recesiva. (1,2) Los pacientes cursan con mutaciones compuestas heterocigotas y homocigotas con pérdida de función en el cotransportador de sodio-fosfato NPT-2c, lo que lleva a la pérdida urinaria de fosfato, con la consecuente manifestación clínica de raquitismo, deformidades óseas, debilidad muscular, dolor óseo y baja talla. (1,2)

Asimismo, se observan niveles elevados de $1,25(OH)_2D$, que favorecen la hipercalciuria mediante un aumento de la absorción intestinal de calcio y una disminución de su reabsorción dependiente de la hormona paratiroidea (PTH) en los túbulos renales distales. La hipercalciuria puede ocasionar nefrocalcinosis o cálculos renales. Esta entidad se caracteriza por la ausencia de proteinuria, a diferencia de la enfermedad de Dent, que constituye su principal diagnóstico diferencial.(2)

Su tratamiento se basa en suplementar con solución de ortofosfatos, disminuir excreción de calcio mediante la disminución de ingesta de sodio, administración de diurético tiazídico y suplementación de vitamina D con estricta vigilancia de sus niveles (1,2). Con este reporte, se busca evidenciar las características de la enfermedad, su tratamiento y su seguimiento, y se hace énfasis en la importancia de un diagnóstico oportuno y temprano (1,2).

2. Descripción del caso

Se trató de un adolescente de sexo masculino de 12 años de edad, con antecedente familiar de nefrolitiasis en hermana, tío paterno y padre. A los 7 años de edad, mediante ecografía renal y de vías urinarias, se le diagnosticaron cálculos renales y nefrocalcinosis medular bilateral que no requirieron de manejo quirúrgico. Los paraclínicos evidenciaron fósforo sérico en niveles bajos, fosfatasa alcalina superior al límite de la normalidad, insuficiencia de vitamina D, elevación de $1,25(OH)_2D$, índice calciuria-creatinuria elevado y un uroanálisis con hallazgos en el sedimento de cristales de oxalato de calcio sin proteinuria en muestra aislada.

Los hallazgos en el examen físico fueron concluyentes con las imágenes radiológicas, pues, en el carpograma, evidenciaron edad ósea de 11 años, con líneas de detención de Park e irregularidades metafisarias, radiografía de huesos largos (cúbito y radio) con osteopenia difusa, radiografía de rodillas comparativas con discreta disminución de la densidad ósea y radiografía de columna que confirmó escoliosis dorsolumbar de vértice derecho y aumento de cifosis dorsal con discreto disbalance pélvico.

Inicialmente, se sospechó raquitismo por fallo en el crecimiento tanto por talla como por peso bajos. Sin embargo, los hallazgos al examen físico como cifoescoliosis, rosario costal, genu valgo y fractura de húmero proximal diafisaria documentada, motivaron a la toma de cocientes y fracciones excretadas de electrolitos en orina donde se verificó una reabsorción tubular de fósforo y una relación entre la reabsorción tubular máxima de fósforo (TmP) y la filtración glomerular (Fg) bajos, lo que confirmó una excreción aumentada de fósforo urinario y calciuria que persistió elevada (Tabla 1). Debido a esto, se sospechó de raquitismo familiar hipofosfatémico asociado a hipercalciuria, por lo que se solicitaron estudios genéticos.

Tabla 1. Valores de laboratorio reportados del paciente

	Valores primera consulta (enero de 2021)	Valores de control (abril de 2023)
Pi[a]	2,8 mg/dl	2,66 mg/dl
$1,25(OH)_2D$[b]	19,2 ng/ml	18,9 ng/ml
Creatinina	0,44 mg/dl	0,48 mg/dl
CaU[c]	62,9 mg/dl	412,8 mg/24 horas
CrU[d]	152 mg/dl	111,4 mg/dl

[a] Fósforo sérico.
[b] 1,25-dihidroxivitamina D.
[c] Calcio urinario.
[d] Creatinina en orina.

Este diagnóstico se confirmó mediante estudio genético que reflejó mutación en el gen SLC34A3. Por tanto, se indicó el uso de diurético tiazídico para manejo de hipercalciuria y suplemento con fósforo y vitamina D.

Actualmente, el paciente continúa en seguimiento con buena evolución clínica, recuperando lentamente talla y disminución de nefrocalcinosis.

3. Discusión

El HHRH es una patología de muy baja prevalencia a nivel mundial, por lo que se encontraron pocos reportes de casos en la literatura. Se caracteriza por la pérdida de fosfato a través de los riñones y da como resultado raquitismo y baja talla (1). En esta, existe una deleción homocigota en el gen SLC34A3, c.228delC, lo cual produce pérdida completa de la función del cotransportador dependiente de sodio codificado NPT2c (2).

En cuanto a la fisiopatología del raquitismo hipofosfatémico, se encuentra que la absorción de fósforo es un proceso dado en un 30 % en el intestino delgado, donde participan el cotransportador tipo II NTP2b y el cotransportador tipo III PIT2. Por otro lado, el 70 % de la absorción de fósforo se da por medio de los cotransportadores tipo II NPT2a y NPT2c, expresados en los túbulos proximales del riñón (1, 2).

Es importante resaltar que la pérdida de NPT2c conduce a una pérdida renal de fosfato que produce hipofosfatemia lo que trae como resultado la supresión adecuada de FGF23 y la regulación positiva de $1,25(OH)_2D$, la cual actúa aumentando la absorción de fosfato de la dieta en el intestino (2). En consecuencia, el transporte renal de fosfato puede ser exacerbado por diversos factores como una dieta baja en fosfato, la $1,25(OH)_2D$ y las hormonas tiroideas (3).

La presentación clínica de la enfermedad se caracteriza por dolor y arqueamiento óseo, principalmente en huesos largos, marcha de pato, rosario raquítico (costal) y ensanchamiento de las muñecas. Adicionalmente, en casos con pérdida de función de NPT2c, se observa socavación del osteoide, lo que conduce a un desenfoque de la arquitectura microtrabecular. Todo lo anterior, aumenta el riesgo de fracturas por estrés y como hallazgo ecográfico a nivel renal se encuentran nefrocalcinosis y cálculos renales (2, 4).

En el 2012, la *Revista de Nefrología, Órgano Oficial de la Sociedad Española de Nefrología*, publicó un reporte de caso de un paciente de 36 años de edad, quien desde los 6 años presentó manifestaciones clínicas consistentes con la literatura y el presente caso, incluyendo la mutación en el gen SLC34A3. Sin embargo, a diferencia de nuestro caso, en el reportado en España constataron una PTH disminuida y una insuficiencia renal crónica incipiente con acidosis tubular renal incompleta; ambas entidades fueron secundarias a la nefrocalcinosis y al raquitismo, no estuvieron directamente relacionadas con la enfermedad basal. Por ello, cobra importancia la realización de un diagnóstico y manejo tempranos. La publicación española también confirmó que esta forma de raquitismo hereditario es de las menos frecuentes, pero que, al ser una entidad reportada a nivel mundial con importantes repercusiones, tuvo un gran impacto en la vida del paciente y su familia, y continúa siendo un reto para la medicina que se encuentra en constante actualización (4), razón que nos motivó a publicar nuestro caso para aportar al conocimiento médico actual.

Ante sospecha de esta patología, es importante establecer los diagnósticos diferenciales, dado que su tratamiento varía de acuerdo con la patología confirmada. El raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X es la forma más común reportada de raquitismo en la literatura, este se manifiesta con calciuria normal y 1,25 hidroxivitamina D disminuida, cuyo tratamiento, además del suplemento de fósforo, es la administración exógena de calcitriol; mientras que en nuestro caso (HHRH), este último manejo no está indicado, ya que favorecería los depósitos renales de calcio y la aparición y empeoramiento de la nefrocalcinosis, así como su pronóstico (4).

A propósito de un caso de un niño de 2 años de edad, reportado en Argentina en 2015, se destacan distintos diagnósticos diferenciales (Tabla 2), cuya incidencia es mayor que el HHRH, tales como la mutación del cotransportador NaPi IIa (gen SLC34A1), asociada a glucosuria, aminoaciduria con deterioro del filtrado glomerular (4). La enfermedad de Dent por mutación del gen ClC5, caracterizada por proteinuria de bajo peso molecular que, aunque en nuestro caso no se presentó, sí estuvo asociada a hipercalciuria, litiasis y evolución al fallo renal, con disfunción incompleta del túbulo proximal como hallazgos compartidos. Por su parte, el síndrome de Fanconi-Bickel se considera una tubulopatía proximal completa con alteración del metabolismo de la glucosa y hepatopatía (5).

Referente al tratamiento de la pérdida de fosfato mediada por el FGF23, este implica la administración de suplementos de fosfato y vitamina D, como se explicó anteriormente. En condiciones de exceso de FGF23, una opción de tratamiento emergente es el Burosumab, un anticuerpo monoclonal IgG1 anti-FGF23, que ha sido aprobado recientemente para su uso en la hipofosfatemia ligada al cromosoma X (6, 7).

Actualmente, el único tratamiento para la HHRH es la suplementación con fósforo a largo plazo, que puede causar singularmente la remisión y la corrección rápida de la capacidad de mineralización ósea (5, 6). Se debe tener en cuenta que la adición de metabolitos activos de la vitamina D podría causar el deterioro de los síntomas y el empeoramiento de la hipercalciuria y la nefrolitiasis.

Tabla 2. Tipos de raquitismos hipofosfatémicos y características de cada uno

Enfermedad	Gen implicado	Fosfatemia	TP/GF[a]	Calciuria	PTH[b]	1,25 OH	FGF 23
HHRH[c]	SLC34A3	Disminuida	Disminuida	Elevada	Disminuida	Elevada	Normal o Disminuido
XLRH[d]	PHEX	Disminuida	Disminuida	Normal	Normal	Disminuida	Elevado
ADHR[e]	FGF23	Disminuida	Disminuida	Normal	Normal	Disminuida	Elevado
ARHR[f]	DMP1	Disminuida	Disminuida	Normal	Normal	Normal	Normal o Elevado
TIO[g]	Adquirido	Disminuida	Disminuida	Normal	Normal	Normal	Elevado

[a] Reabsorción tubular de fosfatos por 100 de GFR.
[b] Paratohormona; GFR: tasa de filtrado glomerular.
[c] Raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalciuria.
[d] Raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X.
[e] Raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante.
[f] Raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo.
[g] Raquitismo hipofosfatémico inducido por tumores.

Finalmente, la HHRH debe tratarse con suplementos de fósforo durante al menos seis meses antes de proceder a la cirugía correctora (osteotomía y artroplastia total de rodilla - TKA) y, de esta manera, evitar el compromiso de la mineralización ósea. Lo ideal sería que la identificación de la HHRH en la infancia fuese temprana y oportuna para prevenir mayores comorbilidades (6).

En casos de raquitismo hipofosfatémico dominante ligado al cromosoma X (XLHR), se indica el Burosumab como tratamiento y estos pacientes experimentaron una mejora significativa del raquitismo, el crecimiento y los síntomas bioquímicos, en comparación con aquellos que recibieron terapias convencionales (7, 8). Además del Burosumab, se están desarrollando otros fármacos, como el antagonista del receptor del FGF23 NVP-BGJ398, que podrían ser nuevas terapias para la XLHR. Sin embargo, en nuestro caso (HHRH), no hay suficiente evidencia científica que soporte su uso (7).

4. Conclusiones

El caso clínico que presentamos evidenció características clínicas sugestivas de raquitismo familiar hipofosfatémico asociado a hipercalciuria. La importancia del diagnóstico temprano impacta positivamente en el inicio de un tratamiento adecuado que mejora significativamente la calidad de vida de los niños y adolescentes y podría prevenir complicaciones a largo plazo.

El antecedente familiar de nefrolitiasis en hermana, tío paterno y padre de nuestro paciente, debería haber alertado sobre la posibilidad de una enfermedad hereditaria, lo que hubiese permitido una detección temprana mediante ecografías renales y de vías urinarias. Los paraclínicos verificados en nuestro paciente, como fueron niveles bajos de fósforo sérico, elevación de fosfatasa alcalina, insuficiencia de vitamina D y calciuria elevada, nos ofrecieron datos adicionales importantes para el diagnóstico definitivo.

El examen físico y las imágenes radiológicas y ultrasonográficas tomadas a nuestro paciente proporcionaron indicios adicionales que apuntaron hacia la hipótesis diagnóstica que posteriormente permitieron la confirmación del raquitismo familiar hipofosfatémico, asociado a hipercalciuria a través de estudios genéticos (mutación en el gen SLC34A3), lo cual fue esencial para establecer el diagnóstico.

El tratamiento con diurético tiazídico, suplementos de fósforo y vitamina D es fundamental para abordar la hipercalciuria y mejorar la homeostasis del fósforo, asunto que puede tener un impacto positivo en la mineralización ósea y el crecimiento de los pacientes.

Es importante realizar un abordaje y diagnóstico tempranos y oportunos en enfermedades metabólicas hereditarias, como el raquitismo familiar hipofosfatémico asociado a hipercalciuria, con el fin de evitar mayores comorbilidades y secuelas como la enfermedad renal crónica y la acidosis tubular renal a futuro. Se debe mantener un alto nivel de sospecha ante antecedentes familiares y presentaciones clínicas atípicas, elementos que nos permitirán identificar y abordar estas condiciones de manera más eficiente.

5. Agradecimientos

Agradecemos al equipo de Pediatría de Los Cobos Medical Center y al equipo de Nefrología Pediátrica por su compromiso, entereza, disposición y conocimientos brindados, ya que sin ellos no hubiese sido posible el reporte de este caso.

6. Conflicto de interés

Todos los autores declaran no tener ningún conflicto de interés en el presente reporte de caso.

Referencias

(1) Santana Hernández EE, Gertrudis E, Font R. Raquitismo hipofosfatémico. Presentación de un caso Hypophosphatemic rickects. Case Presentation. 2018

(2) Bergwitz C, Miyamoto KI. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria: pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and therapy. Pflug. Arch. Eur. J. Physiol 2019; 471(1):149-63. DOI: 10.1007/s00424-018-2184-2

(3) Cormier C, Koumakis E. Métodos de exploración del metabolismo del calcio y el fosfato. EMC - Aparato Locomotor 2021; 54(1):1-17

(4) Areses-Trapote R, López-García JA, Ubetagoyena-Arrieta M, Eizaguirre A, Sáez-Villaverde R. Raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalciuria: a propósito de un caso. Nefrología 2012;32(4):529-34

(5) Barilari C. Raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalciuria. Rev. Nefrol. Dial. Traspl. 2015; 35(3):168-71

(6) Colazo JM, Reasoner SA, Holt G, Faugere MCM, Dahir KM. Hereditary Hypophosphatemic Rickets with Hypercalciuria (HHRH) Presenting with Genu Valgum Deformity: Treatment with Phosphate Supplementation and Surgical Correction. Case Rep Endocrinol 2020; 1047327. DOI: 10.1155/2020/1047327

(7) Tavana N, Thilakavathy K, Kennerson ML, Ting TH. Genetic basis of hereditary hypophosphataemic rickets and phenotype presentation in children and adults. Endokrynol. Pol. 2021; 72:366-94

(8) Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP, Munns CF, Ward LM, Nilsson O *et al*. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet 2019; 393(10189):2416-27