

## **Raquitismo Resistente a la Vitamina D y Osteomalacia en las Afecciones de los Túbulos Renales**

*José M. Forero*

Alumno de 4º año de Medicina

Las lesiones renales que se han encontrado en la mayoría de las enfermedades del riñón tales como glomérulo nefritis crónica, pielonefritis, enfermedades vasculares; producen disminución del filtrado glomerular. En tales casos el síndrome bioquímico de la uremia se halla asociado inevitablemente a acidosis que si evoluciona largamente se traduce en extensas lesiones esqueléticas. En la mayor parte de los pacientes con una evolución crónica de uremia y acidosis, la apariencia histológica de los huesos es la de una osteítis fibrosa.

En un grupo menos frecuente de pacientes el trastorno de la función tubular ocupa el primer plano y la uremia causada por la disfunción glomerular está ausente o aparece tardíamente. (1 2). En este grupo de las disfunciones tubulares las enfermedades esqueléticas se presentan con frecuencia. En esos casos la osteítis fibrosa generalmente no se desarrolla sino que radiológica e histológicamente las lesiones óseas semejan raquitismo y osteomalacia.

La red tubular abarca aproximadamente 6 metros cuadrados de superficie, área a través de la cual el riñón puede recobrar una apreciable cantidad de electrolitos, aminoácidos, vitamina "C" y agua presentes en los 170 litros de ultrafiltrado que pasan a través de los glomérulos diariamente. Cuando hay necesidad el túbulo renal ayuda al mecanismo regulador del pH sanguíneo mediante reabsorción de bicarbonatos y adición de amonio y ácido a la orina.

Pueden distinguirse tres formas diferentes de disfunciones tubulares que conducen a anomalías esqueléticas del tipo del raquitismo o de osteomalacia.

## DIABETES DE FOSFATOS:

Fanconi y Gerardet (3) descubrieron una forma de disfunción tubular proximal, lesión en la cual hay pérdida excesiva de fosfatos por la vía renal. Ellos denominaron esta forma como "Diabetes de Fosfatos". Significando con ello exceso de pérdida de fosfatos.

La deficiencia de la absorción de fosfatos por el túbulo proximal hace que en esos casos haya una pérdida enorme de este electrolito. Los fosfatos del suero descienden a niveles muy bajos, y como es frecuentemente observado en la hipofosfatemia, se produce excesiva excreción de calcio por el intestino con hipocalcemia consecutiva. Como efecto de esto hay apreciable disminución de fosfatos y de calcio para una osificación normal de la matriz ósea; como resultado de ello aparece en los niños raquitismo y en los adultos osteomalacia.

Han sido reportados cerca de 40 casos de raquitismo y osteomalacia debidos a la diabetes de fosfatos. La etiología permanece oscura, pero parece estar asociada a defectos congénitos de la función del tubo proximal. La enfermedad es hereditaria y probablemente representa un carácter hereditario dominante.

Se ha demostrado que pacientes con neurofibromatosis de Von Recklinhausen sufren frecuentemente de osteomalacia (5) anotándose que la reabsorción del hueso que ocurre en esta enfermedad es una manifestación de la diabetes de fosfatos. Tanto la neurofibromatosis como la diabetes de fosfatos son condiciones hereditarias las cuales pueden presentarse juntas.

Los signos, los síntomas y radiología de la osteomalacia y del raquitismo producidos por la diabetes de fosfatos son indiferenciables de los que presenta la avitaminosis D. La diferencia reside en la respuesta de estas dos entidades a la terapia con vitamina "D". Mientras que los pacientes con osteomalacia y raquitismo por hipovitaminosis D responden a dosis relativamente pequeñas de esta vitamina (3.000 a 5.000 unidades diariamente); estas mismas dosis en pacientes con diabetes de fosfatos tienen un efecto terapéutico reducido poco o nulo. Por esta razón la enfermedad se ha denominado "Vitamina D resistente". Dosis masivas de Vitamina D (50.000 a 100.000 unidades diariamente, al-

gunas veces hasta un millón de unidades) aumentan considerablemente la reabsorción tubular de fosfatos como para mejorar la alteración ósea.

Cuando quiera que sea necesario administrar dosis masivas de vitamina "D", los peligros de la reabsorción generalizada del hueso no deben perderse de vista, como tampoco calcificaciones metastásicas de los riñones, corazón y otros órganos.

La hormona masculina que parece producir hipertrofia de los túbulos renales ha sido de algún valor en el tratamiento de este desorden (6).

### SINDROME DE LIGNAC Y FANCONI

Lignac describió 2 casos de niños con osteomalacia severa, enanismo, enfermedad renal y extensos depósitos de cistina en varios tejidos. El atribuyó este estado a alteraciones en la síntesis de las proteínas. Mas adelante emitió la hipótesis de que las lesiones renales eran debidas a depósitos de cistina en el parénquima renal. En 1933 De Toni (7) describió un caso similar. En 1934 Debré (8) observó aumento de la excreción urinaria de ácidos orgánicos en algunos otros pacientes de la misma enfermedad. En 1936 Fanconi (4) observó hiperfosfaturia e hipofosfatemia en esos pacientes y emitió el concepto de que este desorden se presentaba por un trastorno de la reabsorción tubular de fosfatos. Este autor reportó también deficiencias en la absorción de glucosa y aminoácidos.

La principal alteración del síndrome de Lignac Fanconi parece tener asiento en el tubo proximal; sin embargo algunos sujetos tienen disturbios asociados del túbulo distal resultando de ello una pérdida excesiva de cationes con la consiguiente acidosis.

En los niños, el síndrome de Lignac Fanconi lo mismo que la diabetes de fosfatos, la hipofosfatemia trae como resultado un descenso notable en la utilización de las sustancias minerales para la normal formación de la matriz ósea. Estos pacientes llamados también "vitamina "D" resistentes" responden únicamente a dosis masivas de esta vitamina.

Los primeros signos de este desorden son: polidipsia, poliuria y anorexia. Estos niños son irritables, tienen con frecuencia

episodios de vómitos, alternando con constipación y diarrea y siempre se encuentran signos de raquitismo. Glucosuria sin hiperglicemia esta casi siempre presente.

Estudios con papel cromatográfico han revelado que veinte diferentes aminoácidos pueden estar presentes en la orina. La aminoaciduria varía cualitativa y cuantitativamente en cada caso.

Debido a la hiperfosfaturia, la fosfatemia está siempre baja. La calcemia usualmente está normal pero puede estar baja, especialmente si hay también defecto del túbulo distal. En la mayor parte de los casos la capacidad para secretar amonio está bastante bien preservada. El bicarbonato sérico se encuentra frecuentemente disminuído especialmente en pacientes con orina alcalina. La fosfatasa alcalina de ordinario se halla elevada.

La enfermedad comienza generalmente en los primeros años y los niños que la sufren mueren por lo común antes de la pubertad. La muerte es causada por enfermedades intercurrentes, episodios de debilidad muscular y letargo, uremia o colapso vasomotor. La presencia de hipopotasemia puede ser en algunos casos la responsable de las muertes causadas por deficiencias neuromusculares y vasomotoras. Mientras la cistinosis es frecuentemente observada en este desorden, la cistinuria rara vez se halla presente. El síndrome Lignac Fanconi debe ser diferenciado de otro trastorno más común, la cistinuria, en la cual la litiasis producida por cistina es frecuente, pero no produce depósitos de cistina en las vísceras. Tales pacientes también excretan cantidad excesiva de otros aminoácidos especialmente lisina y ornitina. Sin embargo no existe hiperfosfaturia y las lesiones esqueléticas no se presentan. La nefrolitiasis con cistinuria tiene un curso relativamente benigno.

Los trastornos en el síndrome Lignac Fanconi ha sido atribuído a defectos anatómicos y enzimáticos del túbulo renal.

Exámenes de nefrones disecados pertenecientes a algunos pacientes han revelado que los tubos contorneados proximales son cortos y se hallan unidos al glomérulo por un cuello marcadamente estrecho y largo que ha sido comparado a un "cuello de cisne". (9). La fosfatasa alcalina en el túbulo renal está ausente como ocurre también en la "diabetes de fosfatos". Esto favorece la hipótesis de que la reabsorción efectiva de fosfatos y glucosa po-

dría ser el resultado de la deficiente fosforilación en el túbulo renal. La aminoaciduria no puede ser explicada solamente por un defecto tubular porque los aminoácidos séricos pueden estar aumentados. Este hallazgo y la amplia diseminación de la cistinosis presente en algunos pacientes sugieren la posibilidad de múltiples trastornos enzimáticos. Quizás esta enfermedad representa un trastorno del metabolismo intermediario de los aminoácidos.

Como se mencionó anteriormente, se requieren dosis masivas de vitamina "D" para ejercer un efecto benéfico en las alteraciones esqueléticas. Las infecciones intercurrentes requieren la instauración de una terapéutica precoz con antibióticos.

### ACIDOSIS TUBULAR HIPERCLOREMICA

Los disturbios bioquímicos de la acidosis hiperclorémica pueden ser iatrogénicos o pueden surgir secundariamente por alteraciones del túbulo distal. Esta última entidad es conocida como síndrome de Butler Albright o síndrome de Albright Lightwood (10). Debe recordarse que entre otras funciones del túbulo distal está las de producir amoníaco y elaborar una orina ácida. Por lo tanto la disfunción de este órgano puede traer una diuresis con una gran cantidad de agua y pérdida de cationes esenciales (sodio, potasio, calcio) asociada con disturbios profundos del equilibrio ácido básico en el organismo. La gran cantidad de orina de estos pacientes, generalmente es de baja densidad, alcalina, pobre en amoníaco y rica en cationes como sodio, potasio y calcio. Cuando el bicarbonato no se reabsorbe, el túbulo renal mantiene constante el ingreso total de aniones mediante la reabsorción de cloro. Y como estos pacientes no tienen déficit en la absorción del cloro, las pérdidas prolongadas de bicarbonatos por la orina provocan el cuadro de la acidosis hiperclorémica.

Ocasionalmente hipopotasemia también está presente. La tendencia a desarrollar hipocalcemia está probablemente contrarrestada por la movilización de calcio del hueso como consecuencia de la acidosis.

Análogas alteraciones metabólicas pueden ser producidas en pacientes tratados con sales acidificantes como cloruros de amonio y calcio y después de una terapia prolongada con Diamox.

La acidosis tubular hiperclorémica ha sido observada en lactantes, niños y adultos. De la precocidad de aparición depende la gravedad del pronóstico. La etiología permanece oscura. En algunos casos el defecto parece ser de origen congénito; en otros ha sido achacados a drogas y a algunos derivados sulfamidados como también a pielonefritis. En todos los casos el defecto no está localizado en el tubo distal, porque también han sido observadas la hiperfosfaturia e hipofosfatemia. El cuadro clínico varía con la edad de la aparición, con la severidad del defecto y naturaleza de las pérdidas químicas (de electrolitos).

Estos pacientes sufren de sed excesiva y poliuria. Si la potasemia llega a descender a niveles bajos, puede aparecer debilidad muscular y parálisis. Como resultado de la orina alcalina y de la hipercalciuria se ven frecuentemente nefrolitiasis y nefrocalcinosis. En algunos pacientes puede desarrollarse insuficiencia renal progresiva, y mueren en uremia.

El esqueleto sufre de dos maneras:

1) Como resultado de la acidosis crónica, el calcio es movilizado directamente de los huesos, y esto se asocia con desarrollo de osteítis fibrosa;

2) En los casos en los cuales se presenta pérdida excesiva de calcio y fosfatos por la orina el raquitismo y la osteomalacia pueden ocupar el primer plano. Frecuentemente se encuentra una asociación de estas dos enfermedades óseas.

Para el tratamiento de estos disturbios han sido preconizadas varias mezclas alcalinizantes.

El régimen de Shohl que contiene mezcla de ácido cítrico y citrato de sodio, es el más popularizado (11).

Estas sustancias son fácilmente absorbibles y bien toleradas. La mitad del citrato es rápidamente metabolizado añadiendo sodio a la sangre. Esto resulta en una elevación de la concentración del bicarbonato en el plasma.

Las bases fijas adicionales presentadas al riñón, reducen el balance negativo catiónico y disminuye especialmente la pérdida de calcio.

La administración adicional diaria de gluconato de calcio presta gran ayuda. También ha sido recomendada la administración de fosfato básico de sodio.

Saville (51) hace hincapié en los peligros de la hipocalcemia en este estado. Para combatir esta complicación, recomienda usar tabletas que contengan una parte de bicarbonato de potasio y tres partes de bicarbonato de sodio.

Otra forma eficaz de terapéutica consiste en el uso de una mezcla que contenga 140 miligramos de ácido cítrico, 75 gramos de citrato de potasio disuelto en un litro de agua. Una onza de esta mezcla, se da en tres o cinco tomas al día (41).

#### BIBLIOGRAFIA:

1. DENT C. E. and HODSON C. J. Radiological changes associated with certain metabolic bone diseases. *Brit. J. Radiol.* 27: 605. 1954.
2. DENT C. E. Rickets and Osteomalacia from renal tubule defects. *J. Bone & Joint Surgery* 343: 266. 1952.
3. FANCONI G. Tubular insufficiency and renal dwarfism. *Arch. Dis. Children* 29: 1. 1954.
4. FANCONI G. Disturbances in calcium and phosphorus metabolism. *Metabolism* 4: 95. 1955.
5. GOULD E. P. The bone changes occurring in Von Recklinghausen disease. *Quart. J. Med.* 11: 221. 1918.
6. ANDERSON et al. Osteomalacia and renal glycosuria in adults. *Quart J. Med.* 21: 33. 1952.
7. DE TONI G. Remarks on the relations between renal rickets and renal diabetes. *Acta paediat.* 16: 479. 1933.
8. DEBRE et al. Rachitism tardif coexistent avec une néphrite chronique et une glycosurie. *Arch. de Med. d. enf.* 37: 597 1934.
9. CLAY R. D., DARMADY E. M. Nature of renal lesions in Fanconi Syndrome. *J. Path & Bact.* 65: 551. 1953.
10. JAMES J. A. Renal tubular disease with nephrocalcinosis. *J. Dis of children.* 91: 601 1956.
11. GREENSPAN E. Hyperchloremic acidosis and nephrocalcinosis. *Arch. Int. Méd.* 83: 271 1949.
12. SAVILLE et al. The Fanconi Syndrome; metabolic studies on treatment. *J. Bone & Joint Surg.* 37B: 529. 1955.