

Raquitismo vinculado al uso de fórmulas elementales: Reporte de caso

Rickets associated to the use of elemental formula: A case report

Dr. Sebastián Castro^a, Dr. Carlos Velasco Suárez^b, Dra. Ana Vieites^a, Dr. Ignacio Bergadá^a y Dr. Hamilton Cassinelli^a

RESUMEN

El raquitismo afecta la diferenciación y mineralización del cartílago de crecimiento como consecuencia, en última instancia, de una alteración en los niveles de fósforo y/o calcio. El secundario a la deficiencia de vitamina D es la forma más frecuente (raquitismo carencial). Las manifestaciones clínicas durante los primeros años de vida suelen comprometer en forma más marcada las epífisis de los huesos.

Se describe el caso de un lactante de 8 meses con diagnóstico de alergia a la proteína de la leche de vaca que presentó múltiples fracturas patológicas mientras se encontraba bajo tratamiento con fórmulas lácteas a base de aminoácidos. Se efectuó el diagnóstico de raquitismo hipofosfatémico por deficiencia de fósforo y, tras 3 meses de tratamiento con sales de fosfato, calcio, calcitriol, el abandono paulatino de la leche elemental y el descenso gradual de la medicación antiácida, el paciente evolucionó con curación clínico-radiológica del cuadro.

Palabras clave: raquitismo hipofosfatémico, dieta elemental, hipersensibilidad a la leche, pediatría.

ABSTRACT

The rickets is a disease that affects the differentiation and mineralization of the growth cartilage, as an ultimate consequence of a balance loss in calcium and phosphate levels. Vitamin D deficiency is the most common cause of the rickets (nutritional rickets). Its clinical manifestation during the first years of life involves long bones epiphysis in a more severe way. We report an 8-month-old infant who was diagnosed with cow's milk protein allergy and suffered from multiple fractures while receiving elemental formula as part of his treatment. The final etiology was hypophosphatemic rickets secondary to phosphate deficiency, and after 3 months of phosphate, calcium and calcitriol supplementation, in addition to the gradually reduction of the proportion of elemental formula intake and the decline of the antacid doses, clinical and radiological heal was achieved.

- Centro de Investigaciones Endocrinológicas "Dr. César Bergadá" (CEDIE), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Fundación de Endocrinología Infantil (FEI), División de Endocrinología, Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez", Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
- Hospital Alemán, Consultorios Pediátricos, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: Dr. Sebastián Castro: scastro@cedie.org.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 10-6-2020

Aceptado: 27-8-2020

Key words: hypophosphatemic rickets, elemental diet, milk hypersensitivity, pediatrics.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e49>

Cómo citar: Castro S, Velasco Suárez, Vieites A, Bergadá I, Cassinelli H. Raquitismo vinculado al uso de fórmulas elementales: Reporte de caso. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(1):e49-e53.

GLOSARIO

APLV: alergia a la proteína de la leche de vaca.

Ca: calcio.

FAL: fosfatasa alcalina.

FGF-23: factor de crecimiento fibroblástico 23.

FIV: fertilización *in vitro*.

HLX: raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante ligado al X.

IBP: inhibidores de la bomba de protones.

Mg: magnesio.

Na: sodio.

P: fósforo.

RGE: reflujo gastroesofágico.

RNPT: recién nacido pretérmino.

RTP: reabsorción tubular de fósforo.

VR: valor de referencia.

INTRODUCCIÓN

El equilibrio entre las concentraciones de calcio y fósforo es vital para diversos procesos y se alcanza gracias a un sistema complejo que involucra diversos órganos.¹ Ante una disminución de la calcemia, las glándulas paratiroides secretan parathormona, que actúa a través de dos efectores principales. El primero de ellos, los riñones, donde promueve la reabsorción tubular de calcio, a la vez que inhibe la reabsorción tubular de fosfato. El segundo de los efectores, el hueso, por medio de los osteoclastos, responde al descenso de la calcemia a través de un aumento de la resorción ósea.^{1,2}

El pilar restante lo constituye la vitamina D. Sufre dos hidroxilaciones sucesivas para convertirse en la hormona biológicamente activa. La primera la realiza la 25-hidroxilasa hepática, y

la segunda, la 1- α -hidroxilasa renal, que cataliza la conversión final a 1,25-dihidroxit vitamina D o calcitriol. Esta última hormona promueve un incremento de la absorción intestinal de calcio y fósforo.¹

Otra hormona de conocimiento más reciente es el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23). Se secreta cuando existe hiperfosfatemia y actúa por medio de la inhibición de los cotransportadores Na/P renales, lo que promueve la fosfatúria. En caso de mutaciones del gen *PHEX*, el FGF-23 aumenta y produce pérdida renal de fosfato con el consiguiente raquitismo hipofosfatémico. Las mutaciones que afectan al gen *PHEX* constituyen la forma genética más frecuente de raquitismo hipofosfatémico y se heredan en forma dominante ligadas al cromosoma X (HLX).^{1,2}

El objetivo principal de esta comunicación es describir la presentación clínica de una forma de raquitismo hipofosfatémico de origen carencial y vinculado, en primera instancia, al uso de fórmulas de leche a base de aminoácidos.

FIGURA 1. Radiografía basal del miembro superior izquierdo



Las flechas negras señalan las fracturas. Las flechas blancas muestran los principales signos de raquitismo: metáfisis en copa de champagne, bordes irregulares, ensanchamiento metafisario.

CASO CLÍNICO

Un lactante varón de 8 meses fue derivado para la evaluación endocrinológica por presentar fracturas en distintos estadios evolutivos. Se trataba de un paciente recién nacido pretérmino (RNPT), de 36 semanas de edad gestacional, con peso y talla adecuados al nacer (percentil 3-10), concebido por técnicas de fertilización *in vitro* (FIV), que dieron lugar a un embarazo gemelar. Ambos padres eran sanos y tenían otro hijo de 8 años, sano.

Contaba con el diagnóstico de alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) desde el mes de vida, alimentado, hasta ese entonces, con pecho materno. Por la persistencia de cólicos y de reflujo gastroesofágico (RGE) tras la exclusión de lácteos en la dieta materna, al segundo mes de vida, se cambió la alimentación a Nutramigen® (leche con hidrolizado proteico extenso). Por no percibir mejoría, se indicó una leche a base de aminoácidos, AminoMed®.

A los 4 meses, se realizó una pHmetría, que resultó patológica, por lo que inició el tratamiento con esomeprazol (inhibidor de la bomba de protones -IBP-). Por la regular respuesta clínica, se agregó ranitidina (bloqueante H₂) e hidróxido de Mg (antiácido), a los 6 y a los 8 meses,

FIGURA 2. Radiografía de los miembros inferiores basal (frente)



Signos francos de raquitismo en ambos miembros inferiores (flechas blancas). Nótese la marcada radiolucidez con predominio en la diáfisis de la tibia izquierda.

respectivamente. Presentó un episodio de llanto de difícil consuelo, que motivó la realización de una radiografía del miembro superior izquierdo, en la que se observó una fractura aguda en el húmero y dos adicionales, una en el radio y otra en el cúbito ya consolidadas. La radiografía del miembro superior contralateral evidenció una fractura consolidada en el cúbito. Con la sospecha de maltrato, se decidió su internación y evaluación por un endocrinólogo infantil.

Pese a los cambios en la alimentación y al tratamiento del RGE, a los 8 meses, su peso estaba en el percentil 25, y su talla, en el percentil 10. Presentaba una fontanela anterior amplia, suturas abiertas, rosario costal, ensanchamiento metafisario leve, ausencia de dentición primaria y escleras blancas. Los signos clínicos motivaron el primer estudio de laboratorio hasta ese momento. Se constató Ca: 9,9 mg/dl (valor de referencia -VR-: 8,8-10,8); fósforo: 3,2 mg/dl (VR: 3,3-5,3); Mg: 2,5 mg/dl (VR: 1,7-2,2); fosfatasa alcalina (FAL): 937 UI/l (VR: 122-469); 25-OH vitamina D: 26 ng/dl (VR: > 20); 1,25-dihidroxitamina D: 35 pg/ml (VR: 18-60); índice calciuria/creatininuria: 0,02; reabsorción tubular de fósforo (RTP): el 99 % (VR: \geq 85 %); y parathormona: resultado no disponible. Se recuperaron las radiografías realizadas previamente y se encontraron signos claros de raquitismo (Figuras 1 y 2).

Tanto el valor de FGF-23 (40 pg/ml. VR: 0-134 pg/ml) como el estudio molecular del gen *PHEX* fueron normales. Se descartó el HLX como etiología. El diagnóstico fue raquitismo carencial por déficit de fósforo e inició el tratamiento con sales de fosfato, calcio elemental y calcitriol. A su vez, comenzó la reexposición a los lácteos y el descenso de la medicación antiácida.

Los aportes de calcio y vitamina D exclusivamente por medio de la leche Aminomed® fueron 300 mg/día y 6,5 ug/día, respectivamente, más los correspondientes a la alimentación complementaria. Los requerimientos diarios para prevenir el raquitismo son 260 mg/día de calcio y 10 ug/día de vitamina D para niños de 6 a 12 meses.³

El análisis de laboratorio al mes de haberse instaurado el tratamiento mostró la normalización de todos los parámetros -Ca: 9,3 mg/dl (VR: 8,8-10,8); fósforo: 4,6 mg/dl (VR: 3,3-5,3); Mg: 1,9 mg/dl (VR: 1,7-2,2); parathormona: 50 pg/ml (VR: < 70); y FAL: 212 UI/l (VR: 122-469)-.

Tras tres meses de tratamiento, las curvas de peso y talla mostraron una aceleración del

crecimiento, un tanto más marcada para el peso, aunque sin cambios en los percentilos respectivos. Desde el aspecto gastrointestinal, recibía la mayor proporción de lácteos, como leche de continuación, y había logrado suspender la ranitidina y el hidróxido de Mg²⁺ con buena tolerancia. Las radiografías de los 4 miembros mostraron la curación radiológica del cuadro (Figura 3).

En forma retrospectiva, se estudió a la hermana gemela, quien no tenía historia de fracturas. Había nacido con peso y talla en el percentil 10, y tenía los mismos antecedentes gastrointestinales que el hermano. A los 8 meses, contaba con una antropometría normal y el perfil fosfocálcico de Ca: 9,5 mg/dl (VR: 8,8-10,8); fósforo: 4,3 mg/dl (VR: 3,3-5,3); Mg: 2,3 mg/dl (VR: 1,7-2,2); 25-OH vitamina D: 23,7 ng/dl (VR: > 20); parathormona: 278 pg/ml (VR: < 70); y FAL: 357 UI/l (VR: 122-469).

Las radiografías de los cuatro miembros mostraban signos francos de raquitismo en ausencia de fracturas. Con un nivel de parathormona marcadamente patológico, asociado a una fosfatemia y concentración

FIGURA 3. Radiografía del miembro superior izquierdo a 3 meses de tratamiento



Se observan, tanto en el radio como en el cúbito, epífisis normales (flechas blancas). Curación radiológica.

de 25-OH vitamina D normales, se hizo el diagnóstico de raquitismo carencial secundario a déficit de calcio. Inició el tratamiento con calcio elemental. La evolución mostró buena tolerancia a la reexposición a los lácteos; suspendió toda medicación antiácida y, a los 3 meses del tratamiento, alcanzó la curación radiológica (*Figura 4*).

DISCUSIÓN

Las formas carenciales del raquitismo encuentran en el déficit de 25-OH vitamina D la entidad más frecuente y paradigmática. Se considera la carencia aislada de fósforo o calcio una rareza en niños sin comorbilidades graves.^{1,3} La segunda causa más frecuente de raquitismo en pediatría es el HLX, que es, a su vez, la primera causa de origen genético.¹ El diagnóstico de raquitismo se basa en los antecedentes, la historia clínica, el análisis de laboratorio, pero se confirma siempre con la radiología.³

Existe un número creciente de publicaciones que describen casos de raquitismo hipofosfatémico vinculados al uso de leches elementales. El reporte más antiguo y con mayor casuística es el de González-Ballesteros y col. (2017) con 51 casos reportados.⁴ Tanto este como los siguientes artículos de la literatura se basan en pacientes crónicamente enfermos. Otra característica común en las series publicadas es el uso de Neocate® en todos los casos reportados.⁴⁻⁶

Por medio de esta comunicación, además de acrecentar el reporte de niños tratados con leches hipoalergénicas que desarrollan raquitismo, se informan aspectos que, según nuestro conocimiento, no fueron descritos previamente: el desarrollo de raquitismo hipofosfatémico en un niño tratado con una marca comercial distinta a Neocate® (Aminomed®), el desarrollo de formas de raquitismo diferentes (fosfopénico y calciopénico) en dos niños con iguales antecedentes perinatales y personales, y la factibilidad de su presentación en niños sin un grado extremo de comorbilidades, como los casos publicados hasta la fecha.

Considerando que el aporte de calcio y fósforo entre las distintas marcas comerciales de fórmulas elementales es similar (Neocate Gold®: carbonato de calcio + citrato tricálcico + fosfato tricálcico + fosfato dicálcico; 77 mg Ca/100 ml y 55 mg P/100 ml. Aminomed®: fosfato tricálcico + fosfato dicálcico; 64 mg Ca/100 ml y 35 mg P/100 ml), se plantea la posibilidad de una absorción desigual entre las distintas sales de fosfato contenidas en las fórmulas lácteas o la necesidad de un medio ácido como facilitador de su absorción, neutralizado por el uso de IBP/bloqueantes H₂.⁶

Se requieren estudios que aporten evidencia de mayor calidad a fin de establecer una relación causal entre las fórmulas hipoalergénicas y el raquitismo, y, en una segunda etapa, determinar lineamientos que sirvan para el monitoreo de

FIGURA 4. *Hermana del caso índice. Radiografía de los miembros superiores*



Nótese los signos de raquitismo en las radiografías basales (izquierda) y su resolución a los 3 meses de tratamiento: curación radiológica (derecha).

los niños que usan fórmulas elementales. El conocimiento médico de esta nueva probable etiología de raquitismo podría evitar errores diagnósticos, que incluyen aquellos con implicancia médico-legal, como la sospecha de maltrato infantil.⁷ ■

REFERENCIAS

1. Allgrove J. Calcium and Bone Disorders in Children and Adolescents. *Endocr Dev Basel Karger*. 2009; 16:115-56.
2. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur S, et al. A clinician's guide to x-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res*. 2011; 26(7):1381-8.
3. Munns C, Shaw N, Kiely M, Specker BL, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(2):394-415.
4. González-Ballesteros L, Ma NS, Gordon RJ, Ward L, et al. Unexpected widespread hypophosphatemia and bone disease associated with elemental formula use in infants and children. *Bone*. 2017; 97:287-92.
5. Uday S, Saka S, Davies JH, Randel T, et al. Elemental formula associated hypophosphataemic rickets. *Clin Nutr*. 2019; 38(5):2246-50.
6. Akhtar Ali S, Mathalikunnel A, Bhardwaj V, Braskett M, et al. Nutritional hypophosphatemic rickets secondary to Neocate® use. *Osteoporos Int*. 2019; 30(9):1887-91.
7. Abulebda K, Abu-Sultaneh S, Lutfi R. It is not always child abuse: multiple fractures due to hypophosphatemic rickets associated with elemental formula use. *Clin Case Rep*. 2017; 5(8):1348-51.