

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO DEL NORESTE**

**"RAQUITISMO HIPOFOSFATEMICO RESISTENTE
A LA VITAMINA D"**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO EN LA
ESPECIALIDAD DE ORTOPEDIA Y
TRAUMATOLOGIA**

**ESPECIALIDAD DE ORTOPEDIA Y
TRAUMATOLOGIA**

**PRESENTA EL
DR. MARIN RESENDEZ FLORES**

**ASESOR
DR. M. GERARDO TREVINO ELIZONDO**

MONTERREY, N. L.

ENERO DE 1987.

TM

Z6658

FM

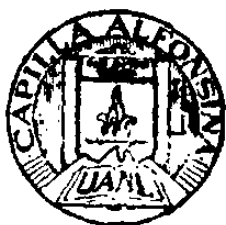
1987

R4



1020091287

TM
Z66E8
FM
1987
K4



FONDO TESIS

166846

PROCOLO DE INVESTIGACION

" RAQUITISMO HIPOFOSFATEMICO RESISTENTE A LA VITAMINA D

DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO

Nombre del Investigador: DR. M. GERARDO TREVIÑO ELIZONDO

Departamento de Ortopedia Pediátrica

Hospital General de Zona y Esp. # 21

IMSS, Monterrey N.L.

DR. MARIN RESENDEZ FLORES

Residente tercer año

Ortopedia y Traumatología

INDICE.

JUSTIFICACION	1
ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS	2
HIPOTESIS		
(De nulidad y alterna)	11
OBJETIVOS	12
GENERALIDADES SOBRE RAQUITISMO Y VITAMINA D		
Definición y metabolismo de la vitamina D	13
Mecanismos de acción de la vitamina D	16
Proceso de mineralización ósea	19
Cambios bioquímicos en el raquitismo	21
RAQUITISMO HIPOFOSFATEMICO RESISTENTE A LA VITAMINA D		
Definición	22
Aspectos genéticos	23
Patogenia	24
Manifestaciones clínicas	25
Hallazgos de laboratorio	27
Hallazgos radiográficos y Tratamiento	28
MATERIALES Y METODOS	30
Introducción y Descripción de casos	30
RESULTADOS	34
CONCLUSIONES	36
BIBLIOGRAFIA	37

JUSTIFICACION.

El raquitismo puede definirse, fisiopatológicamente, como el defecto de mineralización del tejido osteoide en el individuo en crecimiento, cuando este defecto ocurre en el adulto se denomina osteomalacia. Se le ha llamado la "enfermedad de la domesticación" ya que la vida - ciudadina es, por sí misma, raquitógena. Esto tiene gran importancia en nuestro medio ya que el raquitismo, en general, ha aumentado a la par que el grado de contaminación ambiental. La variedad de raquitismo que nos ocuparemos en esta revisión tiene gran importancia para los ortopedistas, ya que se trata de una entidad poco común y difícilmente reconocible ya que se compone de un cuadro clínico atípico con diferencias notables del raquitismo clásico (sus signos son rosario costal, surco de Harrison, pulsera radial, giba maleolar, etc.) sus manifestaciones principales son: retardo del crecimiento corporal con talla baja, al progresar el crecimiento en los niños sin tratamiento ocurren deformaciones de los miembros pélvicos que incluyen genu varum ó genu valgum y en casos graves coxa vara ó tibias en sable; Algunos desarrollan deformidades torácicas principalmente tórax en quilla, a diferencia de lo que se observa en pacientes con raquitismo deficiente ó dependiente de vitamina D, es rara la presentación de rosario raquíptico y deformación de las extremidades superiores, además no presentan hipotonía, debilidad muscular, tetania ó crisis convulsivas.

Debido a todo esto, los pacientes son difícilmente reconocidos en la consulta del médico general ó el pediatra y son enviados a nosotros con el diagnóstico sindromático de "coxa vara", "genu varo ó valgo", - "retardo del crecimiento esquelético" ó por hallazgos radiográficos, - sin haber establecido de una manera precisa el diagnóstico etiológico.

En nuestra consulta no existe un protocolo de manejo ó estudio de -
estos pacientes los cuales no se detectan y se manejan sintomáticamente ó con observación hasta llegar a la madurez esquelética para efectuar en ellos, procedimientos quirúrgicos correctivos.

El propósito de nuestra investigación es tener un patrón de estudio y manejo de estos pacientes ya que detectándose tempranamente y bajo un tratamiento médico específico su cuadro clínico es totalmente reversible y con pronóstico favorable.

ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS.

Trazar la historia de una enfermedad desde sus principios, ó al menos, hacer el intento de determinar la fecha de su primera descripción constituye una tarea mas bien temeraria. En el caso del raquitismo, que no suele caracterizarse por síntomas agudos y que pocas veces causa la muerte en breve plazo, la tarea del historiador es todavía mas difícil. Ha sido planteada la atractiva hipótesis de que la actual predominancia de individuos de piel clara en las zonas nórdicas se explicaría - porque por ser ellos capaces de absorber más de la pobre radiación ultravioleta solar propia de esas regiones, habrían tenido mayores oportunidades de verse libres de raquitismo que los de tez más pigmentada. Cuando un milenio antes de Cristo, la agricultura y la vida en comunidades sustituyeron a la pesca, fuente ésta de suficiente vitamina D para compensar la desventaja de poseer la piel de color oscuro, se extinguieron gradualmente por raquitismo los grupos étnicos que la mostraban. (1).

La primera descripción satisfactoria de esta enfermedad debiese ser atribuída a Sorano de Efeso, quien educado en Alejandría, practicaba la medicina en Roma alrededor del año cien de nuestra era, en los tiempos de Trajano y Adriano. Sorano es quien descubre que si un niño quiere sentarse demasiado pronto y permanece sentado por su iniciativa, - su cuerpo se tuerce al doblarse su columna vertebral por virtud de la blandura de sus huesos. (2). Es decir, parece claro que el raquitismo no era una enfermedad rara en aquel entonces. Nada tiene de extraño, si Roma era una gran metrópolis. Todavía hasta hace pocos años, era común en ella la enfermedad.

Tampoco parece haber duda de que Claudio Galeno de Pergamon conocia la descripción de Sorano y que 50 años después de él se refiere al raquitismo en su "De morborum causis". Además, distingue ya entre lo que ahora llamamos genu varum y genu valgum y describe las deformidades del tórax, algunas de las cuales atribuye a la fajadura que se aplicaba, especialmente a las niñas, con el fin de que desde tan tierna edad sus caderas fueran prominentes. También se atribuye a Galeno haber descrito el hecho de que lo que interpretamos como raquitismo prevalecía en niños excesivamente bien nutridos.

Pasan los siglos y no hay más referencias al raquitismo que copias casi fieles de lo antes dicho.

En 1609, apareció el "Tratado de las enfermedades de los infantes ; niños jóvenes", cuyo autor era Jean Guillimeau, un cirujano de la corte real de Francia. (3). En un pasaje en que se refiere a la arcaica costumbre de fajar estrechamente a los niños, ya citada, no parece haber duda de que lo que el autor tenía en mente era el raquitismo: la descripción de las piernas encorvadas en arco y de las deformidades de la pelvis, con clara indicación de que ellas darían lugar a distocia. Un cuarto de siglo más tarde, ó sea en 1633, aparecerían tardíamente las "Obras" en que Ambrosio Paré, el famoso cirujano de Francisco I, había descrito las deformidades en valgo y varo que quedan como secuelas del raquitismo. Estas dos referencias sugieren que entonces el raquitismo no era enfermedad rara en Francia.

Llegamos ahora a lo que pudiéramos llamar el período inglés ó Glissoniano en la historia del raquitismo. En 1645, a los 26 años de edad, para obtener su grado de doctor en medicina en la ciudad de Leyden, Países Bajos, publicaba el joven Daniel Whistler su tesis en lengua

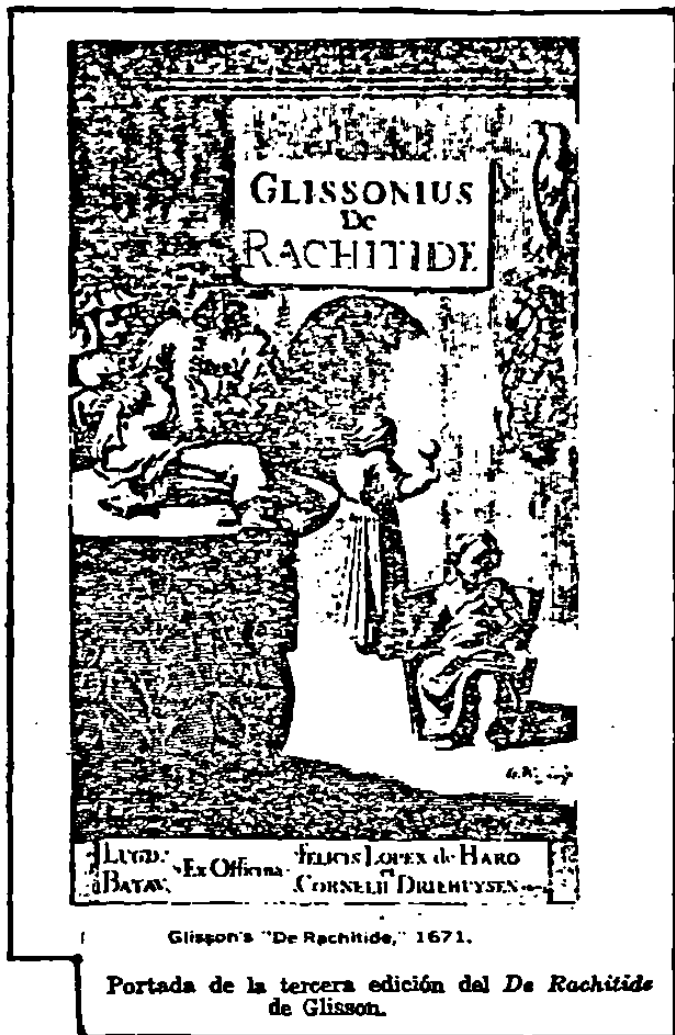
latina ó disertación médica inaugural titulada "De Morbo Puerili Anglo rum quem Patrio Idiomate Indigenae Vocant The Rickets", o sea "Sobre la enfermedad de los niños ingleses que en lengua popular de los habitantes llaman The Rickets". (4). Esta pequeña monografía de 14 planas, en estilo casi telegráfico, describe la enfermedad en forma clara y

directa.

Es en 1650 que aparece la prime ra edición de la monografía de Francis Glisson, con el histo rico título "De Rachitide sive Morbo Puerili qui Vulgo The Ric kets dicitur" (Del raquitismo, o sea la enfermedad de los niños que el vulgo llama The Rickets) (5).

Glisson describe así al raqui tismo: "La piel y la carne son menos firmes de lo que es natu ral, las articulaciones son dé biles, el cuerpo doblado; el ni ño aprende a caminar tardíamen te y llora cuando se le sacude. ...; ...muy a menudo hay tos; el niño no desea estar acostado so

bre su lado sino siempre sobre su dorso, el pulso es débil; una ligadu ra moderada alrededor de una extremidad causa menos turgencia que en un niño sano. Muchos huesos se doblan, más a menudo la tibia, el pero né, el radio, menos frecuentemente el húmero y el fémur.



Los huesos, largos a veces no crecen; sobresalen los de la frente; - los dientes aparecen tardíamente y pronto decaen; la cabeza es grande, la cara llena; hay tumefacción de los puños y menos a menudo de los tobillos". Veáse como casi nada falta. Pasarían algo así como 200 años - antes de que Elsaszer describiera, en 1843, el signo faltante: craneotabes, el único en que no había reparado Glisson. (6).

TRATADO DE LAS ENFERMEDADES DE LOS NIÑOS,

TRADUCIDO AL FRANCÉS,
de los Aphorismos de BOERHAAVE, comen-
tados por el Barón de VAN-SWIETEN, primer
Médico de la Emperatriz Reyna de Hungría,
&c. &c. &c. por MR. PAUL, Médico de las
Academias de Mompeller y
Marsella;

Y AL CASTELLANO,

POR D. FELIX GALISTEO Y XIORRO,
Profesor de Cirugia en esta Corte.



CON LICENCIA:

EN MADRID EN LA IMPRENTA DE BENITO CANO.

AÑO DE MDCCLXXXVII.

*Se hallará en la Librería de Francisco Fernández, enfrente de
las Gradass de San Felipe el Real.*

Portada de la versión en idioma castellano de los
aforismos de Hermann Boerhaave.

Por los mismos años surge - con el ilustre Hermann Boerhaave, el concepto de que el raquitismo era causado - por un veneno venéreo. Promovido por su famoso discípulo, el barón Gerhardt Van Switen, fundador de la escuela vienesa de pediatría, tal teoría dio lugar al tratamiento de los niños raquíticos con jarabe de mercurio, y a ella le fueron fieles los franceses hasta bien entrado el siglo XIX. En efecto, en Francia, bajo la guía de Jules Parrot, se mantuvo la tesis del origen sifilítico del raquitismo - con admirable perseverancia

y no fué sino hasta 1925 que por influencia de Bernard Marfan se le abandonó en definitiva.

Como la primeramente descrita enfermedad por contaminación atmosférica que parece ser, el raquitismo empezó a ser bien conocido al tiempo en que se iniciaba el empleo masivo de la hulla como combustible y pronto pasó de las islas británicas al continente europeo, a medida -- que a éste la revolución industrial lo cubría con un siniestro palio -- de humo de carbón y que las angostas callejuelas de sus incipientes -- ciudades se volvían tan carentes de luz solar como plenas de pobres -- (7).

No se conocen muchas referencias acerca del raquitismo en negros antes de la guerra civil norteamericana. Pero ya en 1870, a consecuencia de que gran número de exesclavos de las plantaciones surianas había -- buscado refugio y trabajo en las ciudades del norte, en Filadelfia, ²⁵ por ciento de todos los niños de menos de cinco años de edad eran raquiticos. (8-9). También barría el raquitismo con los pequeños hijos -- de familias inmigrantes de Italia.

En el año de 1919 demostró Kurt Huldshinsky la influencia de la luz ultravioleta, que aplicada sin previo estudio experimental a niños raquiticos, dió lugar a su curación, fenómeno que encontró su explicación cuatro años más tarde, cuando de modo independiente Hess y Steenboeck encontraron que la irradiación de los alimentos con luz ultravioleta -- les confería poder antirraquitico. (10). Identificada la sustancia responsable como ergosterol, quedó resuelto el problema de la prevención y la curación del raquitismo.

La referencia mexicana clásica acerca del raquitismo es el trabajo de ingreso de Mario A. Torroella a la Academia Nacional de Medicina, en

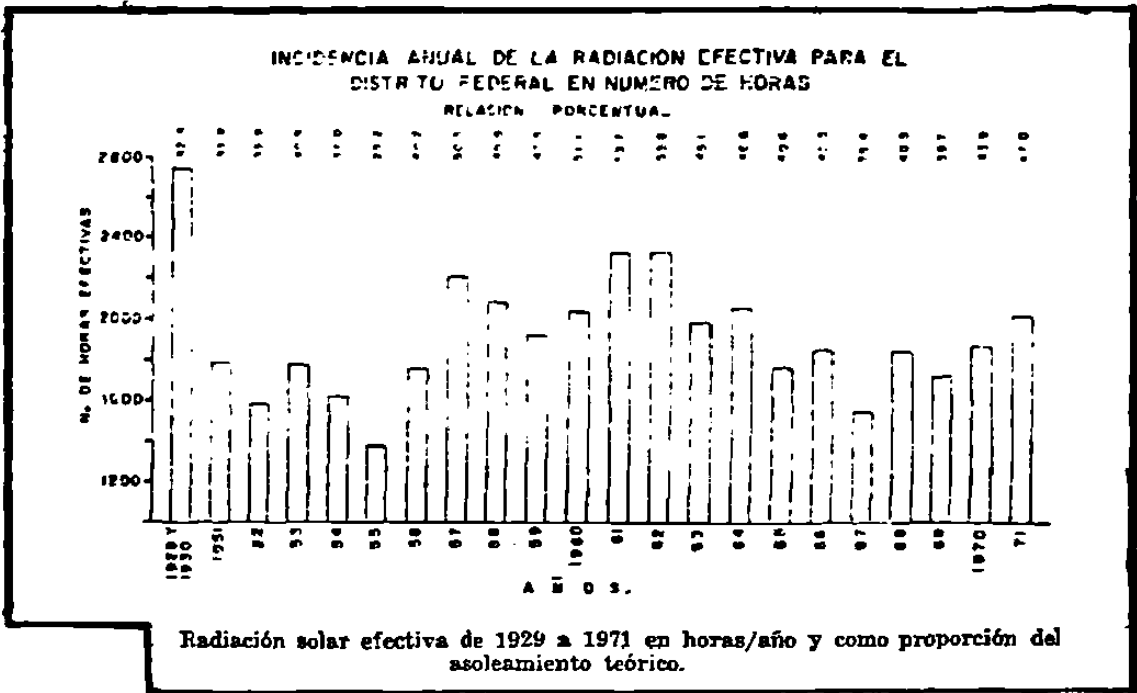
el año de 1927. (11). Señala: "Son de mi modo de pensar tres los factores principales que evitan que en México exista el raquitismo: nuestro sol tan rico en rayos ultravioleta, en la Mesa Central sobre todo; la alimentación de nuestro pueblo tan rica en calcio y tercero, de un modo secundario, la alimentación materna".

Sesenta años han transcurrido desde que esto se dijo. Ahora el raquitismo aquí abunda, porque su prevención no ha corrido a las parejas con el deterioro de nuestra luz solar y con la raquitogenicidad de nuestras habitaciones. Ya a principios de los años treinta los insignes pediatras mexicanos Enrique Baz Dresch, Rafael Soto y Demetrio Gonzalez Calzada comenzaron a publicar casos aislados de enfermedad raquítica.

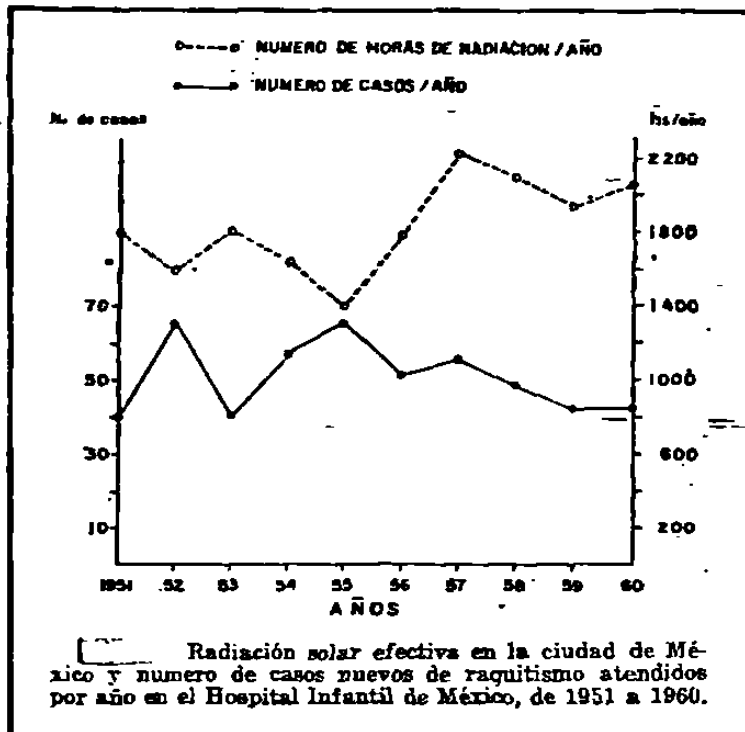
Muy poco después, Juan Farrill y Eduardo Gomez Jáuregui así como --- Jesús Alvarez de los Cobos informaron acerca de más casos en el "Boletín Médico" y años más tarde, el propio Alvarez de los Cobos publicó un artículo extenso sobre el raquitismo del prematuro. (12).

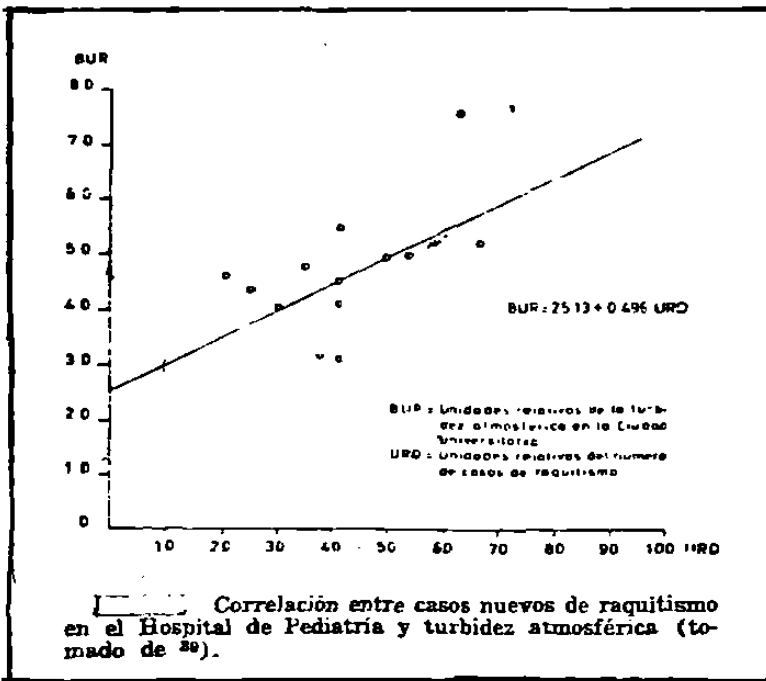
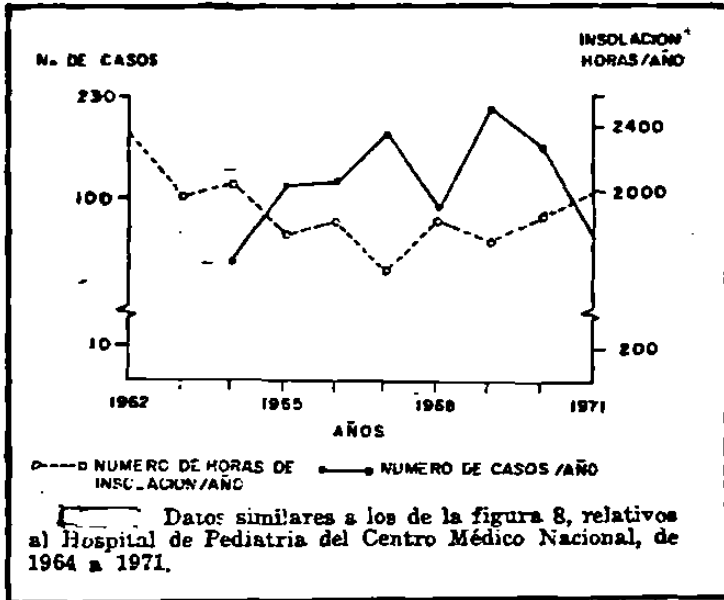
La tesis profesional de Víctor Caloca, (13) que fué dirigida por -- los doctores Eugenio Toussaint y Silvestre Frenk, presenta la primera información acerca de la radiación solar incidente efectiva en el Valle de México, la cual, completada siete años más tarde abarca desde 1929 hasta 1971 y revela una relación inversa con la incidencia de casos nuevos de raquitismo primario. Se pudo demostrar que existía una correlación directa entre la frecuencia de casos hospitalizados por raquitismo y la turbidez causada por la contaminación atmosférica. (14).

Esto ha dado lugar a fructíferas investigaciones sobre los aspectos geográficos y biometeorológicos del raquitismo, acerca de las condiciones atmosféricas que prevalecen en las áreas en que habitan los niños raquíticos. (15).



Radiación solar efectiva de 1929 a 1971 en horas/año y como proporción del
asoleamiento teórico.





HIPOTESIS.

DE NULIDAD: Todos los pacientes con deformidades esqueléticas son raquíticos y pueden ser manejados adecuadamente con vitamina D.

ALTERNA: Un porcentaje importante de pacientes (sobre todo niños) con deformidades esqueléticas padecen raquitismo y de estos algunos presentan su variedad hipofosfémica resistente a la Vitamina D, manifestado por falta de respuesta al manejo con altas dosis de vitamina D.

OBJETIVOS.

- a).- Definir los parámetros específicos para el diagnóstico adecuado de estos pacientes.
- b).- Establecer su frecuencia en pacientes revisados por deformidades esqueléticas.
- c).- Determinar los resultados a largo plazo con tratamiento específico.
- d).- Revisión de la bibliografía sobre esta patología.

GENERALIDADES SOBRE RAQUITISMO Y VITAMINA D.

DEFINICION.

La vitamina D actualmente considerada como hormona y sus metabolitos, intervienen en forma importante en el metabolismo mineral. Después de formarse en la piel ó adquirirse en la dieta, la vitamina D sufre sucesivas hidroxilaciones en el hígado y riñón que convierten sustancias inactivas en activas para el metabolismo mineral, especialmente del calcio, de acuerdo a los sitios de hidroxilación que se presentan.

La carencia ó trastorno del metabolismo de esta hormona trae como consecuencia la aparición de alteraciones esqueléticas denominadas raquitismo cuando se trata de individuos en crecimiento, caracterizada por un aumento del tejido osteoide y disminución del frente de mineralización ósea.

METABOLISMO DE LA VITAMINA D.

La vitamina D circulante proviene de dos fuentes: 1. La síntesis endógena: que ocurre cuando la piel se expone a la luz ultravioleta, transformando al 7-hidrocolesterol en colecalciferol ó vitamina (Vit.)D₃. 2. Ingestión: La vitamina D₃ puede obtenerse de algunos alimentos que contienen esta hormona en forma natural ó que han sido adicionados a la misma.

Un compuesto similar, la vitamina D₂ ó ergocalciferol, se encuentra en los vegetales y tiene los mismos efectos biológicos que la vit. D₃.

Las vitaminas D₂ y D₃ son absorbidas por la mucosa intestinal y después de participar en la circulación enterohepática, junto con la vitamina D₃ sintetizada en la piel, pasan a la circulación general, donde se unen a una proteína transportadora (alfa globulina), que las lleva nuevamente al hígado, donde las vitaminas D₂ y D₃ son hidroxiladas en el carbono 25, formando la 25-OH- vitamina D₃. Las concentraciones séricas de este metabolito varían de 10 a 80 ng/ml, dependiendo de la ingesta y de la exposición al sol. Este metabolito de la vitamina D ha demostrado actividad sobre la reabsorción tubular de fósforo y calcio e interviene en la absorción intestinal de fósforo. En la circulación se une a una proteína transportadora (alfa globulina) que la conduce hasta el riñón.

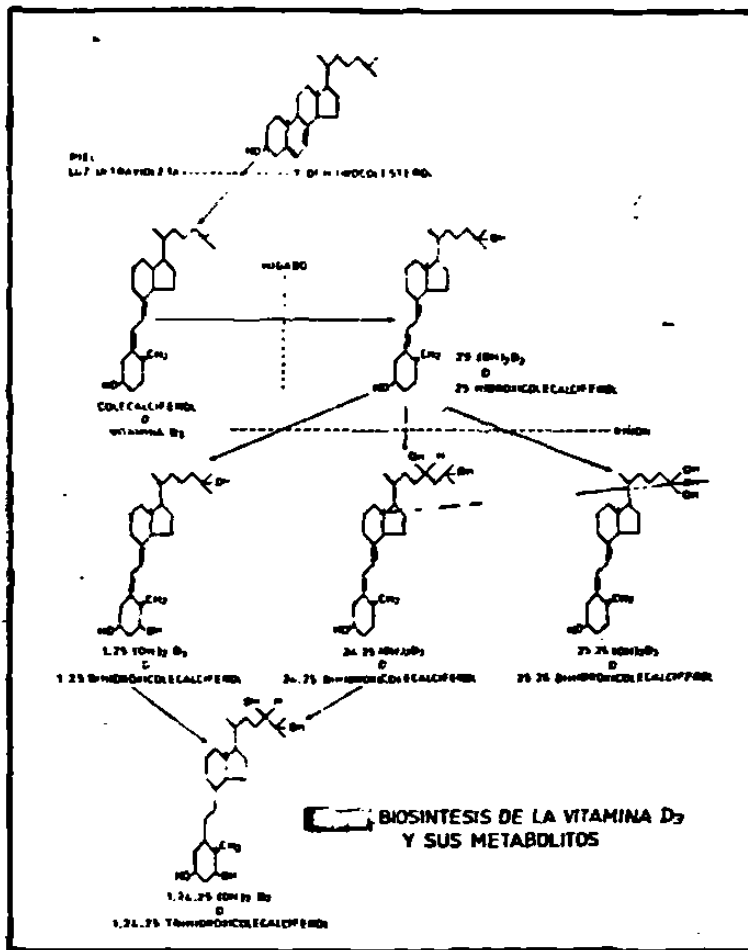
En este sitio, la 25-OH- vitamina D es nuevamente hidroxilada, ahora, en el carbono 1, formando entonces la 1,25-dihidroxitamina D (1,25 (OH)₂D). Esta reacción es catalizada por un sistema enzimático mitocondrial, localizado especialmente en las células tubulares renales, - aunque también se ha demostrado su presencia en la placenta.

Los niveles plasmáticos de 1,25-(OH)₂D se encuentran habitualmente entre 24 y 55 pg/ml, tasas mil veces menores que los niveles de 25(OH) D y su formación está regulada por los siguientes factores: a) Hipocalcemia, probablemente a través de un incremento en los niveles de parathormona; b) Hipofosfatemia.

Por el contrario, la presencia de 1,25(OH)₂D inhibe la hidroxilación del carbono 1 y estimula el sistema 24-hidroxilasa, formandose así la 24, 25(OH)₂D.

La 1.25 (OH)₂D es el metabolito más activo en cuanto a la promoción de la absorción intestinal de calcio y de la resorción esquelética con

liberación de este ion. Otros metabolitos como la 24, 25(OH)₂D, la 25, 26(OH)₂D y la 1,alfa 24,25(OH)₂D han sido descritos, pero su importancia biológica aún no están bien establecidas; Se piensa que pueden jugar un papel en el control de la mineralización del hueso y el cartílagos.

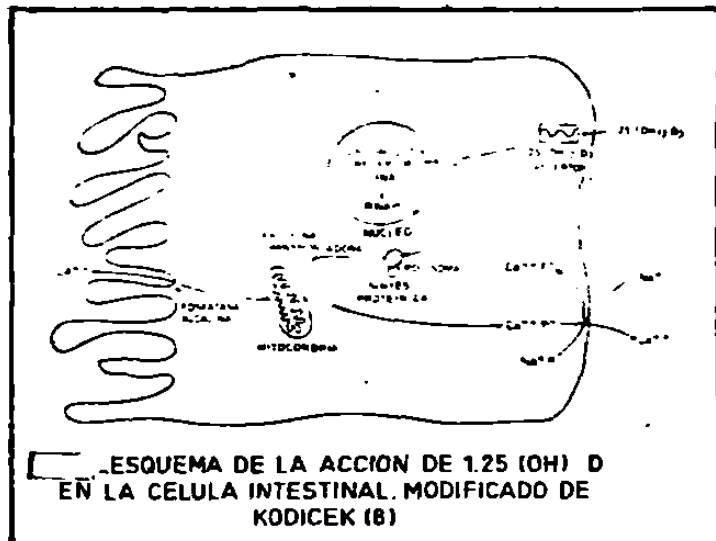


MECANISMOS DE ACCION DE LA VITAMINA D.

La actividad biológica de la vitamina D afecta funciones intestinales, renales, óseas y musculares.

a).- Acción en intestino:

En la mucosa intestinal, la absorción de calcio es estimulada mediante mecanismos similares a los de otras hormonas esteroideas. La 1 alfa $25(OH)_2D$ penetra a la célula, se une a receptores citoplasmáticos que la conducen al núcleo donde promueve la síntesis de una proteína intracelular transportadora de calcio y también aumenta la permeabilidad de la membrana a este ion mediante activación de una fosfatasa alcalina. Una vez que el calcio atraviesa la membrana intestinal, es captado transitoriamente por las mitocondrias, después se une a la proteína transportadora que lo conduce hasta la membrana serosa. El paso del calcio en el lado seroso de la mucosa intestinal es mediado por un mecanismo de bomba energética que involucra ATP y que posiblemente lo intercambia por sodio.



b).- Acción en el esqueleto:

En el hueso, los metabolitos activos de la vitamina D actúan estimulando la resorción y promoviendo la calcificación de la matriz orgánica.

El hueso está en constante proceso de remodelación, que involucra tres pasos: activación, resorción y formación.

La activación consiste en la transformación de células mesenquimatosas indiferenciadas en osteoclastos, los cuales efectúan la resorción. La formación de hueso nuevo requiere la transformación de células mesenquimatosas en osteoblastos, que se encargan de la síntesis de la matriz ósea.

Hay un tercer tipo de células óseas los osteocitos, que son producto de la maduración de los osteoblastos.

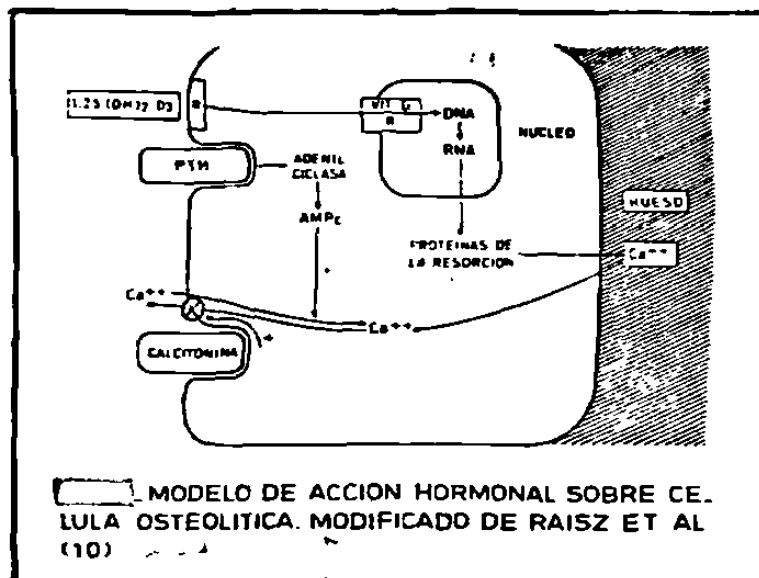
La remodelación se efectúa mediante un constante cambio en las poblaciones de estas células, unas veces aumentando los osteoclastos y otras veces los osteoblastos.

Tanto la vitamina D como la parathormona (PTH) estimulan la resorción, aunque por mecanismo diferentes. La PTH incrementa la población y la actividad de los osteoclastos; La acción de la vitamina D no es tan clara; aparentemente actúa incrementando la actividad osteolítica de los osteocitos maduros. Esto hace que se movilicen iones de calcio y fósforo desde el hueso calcificado antiguo hacia la matriz ósea recién formada u osteoide.

Otra hormona importante en la remodelación esquelética es la calcitonina que incrementa la formación de hueso nuevo, estimulando la formación de osteoblastos y disminuyendo la de osteoclastos.

MECANISMOS DE ACCION DE LA VITAMINA D A NIVEL CELULAR.

Raisz ha propuesto un modelo de osteocito osteolítico, indicando -- sus posibles mecanismos reguladores: La $1,25(\text{OH})_2$ vitamina D se une a un receptor de membrana y es transportada al núcleo, donde penetra uniéndose a otro receptor, induciendo la síntesis de RNA que controla la formación de proteínas involucradas en la resorción de calcio y en su transporte hacia el torrente circulatorio.



El mecanismo exacto de la remoción de calcio en el hueso aún no está confirmado. Lo que sí se ha corroborado es la existencia de receptores de membrana para los metabolitos de la vitamina D en hueso, intestino, riñón y paratiroides.

Los metabolitos de la vitamina D aparentemente actúan manteniendo los niveles de calcio mitocondrial, citoplásmico y extracelular, permitiéndole a la célula responder ante la PTH y otros primeros mensajeros.

Debido a esto, la PTH para actuar efectivamente en hueso e intestino requiere de la presencia de vitamina D.

En riñón parece haber evidencia de una acción directa de la vitamina

D y sus metabolitos, aumentando mediante un mecanismo similar, la reabsorción tubular fraccionada de fósforo, calcio y sodio. En este aspecto, parece ser la 25-OH-vitamina D el metabolismo más activo.

EL PROCESO DE MINERALIZACION OSEA.

La mineralización ósea requiere:

- a) Una función osteoblastica adecuada, para la síntesis de los componentes de la matriz orgánica.
- b) La incorporación de los iones calcio y fósforo del líquido extracelular a la fase mineral, y
- c) El mantenimiento de un pH crítico (7.6) en los sitios de mineralización.

Tanto en el hueso cortical como en el trabecular, primero se inicia la formación de osteoide a una velocidad de una micra/día, y una vez que alcanza un grosor de 10-15 micras, comienza la mineralización.

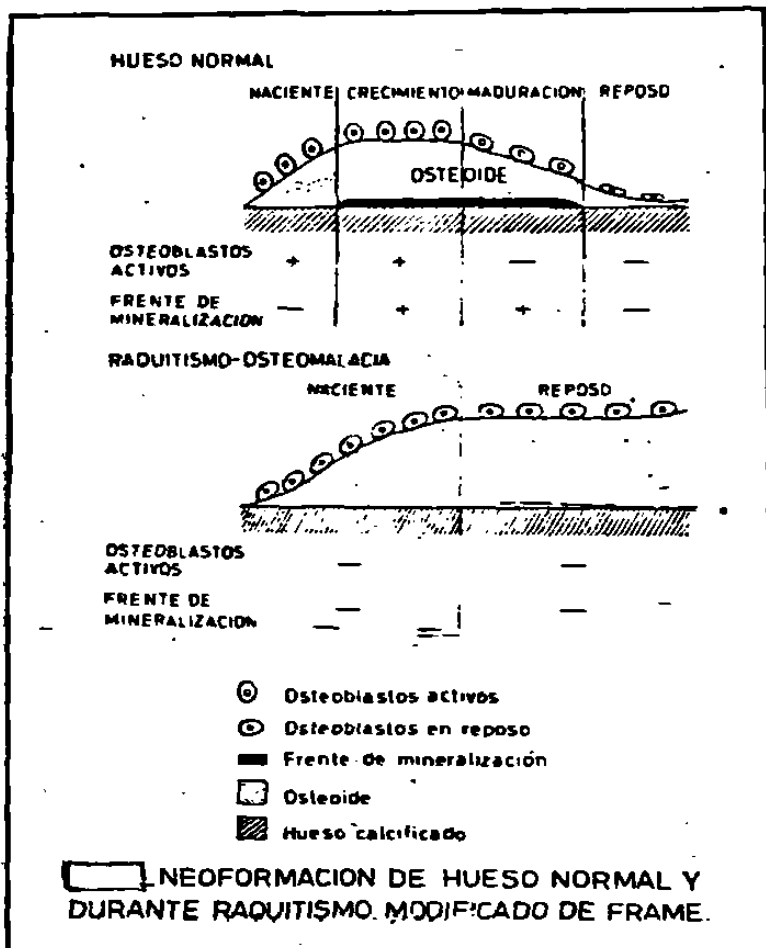
Durante el proceso de formación de hueso nuevo en la superficie del osteoide, los osteoblastos se observan redondeados y basofílicos, con datos que indican síntesis proteínica. Después disminuyen la síntesis de matriz orgánica, pero la mineralización continúa hasta que se completa en ese sitio la formación de hueso. La banda de osteoide se adelgaza y los osteoblastos en su superficie se vuelven aplanados y pálidos.

La zona de unión entre el osteoide y el hueso mineralizado se llama "zona de demarcación". El osteoide inmediato a esta zona tiene altas concentraciones de lípidos y zinc y se incorporan a él sustancias minerales con afinidad ósea formándose el "frente de mineralización".

Normalmente el 80% de la superficie del osteoide muestra un frente de mineralización.

Durante el proceso de mineralización se presentan 4 fases; en la -- primera llamada "naciente" y en la última, llamada "de reposo", no ocu-- rre mineralización. En las intermedias, llamadas "de crecimiento y ma-- duración", se puede observar el frente de mineralización. Pueden pres-- entarse interrupciones periódicas de la mineralización, que pueden du-- rar varios días y cuya razón se desconoce.

En resumen, en la deficiencia de vitamina D se reconocen 3 defectos fundamentales a nivel óseo:



1. Osteoblastos en menor número y estructuralmente anormales (menos sistema retículo endoplásmico, menos basofilia y más glucógeno).
2. Retraso en la síntesis de matriz orgánica, la cual también madura en forma tardía y posiblemente sea anormal.
3. Retraso en la velocidad de la mineralización.

166846

CAMBIOS BIOQUIMICOS EN EL RAQUITISMO.

La deficiencia de vitamina D disminuye la absorción intestinal de calcio y también la movilización del mismo a partir del hueso hacia el torrente sanguíneo; Esto ocurre, tanto por la propia carencia de vitamina D, como por disminución de su actividad permisiva para las acciones de la parathormona sobre estos sitios. Al disminuir la concentración extracelular de calcio se presenta como respuesta un hiperparatiroidismo secundario.

El incremento de PTH produce una disminución de la reabsorción tubular proximal de fosfatos, ocasionando hiperfosfaturia e hiperaminoaciduria generalizada.

Es común encontrar hipofosfatemia mas ó menos grave, la que se debe a una combinación de factores: a) Hiperparatiroidismo secundario, que conduce a hiperfosfaturia; b) Alteración en la absorción intestinal de fosfatos; c) Disminución de la conservación renal de fosfatos por carencia de vit. D.

Los niveles de fosfatasa alcalina generalmente se encuentran muy elevados.

La hipocalcemia que también existe, puede ser agravada por la presencia de hipomagnesemia, ya que se requieren niveles adecuados de magnesio para la secreción y acción de PTH sobre el esqueleto.

RAQUITISMO HIPOFOSFATEMICO RESISTENTE A LA VITAMINA D.

DEFINICION.

Esta variedad de raquitismo, es predominantemente un trastorno familiar transmitido por herencia dominante ligada al cromosoma X; sin embargo, se han descrito pacientes con formas esporádicas ó transmitidas por herencia autosómica dominante. Las formas esporádicas descritas, presentan características semejantes a la variante ligada al cromosoma X, por lo cual se incluyen en este último grupo de pacientes, considerándolas como formas en las cuales no ha sido posible definir claramente el patrón hereditario. Se ha sugerido también que los casos esporádicos, podrían ser transmitidos en forma recesiva ó representar nuevas mutaciones.

En este trabajo se revisarán las características clínicas, bioquímicas y evolutivas del raquitismo hipofosfatémico resistente a la vit.

CUADRO 1	
TIPOS DE RAQUITISMO RENAL	
I. Primario	
A. Raquitismo hipofosfatémico resistente a la vitamina D	
1. Ligado al cromosoma X, dominante	
2. Autosómico dominante	
a. Enfermedad ósea hipofosfatémica autosómica dominante	
3. Esporádico	
B. Raquitismo dependiente de vitamina D	
1. Tipo I	
2. Tipo II	
II. Secundario	
A. Acidosis tubular renal	
B. Síndrome de Fanconi	
C. Insuficiencia renal crónica	

D ligado al cromosoma X, -- mencionándose la variante - autosómica dominante sólo - con fines de diagnóstico diferencial. (RHR-X).

El RHR-X es la forma de presentación más frecuente del raquitismo hipofosfatémico resistente a la vit. D.

ASPECTOS GENETICOS.

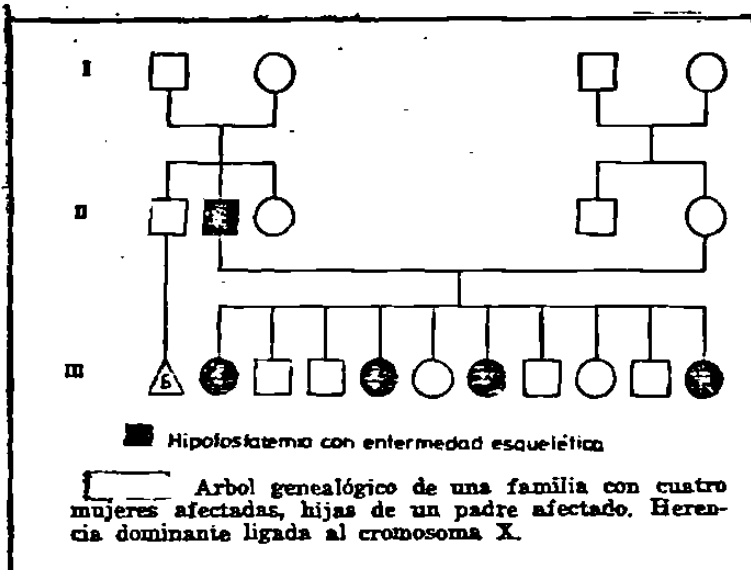
Se ha demostrado que el RHR-X se transmite a través de un gen dominante anormal ubicado en el cromosoma X; sin embargo, la alteración hereditaria presenta diversos grados de penetrancia, pudiendo manifestarse como hipofosfatemia asociada a enfermedad ósea moderada ó severa ó como hipofosfatemia aislada, sin evidencia de raquitismo previo o activo. De esta manera, la hipofosfatemia constituye una determinante importante para identificar el patrón hereditario de una familia en estudio.

CUADRO 2
ALTERACIONES BIOQUIMICAS EN UNA FAMILIA CON RAQUITISMO HIPOFOSFATEMICO RESISTENTE A LA VITAMINA D LIGADO AL CROMOSOMA X

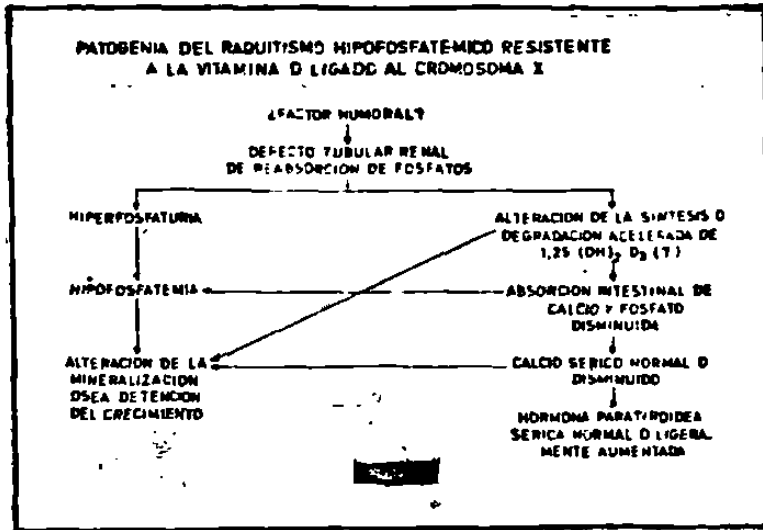
	Edad (años)	Calcio (mg/dl)	Fósforo (mg/dl)	Fosfatasa alcalina (U.B.)	RT _{res} (%)
Propositus*	9	9.0	2.1	> 33	40
Hermano	7.5	9.0	2.0	> 33	—
Hermano	2.5	8.5	2.1	> 33	60
Madre	32	8.6	1.7	6.9	—

* Sexo masculino.
 Factores de conversión: Calcio: mg/dl × 0.2495 = mmol/l; fósforo: mg/dl × 0.3229 = mmol/l.

En el tipo de herencia -- mencionado no ocurre transmisión de padres afectados a hijos varones, ya que estos últimos reciben del padre el cromosoma Y normal; En cambio, todas las hijas reciben del padre afectado el cromosoma X con el gene dominante anormal y por consiguiente, todas serán afectadas. Esta forma de herencia también permite predecir que aproximadamente la mitad de los hijos de las mujeres afectadas heredarán el rasgo anormal, independientemente de su sexo.



PATOGENIA.



Se ha demostrado que los pacientes con RHR-X presentan defecto de la reabsorción tubular renal de fosfatos con el subsiguiente desarrollo de fosfaturia e hipofosfatemia. Asimismo, se ha observado que el defecto de transporte se localiza únicamente en el túbulo renal

proximal y no se expresa simultáneamente en la célula intestinal, eritrocitos ó glándulas salivales.

Se ha demostrado que los niveles de PTH son normales o se hallan sólo ligeramente elevados en los pacientes no tratados; sin embargo, existen evidencias que señalan que la hormona paratiroidea juega un papel "facilitador" en la alteración del transporte máximo (Tm) de fosfatos en el túbulo renal. Así, diversos autores han demostrado que el incremento de la calcemia por medio de la infusión de calcio, en pacientes con RHR-X, produce reducción en la concentración sérica de la hormona paratiroidea, con incremento del porcentaje de reabsorción tubular de fosfatos a valores cercanos a lo normal. (25,29)

Por otro lado, el estudio del metabolismo de la vit. D en pacientes con RHR-X, ha demostrado niveles circulantes normales de 25-hidroxicolecalciferol ($25\text{OH}D_3$), con incremento adecuado de los mismos, después de la administración de vitamina D. (30) Sin embargo, en estudios recientes se han observado niveles bajos de 1,25-dihidroxicolecalciferol ($1,25(\text{OH})_2D_3$) en estos pacientes, inadecuados en relación a la hipofosfatemia presente.

Se ha sugerido que esta última situación podría deberse a un defecto primario ó inhibición del sistema enzimático de la 25-hidroxivitamina D -1 alfa hidroxilasa (que interviene en la conversión del $25\text{OH}_2\text{D}_3$ a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ o a degradación acelerada del $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. (31) En concordancia con los hechos anteriores se ha observado que la administración de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, corrige el defecto de reabsorción intestinal de calcio y fosfato que presentan estos pacientes.

Sin embargo, al momento actual, aún se encuentra por dilucidar si el defecto de reabsorción tubular renal de fosfatos, es primario ó secundario a la acción de algún factor humoral aún no identificado.

Por todo ello se ha concluído que existe la posibilidad de que la secreción de algún factor humoral pueda ser responsable del defecto tubular renal en pacientes con RHR-X.

MANIFESTACIONES CLINICAS.

La manifestación clínica más común del RHR-X es el retardo del crecimiento corporal con talla baja, con ó sin desarrollo de lesiones raquílicas en el niño u osteomalácicas en el adulto. Los pacientes afectados habitualmente no presentan hipotonía, debilidad muscular, tetania ó crisis convulsivas, manifestaciones frecuentes en niños con raquitismo dependiente ó por deficiencia de vitamina D.

La alteración bioquímica fundamental, la hipofosfatemia, puede estar presente desde el nacimiento ó desarrollarse hasta la edad de 6 a 12 meses. Cuando aparece la hipofosfatemia, se retarda el crecimiento esquelético y en ocasiones, también la edad ósea.

En los niños afectados que desarrollan lesiones raquíticas, la enfermedad se reconoce habitualmente cuando el niño comienza a caminar; sin embargo, si se realizan estudios radiográficos óseos en el primer año de vida, pueden observarse las lesiones raquíticas iniciales. Estas lesiones se asocian además a elevación de los niveles séricos de fosfatasa alcalina.

A medida que progresa el crecimiento corporal en los niños sin tratamiento, ocurren deformaciones de los miembros inferiores, que incluyen desarrollo de genu varum ó genu valgum, debido a la presencia de lesiones raquíticas epifisiarias en las partes distal del fémur y proximal de la tibia. En los casos graves pueden presentarse deformaciones óseas severas como coxa vara ó tibias en forma de sable. Las fracturas óseas son más frecuentes en los adultos afectados.

Habitualmente, la longitud del tórax es normal en los niños con RH R-X, por lo que la talla baja es debida principalmente al acortamiento de las extremidades inferiores. Algunos pacientes desarrollan deformidades torácicas, principalmente el denominado tórax "en quilla". En cambio, a diferencia de lo que se observa en pacientes con raquitismo deficiente ó dependiente de vitamina D es rara la presentación de rosario raquítico y deformación de las extremidades superiores.

Además, los pacientes con formas severas de RHR-X pueden presentar deformaciones de la región maxilofacial con retardo del desarrollo dental y fracturas, abscesos y pérdidas dentarias; asimismo, se observa con frecuencia agrandamiento de la cavidad que contiene la pulpa.

Las manifestaciones clínicas del raquitismo, son habitualmente menos aparentes en las mujeres que en los varones de la misma familia; Sin embargo, las mujeres pueden también presentar deformaciones óseas severas. Por otro lado, pueden observarse amplias variaciones en el -

compromiso óseo y en el retardo del crecimiento en miembros de una misma familia, aún del mismo sexo, a pesar de la presencia de grados comparables de hipofosfatemia.

HALLAZGOS DE LABORATORIO.

Las alteraciones bioquímicas básicas en los niños con RHR-X consisten en la presencia de hipofosfatemia, aumento de la fosfatasa alcalina, e hiperfosfaturia. En los pacientes afectados, se han observado variaciones en la edad en que se presenta la hipofosfatemia, la cual constituye la alteración bioquímica básica en esta enfermedad. Así, Harrison y col. han observado desarrollo de la hipofosfatemia después de los 6 meses de edad, en tanto que Stickler (32) la encontró desde la etapa neonatal.

Los niveles séricos de fosfatasa alcalina, se encuentran elevados en los niños con evidencia de raquitismo y pueden encontrarse normales en los individuos hipofosfatémicos sin evidencia radiológica de raquitismo. La concentración de calcio sérico puede hallarse normal ó ligeramente reducida. (33) Asimismo, aunque se ha descrito el hallazgo de hipomagnesemia, (34) el magnesio sérico es habitualmente normal. Finalmente, los niveles séricos de sodio, potasio, pH, CO₂ total, urea y creatinina son normales.

Característicamente, los pacientes con RHR-X presentan disminución de la reabsorción tubular renal de fosfato y aumento de su excreción; asimismo, el transporte tubular máximo para la reabsorción del fosfato (TmPO₄) se encuentra reducido al igual que el porcentaje de reabsorción tubular de fosfatos (RT po₄). La excreción urinaria de calcio es normal ó baja en los pacientes no tratados. habitualmente, estos pacientes no presentan aminoaciduria ni glucosuria

Los niveles de la hormona paratiroidea circulante son habitualmente normales, aunque se han descrito pacientes con niveles elevados ó bajos de la hormona. En algunos casos, se observa incremento de los niveles de hormona paratiroidea al ser sometidos a tratamiento con soluciones de fosfato y vitamina D₂ en altas dosis; sin embargo, estos valores se normalizan al sustituir la vitamina D₂ por 1,25(OH)₂D₃.

HALLAZGOS RADIOGRAFICOS.

Es frecuente el hallazgos de lesiones esqueléticas raquíticas en niños con RHR-X. En casos severos, pueden observarse además diversos grados de desmineralización ósea. Radiográficamente los defectos de calcificación del cartílago epifisiario, se detectan fundamentalmente en las terminaciones distales de los huesos largos característicamente ocurre ampliación del espacio entre la epífisis y la metáfisis y la línea metafisiaria de calcificación presenta apariencia irregular y "dehilachada", conformando la imagen "en copa" con concavidad hacia el lado epifisiario. Histológicamente, la lesión esquelética es generalizada y se caracteriza por la presencia de proporciones aumentadas de osteoide no mineralizado (colágeno) y defectos de mineralización.

TRATAMIENTO.

Rasmussen y Anast (25) han sugerido recientemente iniciar el tratamiento con suplemento de fosfatos y dosis bajas de 1,25(OH)₂D₃ (0.25 a 0.5 microg./día). Si a las tres semanas de tratamiento la relación calcio/creatinina en orina es menor de 0.25, puede aumentarse progresivamente la dosis de 1,25(OH)₂D₃, hasta que esta relación se acerque

al valor señalado. Debe vigilarse asimismo la calcemia. La dosis terapéutica de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ha variado entre 20 a 40 ng/kg/24 horas ó 0.5 a 2 microg./24 horas. (39) Algunos autores han llegado a utilizar dosis tan altas como 4 microg./24 horas (80 ng/kg/24 horas) en niños mayores, sin inducir hipercalcemia, aunque con desarrollo de hipercalcemia. (40)

Cuando se compara el efecto del tratamiento con $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ asociado a fosfatos con el de dosis altas de vitamina D_2 también asociada a fosfatos, se observa en el primer caso, mayor incremento en los niveles de fósforo sérico (a valores cercanos a los inferiores normales), normalización de la fosfatasa alcalina sérica, sin cambios importantes en los niveles de calcio sérico, los cuales se mantienen en límites normales.

La preparación oral de fosfato recomendada, consiste en la disolución de fosfato sódico dibásico 13g y ácido fosfórico (N.F. 85%) 58.5 g en un litro de agua. Un mililitro de la solución contiene 30 mg de fósforo elemental. El tratamiento se inicia habitualmente con dosis de 5 ml administradas c/4 horas, cinco veces al día; la dosis se incrementa progresivamente hasta alcanzar aprox. 15 ml por dosis. Los principales problemas del tratamiento, son la frecuencia con la que las dosis deben ser administradas durante el día. (41) y el desarrollo de cuadros diarreicos en las primeras semanas de tratamiento.

El nombre comercial de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ usado en nuestros pacientes es Rocaltrol, Roche.

MATERIALES Y METODOS.

INTRODUCCION.

Se revisaron para nuestro estudio pacientes que se enviaron por primera vez al DEPARTAMENTO DE ORTOPEdia PEDIATRICA DEL HOSPITAL GENERAL DE ZONA Y ESPECIALIDADES # 21 IMSS de las diferentes consultas de médicos familiares ó pediatras, en el período comprendido entre el mes de enero a diciembre de 1986.

Se incluyeron-cuatro pacientes en este estudio a los cuales se les habia diagnosticado raquitismo y habían recibido por diferentes períodos de tiempo altas dosis de vitamina D sin respuesta a la misma y se enviaron a nosotros por deformidades esqueléticas.

CUADRO 1

CASO	EDAD	SEXO	ANTECEDENTES
1	8 a	Masc.	No consanguinidad, hermana con raquitismo, resto negativo.
2	10 a	Fem	Hermana del caso 1.
3	7 a	Masc	No consanguinidad, resto de antecedentes negativos.
4	10 a	Masc.	No consanguinidad, resto de antecedentes negativos.

CUADRO 2

CASO	TRATAMIENTO PREVIO	DIAGNOSTICO DE ENVIO
1	A la edad de 4 años dosis no especificadas de vitamina D por espacio de 2 a	Deformidad en ambas rodillas (genu varum)
2	Por espacio de dos años dosis no especificadas de vitamina D	Se detecta al interrogar a los familiares del caso 1
3	Vitamina D 50 000 UI/día desde la edad de 4 años por espacio de un año	Hallazgo radiográfico de deformidad en epífisis proximal de fémur derecho
4	Dosis no especificada de vitamina D por espacio de un año	Retraso del crecimiento y genu valgo

CUADRO 3

CASO	DEFORMIDAD ESQUELETICA DETECTADA
1	Genu varum, tórax en quilla y talla baja
2	Genu varum moderado
3	Acortamiento MPD, marcha disbásica a expensas de MPD y talla baja
4	Tórax en quilla, talla baja y genu valgo bilateral

CUADRO 4

HALLAZGOS DE LABORATORIO

CASO	1	2	3	4	Valores normales
SANGRE					
Hemoglobina	12	13	11.5	12	13-17
Creatinina	0.9	0.7	0.7	1.0	0.4-1.0
Calcio	9.0	8.0	9.8	7.5	9.0-11.0
Fósforo	2.1	2.9	2.0	1.5	3.9-7.3
Fosfatasa alcalina	33	38	30	30	5-12
Magnesio	2.1	2.0	2.0	1.9	1.8-3.0
ORINA					
pH	5.0	4.9	5.2	5.6	
Densidad	1.025	1.015	1.019	1.039	
Gluçosa	neg	neg	neg	neg	negativo
Fosfato mg/kg/24 h	20	25	30	27	15-20
Calcio mg/kg/24 h	0.5	0.7	neg	0.3	-5

CUADRO 5

CASO

HALLAZGOS RADIOGRAFICOS

- 1 Genu varo bilateral con defecto en la calcificación de epífisis distal de fémur y proximal de tibia, ampliación e irregularidad espacio entre metáfisis y epífisis
- 2 Genu varo bilateral, defecto de calcificación de epífisis distal de fémur y proximal de tibia, ensanchamiento de metáfisis e irregularidad de línea epifisiaria.
- 3 Coxa vara derecha, ensanchamiento de línea metaepifisiaria e irregularidad de la misma con osteoporosis marcada
- 4 genu valgo bilateral, irregularidad epífisis, tórax en quilla

CUADRO 6

CASO	TRATAMIENTO	TIEMPO DE ADMINISTRACION
1	Rocaltrol (1,25 dihidroxivitamina D ₃) 0.25 microg/día y 1 microgramo/24 hrs. Fosfato oral 5 ml c/4 hrs a 15 ml c/4 hrs	12 meses; Ajuste de la dosis al primer mes
2	Rocaltrol 0.25-1 microg/día Fosfato oral 5-15 ml c/4 hrs	10 meses; Ajuste de la dosis al primer mes
3	Rocaltrol 0.25-0.50 microg/día Fosfato oral 5-10 ml c/4 hrs	3 meses; Ajuste de la dosis al primer mes
4	Rocaltrol 0.25 microg/día Fosfato oral 5 ml c/4 hrs	2 meses.

RESULTADOS.

A continuación expondremos detalladamente los cambios ocurridos a nivel sanguíneo, en orina, los cambios detectados radiológicamente y en el crecimiento corporal.

CAMBIOS SANGUINEOS.

Antes del tratamiento, todos los pacientes presentaban niveles sanguíneos de calcio en límites normales ó ligeramente disminuídos, mientras que el fósforo estaba disminuído y la fosfatasa alcalina marcadamente elevada.

En los primeros dos meses de tratamiento en los casos 1, 2 y 3 se observó incremento en el fósforo sérico, calcio dentro de lo normal y además disminución paulatina de los niveles de fosfatasa alcalina, de manera que al sexto mes de tratamiento, se reportaron calcio, fósforo y fosfatasa alcalina dentro de límites normales. En el caso 4 al mes de tratamiento se reportaron calcio normal, fosfatasa alcalina ligeramente elevada y fósforo en límites normales bajos.

CAMBIOS EN ORINA.

EN LOS CASOS 1 y 2 al mes de tratamiento se observó fosfato en orina en límites normales. En el caso 3 el fosfato se reportó en límites normales al tercer mes de tratamiento. En el caso 4 no se valoró.

CAMBIOS RADIOLOGICOS.

La evolución de las lesiones raquílicas en las áreas metafisiarias de los huesos largos, fué observada estrechamente durante el régimen de tratamiento en los casos 1 y 2 principalmente.

Sin tratamiento el raquitismo activo fué evidente. Las lesiones parecían estar relacionadas principalmente a un estado hipofosfatémico; Desde que se inició la administración de fosfato, se determinó un marcado efecto curativo el cual se ha mantenido durante el tratamiento, con desaparición de la irregularidades epifisiarias, así como la osteoporosis, con disminución paulatina de las deformidades esqueléticas.

En el caso 3 discreta mejoría en cuanto a disminución de las irregularidades metaepifisiarias. En el caso 4 no se valoró.

CAMBIOS EN EL CRECIMIENTO CORPORAL LINEAL.

En los casos 1 y 2, a los 12 y 10 meses de tratamiento respectivamente, se observó incremento en la estatura de 8.6 cm en el caso 1 y 7.5 cm en el caso 2.

En el caso 3 en tres meses de tratamiento, aumento de 1.5 cm de estatura. En el caso 4 no se valoró.

CONCLUSIONES.

- 1.- El raquitismo hipofosfatémico resistente a la vitamina D es de difícil diagnóstico.
- 2.- El Rocaltrol más suplemento de fosfato oral es el tratamiento de elección en la actualidad para esta variedad de raquitismo.
- 3.- El período de tratamiento debe hacerse por un año con ajuste de la dosis al primer mes; Después del primer año se seguirá con dosis pequeñas de mantenimiento con Rocaltrol hasta alcanzar la madurez esquelética.
- 4.- Esta combinación medicamentosa es la combinación con mejores resultados para la corrección del fenotipo anormal del niño en crecimiento con raquitismo hipofosfatémico resistente a la vitamina D.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.-Jonxis JHP: Some investigations on rickets. *J Pediatr* 1961; 59: 607-610.
- 2.-Peiper A: Quellen zur Geschichte der Kinderheilkunde. Bern: Verlag Hans Huber, 1966: 104.
- 3.-Guillimeau J: Child-birth or the happy delivery of women. To which is added a treatise of the disease of infants and young children with the cure of them. London, 1612.
- 4.-Whistler D: Morbo puerili anglorum, quem patrio idiomate indigenae vocant the rickets. Lugduni Batavorum, 1645.
- 5.-Glisson F: De rachitide sive morbo puerili qui vulgo the rickets dicitur. Londinium, 1650.
- 6.-Elsaszer CL: Der weiche Hinterkopf. Stuttgart, 1843.
- 7.-Loomis WF: Rickets. *Scient Amer* 1970; 223: 77-91.
- 8.-Moore N: The cause and treatment of rickets. London; Bradburg, Agnew & Co, 1876.
- 9.-Weick MT: A history of rickets in the United States. *Am J Clin Nutr* 1967; 20: 1234-1241.
- 10.-Hess AF: Rickets including osteomalacia and tetany. Philadelphia: Lea & Febiger, 1930: 30.
- 11.-Torroella MA: ¿Porqué no existe el raquitismo en México? *Gac Méd Méx* 1927; 58: 765-771.
- 12.-Alvarez de los Cobos J: Raquitismo en prematuros. *Bol Méd Hosp Infant Méx* 1949; 6: 375.
- 13.-Clocá Moreno V: Correalación clínico radiológica y de laboratorio en el raquitismo por avitaminosis con base en expedientes clinicos Tesis. Fac de Med. UNAM, 1964.

- 14.-Claloca Moreno V, Galindo Estrada I, Frenck S: Aspectos biometeorológicos en el raquitismo carencial. Arch Invest Méd (Méx) 1973; 4: 115-124.
- 15.-Correa Plata MC: Aspectos geográficos sobre el raquitismo carencial en la ciudad de México. Tesis. Colegio de geografía. UNAM, 1981.
- 16.-Richardson CU, Dorantes-Alvarez LM: Vitamina D y Raquitismo (primera parte). Bol Méd Hosp Infant Méx 1983; 40: 517-423.
- 17.-Gordillo PG, Mota HF, Velázquez-Jones L: Nefrología pediátrica. México: Ediciones médicas del Hosp. Inf de Méx, 1976.
- 18.-Velázquez-Jones L, Gordillo PG: Raquitismo dependiente de vitamina D tipo I: Tratamiento con 1,25-dihidroxiyvitamina D₃. Bol Med Hosp Infant Mex 1984; 41: 36-40.
- 19.-Gordillo PG, Mota HF, Velázquez-Jones L; Diagnóstico y terapéutica de trastornos renales y electrolíticos en niños. 2a ed. Mex: Ediciones Médicas del Hosp Infant Mex, 1981.
- 20.-Avioli LV: Clinical syndromes characterized by disturbances in phosphate transport and excretion. En: Edelmann CM, ed: Pediatric Kidney disease. Boston: Little, Brown & Co. 1978: 1012-1035.
- 21.-Rasmussen H, Anast C: Familial Hypophosphatemic (vitamin D resistant) rickets and vitamin D -dependent Rickets. En: Stanbury JB Wyngaarden JB, Fredrickson DS, eds: The metabolic basis of inherited disease, New York: Mc Graw-Hill Book Co, 1978:1537-1562.
- 22.-Scriver CR, Reade TM, De Luca HF Hamstra AJ: Serum 1,25 dihydroxvitamin D levels in normal subjects and in patients with hereditary rickets or bone disease, N Engl J Med 1978; 299: 976-979.
- 23.-Harrison HE, Harrison HC, Lifshitz F, Johnson AD: Growth disturbance in hereditary hypophosphatemia. Am J Dis Child 1966; 112:290-297.

- 24.-Chesney EW, Mazess RB, Rose P, Hamstra AJ, De Luca HF, Breed AL: Long-term influence of calcitriol (1,25 dihydroxivitaminD) and supplemental phosphates in X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatrics* 1983; 71: 559-567.
- 25.-Rasmussen H, Anast C: Familial hypophosphatemic rickets. En: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, Goldstein JL, Brown MS, eds: *The metabolic basis of inherited disease*. Fifth ed. New York Mc Graw-Hill Book Co, 1983; 1743- 1773.
- 26.-Albright F, BUTLER AM, Bloomberg E: Rickets resistant to vitamin D therapy. *Am J Dis Child* 1937; 54: 529-547.
- 27.-Tenenhouse HS, Scriver CR: Orthophosphate transport in the erythrocyte of normal subjects and of patients with X-linked hypophosphatemia. *J Clin Invest* 1975; 55: 644-654.
- 28.-Arnaud C, Glorieux F, Scriver c: Serum parathyroid hormone in X-linked hypophosphatemia. *Science* 1971; 173: 845-847.
- 29.-Lewy JE, Cabana EC, Repetto HA, Canterbury JM, Reiss E: Serum parathyroid hormone in hypophosphatemic vitamin D -resistant rickets. *J Pediatr* 1972; 81: 294-300.
- 30.-Haddad JG, Chyu JK, Hahn TJ: Serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D in sex-linked hypophosphatemic vitamin D resistant rickets. *J Lab Clin Med* 1973; 81: 22-27.
- 31.-Chan JCM: Renal hypophosphatemic rickets. A review. *Int J Pediatr Nephrol* 1982; 3: 305-310.
- 32.-Stickler GB: familial hypophosphatemic vitamin D resistant rickets. *Acta Pediatr Scand* 1969; 58: 213-219.
- 33.-Reitz RE, Weinstein RL: Parathyroid hormone secretion in familial vitamin D resistant rickets. *N Engl J Med* 1973; 289: 941-945.
- 34.-Reddy V, Sivakumar B: Magnesium-dependent vitamin D resistant rickets. *Lancet* 1974; 1: 963-965.

- 35.-Mc Nair SL, Stickler GB: Growth in familial hypophosphatemic vitamin D resistant rickets. N Engl J Med 1969; 281: 511.
- 36.-Winters RW, Graham JB, Williams TF: A genetic study of familial hypophosphatemia and vitamin D resistant rickets with review of the literature, medicine 1958; 37: 97-142.
- 37.-West CD, Blanton JC: Use of phosphate salts as an adjunct to vitamin D in the treatment of hypophosphatemic vitamin D refractory rickets. J Pediatr 1964; 64: 469-477.
- 38.-Glorieux FH, Holick MF: X-linked hypophosphatemic rickets: Inadequate therapeutic response to 1,25 dihydroxycholecalciferol. Lancet 1973; 2: 287-289.
- 39.-Chan JCM, Lovinger RD: Hypophosphatemic rickets: Effect of 1,25 dihydroxyvitamin D₃ on growth and mineral metabolism. Pediatrics 1979; 64: 488-495.
- 40.-Chan JCM, Bartter FC: Renal hypophosphatemic rickets: Growth acceleration after longterm treatment with 1,25 dihydroxyvitamin D₃. Pediatrics 1980; 66: 445-454.
- 41.-Glorieux FH, Scriver CR: Use of phosphate and vitamin D to prevent dwarfism and rickets in X linked hypophosphatemia. N Engl J Med 1972; 287: 481-487.

