

Raquitismos

J. Bacchetta

Los raquitismos corresponden a anomalías de la mineralización ósea de un esqueleto en crecimiento, por oposición a la osteomalacia, que es el trastorno de la mineralización de un hueso adulto. Las etiologías son múltiples: raquitismo carencial, raquitismo por anomalía genética de la vitamina D (mutación de la 1 α -hidroxilasa [CYP27B1] o mutación del receptor de la vitamina D [VDR]) y raquitismo hipofosfatémico (por desregulación de la vía del factor de crecimiento fibroblástico 23 [FGF23]). El objetivo de esta actualización es reseñar las principales características clínicas y biológicas que permiten distinguir estas diversas formas de raquitismo y después desarrollar los principios terapéuticos. En un futuro cercano, es probable que el enfoque terapéutico del raquitismo hipofosfatémico se modifique gracias a los anticuerpos anti-FGF23 (en proceso de evaluación en ensayos internacionales de fase III).

© 2015 Elsevier Masson SAS. Todos los derechos reservados.

Palabras clave: Raquitismo carencial; Raquitismo resistente a la vitamina D; Raquitismo hipofosfatémico; Vitamina D; FGF23

Plan

■ Introducción	1
■ Reseña de fisiología fosfocálcica	1
Vitamina D	1
Parathormona	2
Factor de crecimiento fibroblástico 23	3
■ Recomendaciones para la suplementación con vitamina D a niños y adolescentes (0-18 años). Ejemplo del caso de Francia	3
■ Raquitismo carencial, consecuencia de la carencia de vitamina D	4
■ Raquitismos por anomalías del metabolismo de la vitamina D	5
■ Raquitismos hipofosfatémicos	6
■ Raquitismos iatrogénicos	6
■ Conclusión y perspectivas	7

■ Introducción

Los raquitismos corresponden a anomalías de la mineralización ósea de un esqueleto en crecimiento, a diferencia de la osteomalacia, que es el trastorno de la mineralización de un hueso adulto. La carencia de vitamina D, que hace algunas décadas era una causa mayor de raquitismo y se trataba de prevenir con la administración semanal de aceite de hígado de bacalao, hoy se ha vuelto excepcional debido a la suplementación sistemática con vitamina D a los recién nacidos. Sin embargo, los autores de este artículo han observado de forma reciente un recrudecimiento de los casos de raquitismo carenciales por ausencia o defecto de prescripción de la vitamina D a los lactantes. Las etiologías de los raquitismos son diversas: raquitismo carencial, raquitismo por anomalía genética de la vitamina D (mutación de la 1 α -hidroxilasa [CYP27B1]

o mutación del receptor de la vitamina D [VDR]) y raquitismo hipofosfatémico (RH) (por desregulación de la vía del factor de crecimiento fibroblástico 23 [FGF23]). El objetivo de esta actualización es reseñar las principales características clínicas y biológicas que permiten distinguir estas diversas formas de raquitismo y después desarrollar los principios terapéuticos.

■ Reseña de fisiología fosfocálcica

De forma global, hay tres hormonas implicadas (vitamina D, parathormona y binomio FGF23/Klotho), tres órganos centrales (intestino, riñón y hueso) y tres iones regulados (calcio, fósforo y magnesio). Se propone un esquema integrativo de la fisiología fosfocálcica, tal como se lo conoce en 2015 (Fig. 1).

Vitamina D

Hormona sintetizada en el organismo humano por acción de algunas radiaciones ultravioletas y, por desgracia, poco presente en los alimentos (salvo en los pescado grasos), la vitamina D desempeña un papel principal en el crecimiento y la calidad de los huesos. Se trata de una hormona liposoluble cuya biosíntesis comienza en la piel por efecto de la radiación ultravioleta y termina en el riñón por la hidroxilación en 1, tras varias etapas sucesivas. Hay dos formas principales de vitamina D: la forma de almacenamiento (25-OH vitamina D₃ o calcidiol) y la forma activa (1,25-OH₂ vitamina D₃ o calcitriol). Esta última es una hormona esteroide y, en este sentido, actúa como tal a nivel celular, con una unión inicial citoplasmática al VDR, que pertenece a la superfamilia de los receptores nucleares. A continuación, se transloca en el núcleo de la célula y se fija en una secuencia RXR. El heterodímero así formado se fija al elemento de respuesta a la vitamina D (VDRE) y desencadena la expresión o la represión de los genes diana controlados por la vitamina D^[1].

El papel «histórico» y clásicamente descrito de la vitamina D es su función en la homeostasia fosfocálcica, con la estimulación de la absorción intestinal de calcio y fósforo (con lo que permite mantener un estado de normocalcemia necesario para una mineralización ósea adecuada), la estimulación de la reabsorción tubular de calcio y la inhibición de la síntesis de parathormona (PTH), hormona hipercalcemiantes y fosfatúrica, como se resume en la **Figura 2**.

En la práctica clínica, en una serie de 675 cadáveres adultos se demostró una prevalencia relativamente considerable de anomalías de la mineralización ósea (36%), que sólo se encontraban en pacientes con 25-OH vitamina D circulante inferior a 30 ng/ml (es decir, 75 nmol/l)^[2]. Por el contrario, cuando la concentración sérica de 25-OH vitamina D supera los 200 ng/ml, lo que es excepcional en la práctica corriente, en teoría pueden observarse los efectos tóxicos de la vitamina D, en particular la hipercalcemia y la hiperfosfatemia.

Desde principios de la década de 2000, el conocimiento de la fisiología de la vitamina D ha progresado de manera considerable más allá del metabolismo óseo, lo que sugiere un efecto de esta hormona sobre la salud global, en particular con la descripción

de una acción antiinfecciosa, antiinflamatoria, antitumoral y de protección cardiovascular en modelos experimentales y en estudios epidemiológicos^[3].

Hasta una época reciente, la repleción de 25-OH vitamina D se definía como la concentración mínima que permitía prevenir los raquitismos carenciales en el niño y las osteomalacias en el adulto, es decir, alrededor de 8 ng/ml (20 nmol/l). Aun cuando los efectos globales de la vitamina D no están demostrados de manera indiscutible, cada vez más estudios epidemiológicos han revelado la gran frecuencia del déficit de vitamina D en la población general, pese a no haber en 2015 ningún consenso internacional respecto al umbral de vitamina D relacionado con un déficit (la mayoría de los expertos concuerdan al menos en un umbral de 50-75 nmol/l, es decir, de 20-30 ng/ml para el límite inferior). El consenso es todavía menor para el límite superior, pero la existencia de estudios en los que se demuestra una curva en U entre 25-OH vitamina D circulante y mortalidad sugiere un límite superior de 120-150 nmol/l^[4].

Parathormona

La PTH es un péptido de 84 aminoácidos y un peso molecular de 9.500 daltons, codificado por un gen situado en el brazo corto del cromosoma 11, muy conservado durante la evolución y sintetizado por la célula paratiroidea. La hormona madura (PTH 1-84) se almacena en dos tipos de gránulos de secreción: el primero sólo contiene la PTH total (1-84), y el segundo, la PTH y catepsinas, que escinden la PTH 1-84 en PTH 37-84 y una mezcla de fragmentos N-terminales. La producción de la PTH 1-84 es regulada en varios niveles. La regulación transcripcional de la PTH depende del calcitriol, con disminución de la expresión del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de la PTH^[5].

La calcemia regula la secreción de PTH a través del receptor del calcio (CaR) de la célula paratiroidea. Este CaR regula la PTH 1-84 de forma negativa en función de la calcemia: el aumento del calcio intracelular inhibe la secreción de PTH 1-84 y aumenta fragmentos N-truncados de la PTH, mientras que, en situación de hipocalcemia, el mecanismo se invierte, con un aumento relativo de la PTH 1-84 respecto a los fragmentos C-terminales. La calcemia podría actuar de manera independiente de su receptor al modular la actividad catepsina de los gránulos de tipo 2, generando la producción de fragmentos cortos de PTH. La hipocalcemia también induce un control transcripcional de la PTH al aumentar su cantidad de ARNm. La calcemia aparece entonces como un regulador principal de la secreción de PTH 1-84, pero también de los fragmentos derivados de PTH. La fosfatemia es también un regulador postranscripcional de la secreción de PTH: en situación de hiperfosfatemia, el ARNm de la PTH está estabilizado. La magnesemia modifica la secreción de PTH con menor intensidad. El

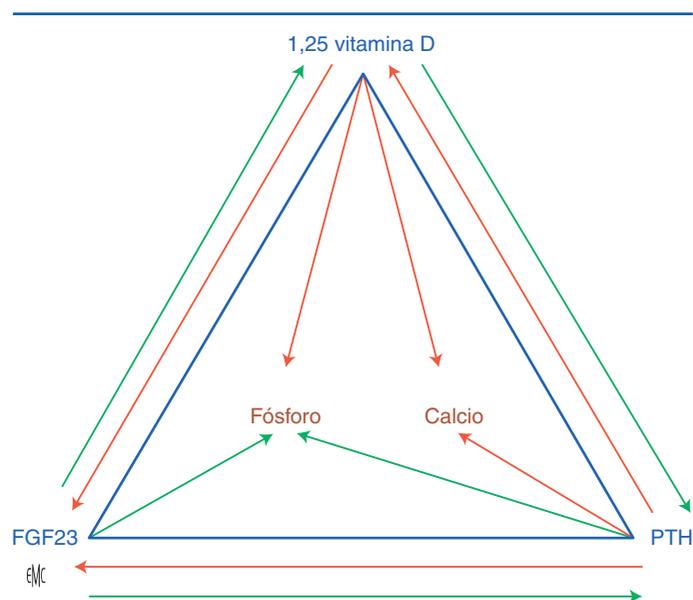


Figura 1. Esquema integrativo del metabolismo fosfocálcico (las flechas rojas corresponden a un efecto estimulante y las verdes a un efecto inhibitorio). PTH: parathormona; FGF23: factor de crecimiento fibroblástico 23.

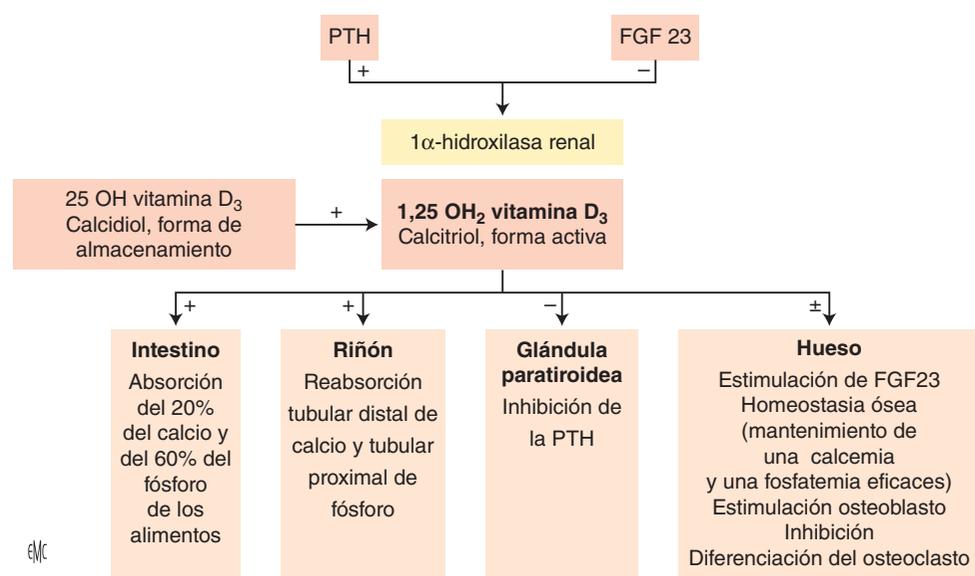


Figura 2. Vitamina D y homeostasia fosfocálcica. PTH: parathormona; hormona hipercalcemiantes y fosfatúrica; FGF23: factor de crecimiento fibroblástico 23, hormona fosfatúrica; +: estimulación; -: inhibición; ±: efecto mixto.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8807399>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8807399>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)