

# Raquitismo congénito dependiente de vitamina D. Reporte de un caso y revisión de la literatura

## Vitamin D-dependent congenital rickets. Report a case and literature review

<sup>1</sup> Armando Quero Hernández

<sup>1</sup> Karla L. Gómez Márquez

<sup>2</sup> Alejandro Quero Estrada

<sup>3</sup> Ulises Reyes Gómez

<sup>3</sup> Katy Lizeth Reyes Hernández

<sup>4</sup> Fernanda Paola Pérez Ortega

<sup>4</sup> Kevin Alexis Hernández Lara

<sup>1</sup> Gerardo López Cruz

<sup>1</sup> Carlos Francisco Pacheco Barete

<sup>2</sup> Alejandra López Días

<sup>1</sup> Jesús Rodríguez-García

<sup>3</sup> Lucía Leonor Cuevas López

<sup>1</sup> Adscritos a la División de Pediatría del Hospital General "Dr. Aurelio Valdivieso" SSO, Oaxaca

<sup>2</sup> Facultad de Medicina y Cirugía de la Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca

<sup>3</sup> Pediatras. Unidad de Investigación en Pediatría Instituto Pedagógico San Rafael, San Luis Potosí

<sup>4</sup> Residentes de Pediatría Médica Instituto Nacional de Pediatría, México

Responsable de correspondencia: Dr. Armando Quero Hernández  
5 de Febrero Núm. 11  
Colonia Centro. San Pablo Villa de Mitla, Oaxaca, Oax CP 70430  
Cel. 9515473545 E-Mail:  
hgquero95@yahoo.com.mx

### RESUMEN

El raquitismo se caracteriza por un trastorno en los niveles del calcio y fósforo que van a afectar la proliferación, diferenciación y madurez de los condrocitos y desmineralizan la estructura esquelética. Desde 1937, se han descritos casos de raquitismo congénito. En el presente trabajo se expone el caso clínico de masculino de 11 meses de edad, quien a los 4 meses de vida presentó dificultad respiratoria progresiva, fractura patológica de huesos largos y desmineralización. Se documentó disminución de los niveles séricos de 1.25 dihidroxivitamina D3, aumento de la parathormona y dos mutaciones del gen CYP27B1 y neumonía por SARS-CoV2. El tratamiento consistió en aporte de O2, ventilación mecánica, suplementos de calcitriol, calcio, fósforo y magnesio. Falleció debido a neumonía

por *Candida tropicalis*. Desde el primer caso registrado de raquitismo congénito como un trastorno autosómico recesivo considerado raro, actualmente la frecuencia dentro de los casos de raquitismo es de 13% y hay una variabilidad de trastornos, algunos ligados al cromosoma X; autosómico dominante, por deficiencia en la vía metabólica o a la ausencia de receptores al calcitriol en las células diana, entre otros factores. La afectación esquelética a muy temprana edad fue determinante para considerar la posible causa genética del raquitismo, lo cual se confirmó con análisis bioquímico y genético.

**Palabras clave:** raquitismo congénito, diagnóstico, tratamiento.

**Fecha de recepción:** 12 enero 2023

**Fecha de aceptación:** 28 febrero 2023

### ABSTRACT

Rickets is a disorder in the levels of calcium and phosphorus that affects the proliferation, differentiation and maturity of chondrocytes and demineralize the skeletal structure. Since 1937, cases of congenital rickets have been described. The objective of this work is to present a case of congenital rickets. The clinical case is a 11 month-old male, who at 4 months of life had progressive respiratory distress, pathological fractures of long bones, and demineralization, with a documented decrease of serum levels of 1.25 dihydroxyvitamin D3, an increase in parathormone and two mutations of the CYP27B1 gene and Sars-CoV 2 pneumonia. The treatment consisted of supplemental oxygen, mechanical ventilation, calcitriol, calcium, phosphate and magnesium supplements. He died of pneumonia caused by *Candida tropicalis*. Since the first recorded case of congenital rickets as an autosomal recessive disorder considered rare, currently the frequency within cases of rickets is 13% and there is a variability of disorders, some linked to the X chromosome; autosomal dominant, due to deficiency in the metabolic pathway or

the absence calcitriol receptors in target cells, among others. The skeletal involvement at a very early age was decisive in considering the posible genetic cause of rickets. Confirmed with biochemical and genetic analysis.

**Keywords:** congenital rickets, diagnosis, treatment.

## INTRODUCCIÓN

El raquitismo fue descrito por primera vez en 1650 a raíz de una epidemia que afectó a Inglaterra. Se trata de una entidad carencial que aún permanece con frecuencias muy variables en todo el mundo; se caracteriza por un trastorno en los niveles del calcio y/o del fósforo con repercusión en la proliferación, diferenciación y madurez de los condrocitos. Consecuentemente, conlleva desmineralización de la estructura esquelética, sobre todo de los huesos largos que detienen su crecimiento, además de presentar deformidad: ensanchamiento de las muñecas, de las uniones costocondrales; hipotonía; en lactantes craneotabes y retraso en el cierre de las fontanelas, también puede asociarse con crisis convulsivas hipocalcémicas e insuficiencia cardíaca.<sup>1</sup>

A partir de 1930, fecha en que se descubrió la vitamina D y su función en el metabolismo del calcio, en los inicios del siglo XX, en diversos países investigaron la incidencia en su deficiencia, midiendo sus niveles séricos, y así se reportó que en Estados Unidos de Norteamérica afectó a 40% de los adolescentes; en China, 23%; y tan alto como 84% de los casos en el Líbano.<sup>2</sup> Esta alta prevalencia se disminuyó en los países desarrollados con programas de suplementación de los alimentos con calcio y vitamina D (calciferol); sin embargo, actualmente se está considerando como una entidad emergente, porque se está registrando una tendencia ascendente en su prevalencia. En el Reino Unido se estima una incidencia de 7.5 casos nuevos por 100,000 menores de 5 años de edad y las causas son diferentes según el área geográfica, así se reporta que la deficiencia de calcio es la más común en África y Asia, mientras que la de vitamina D ocurre en América, Europa y el Medio Oriente.<sup>3,4</sup> Desde 1937 en que Albright reportó el caso de un paciente pediátrico con raquitismo que no respondió a la terapia con vitamina D, con base en una posible resistencia hereditaria a los calciferoles,<sup>5</sup> siguieron las descripciones de casos similares, pero con hallazgos bioquímicos diferentes a lo conocido de pacientes con déficit nutricional de vitamina D, por ejemplo, niveles normales de calcio sérico y fósforo disminuido con alteraciones en la reabsorción a nivel renal, entidad conocida como raquitismo hipofosfatémico ligado a X. Actualmente se han identificado diversas formas de raquitismo hipofosfa-

témico congénito diferentes a la ligada al X.<sup>6</sup>

El objetivo del presente trabajo es describir un caso raro de raquitismo congénito, que presentó niveles séricos disminuidos de la 1.25 dihidroxivitamina D3 (calcitriol) y la presencia de dos variantes patogénicas del gen CYP27B1, relacionadas con el raquitismo congénito dependiente de vitamina D3.

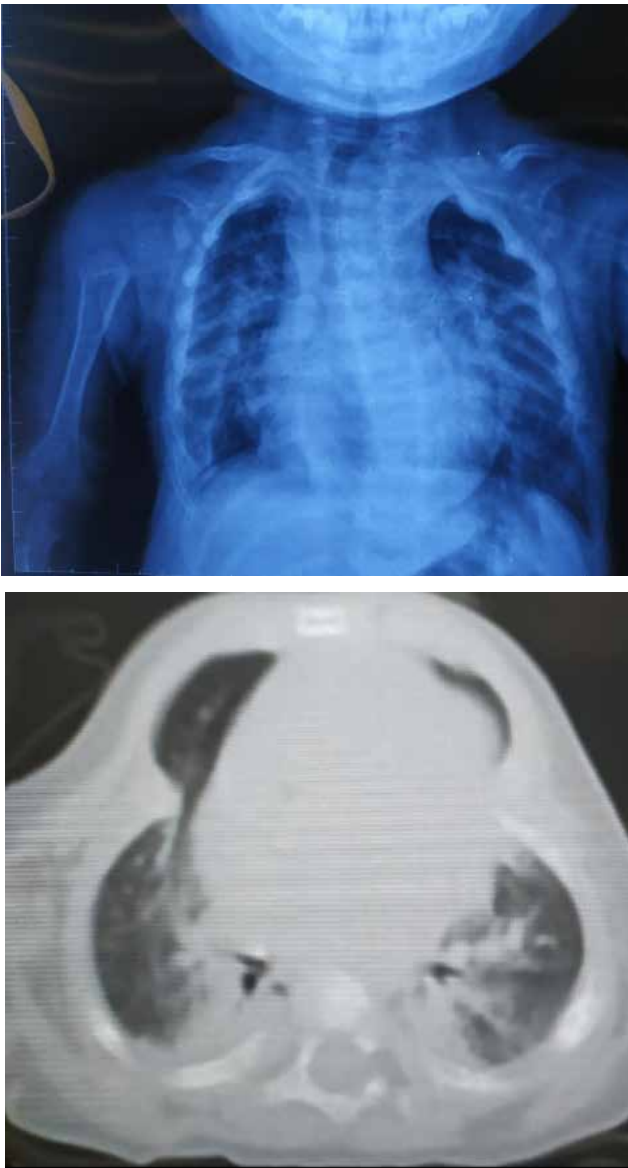
## Caso clínico

Lactante masculino de 11 meses de edad, hijo de madre de 19 años y padre de 17, sin consanguinidad, ambos refirieron estar sanos. Fue producto de la primera gestación, con embarazo normoevolutivo, control prenatal regular. Nació por cesárea, por presencia pélvica, de 38 semanas de gestación; peso al nacer: 2,700 gr; talla: 48 cm, sin problemas perinatales. Sin antecedentes heredofamiliares. Aún no logra sostén cefálico, gatear, interaccionar con su entorno, sentarse ni bipedestación con apoyo, no emite monosílabos. Esquema de vacunación incompleto, no cuenta con la BCG. Alimentación al seno materno hasta los 5 meses, continuada con fórmula láctea y papillas de frutas.

Padecimiento actual lo inició a los 4 meses de edad con tos seca, no emetizante, ni cianosante, de predominio diurno, sin fiebre; recibió múltiples tratamientos, incluidos antibióticos y antitusígenos con control parcial. Afección respiratoria que tiende a la cronicidad. A los 8 meses de edad se agregó respiración oral y ronquidos, sin fiebre. Un mes previo a su ingreso, la tos se intensificó, al igual que la dificultad respiratoria, sobre todo durante su alimentación. Fue atendido en varias ocasiones en su unidad de adscripción y por sospecha de cardiopatía congénita fue enviado a cardiología, donde se diagnosticó hipertensión arterial pulmonar (presión sistólica de arteria pulmonar de 60 mm/Hg). Se ingresó por cianosis central, con saturaciones de 80 a 82%.

A la exploración física registró: temperatura 36.7oC, FC 158 lpm, FR 37 rpm, saturación 85%, peso 5.2 kg, longitud 63 cm (Score Z -3.4, percentil 0.1). Constitución delgado, reactivo, quejido espiratorio, aleteo nasal. Cabeza de forma y tamaño normal, con sensación de reblandecimiento óseo, sobre todo en la región occipital. La clavícula izquierda deforme por callo óseo. El tórax brevilineo con tendencia a quilla, rosario raquíctico, tiraje intercostal, polipneico, hipoventilación basal bilateral, crepitantes y sibilancias. El abdomen sin alteraciones, al igual que los genitales. Las extremidades integras, simétricas, con movimientos pasivos y activos normales. Evaluación cardiológica con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar (60 mmHg), comunicación interauricular (3.6 mm).

Radiografía simple de tórax evidenció mesocardia;



**Figura 1.** Rx de tórax con deformidad clavicular por fractura antigua, rosario costal y proceso neumónico. En el corte axial se aprecia la restricción del parénquima pulmonar por la deformidad costal y formación de quilla e infiltración neumónica.

imágenes con tendencia a consolidación parahiliar derecha y en la hiliar izquierda, engrosamiento de las articulaciones costocondrales; fractura consolidada de clavícula izquierda y el tórax óseo con tendencia a la osteopenia, al igual que en los dedos de manos y huesos largos. En la TAC de tórax se pudo apreciar la estrechez que ocasiona la parrilla costal sobre el parénquima pulmonar y deformidad en quilla (figura 1). A su ingreso se mantuvo en aislamiento respiratorio durante 8 días, por neumonía secundaria a SARS-Cov2; fue tratado con ceftriaxona y claritromicina; aporte de oxígeno, además de sildenafil, furosemide, fluticasona y salbutamol. Ante los hallazgos radiológicos observados en la estructura esquelética del tórax se extendió el análisis de imagen al sistema esqueléti-



**Figura 2.** Se observa ensanchamiento de la muñeca y desmineralización importante de los huesos de la mano. La Rx de huesos largos muestra fractura patológica de ambos peronés.

co general y se apreciaron datos severos de desmineralización ósea y fractura patológica en ambas tibias (figura 2).

Estudios de laboratorio a su ingreso mostraron: Hb 13.9 gr/dl, Hto 84%, leucocitos 14,000/mm<sup>3</sup>, neutró-

filos 30.9%, linfocitos 61.2%, monocitos 6.8%, plaquetas 317,000/mm<sup>3</sup>. RT-PCR en tiempo real para SARS-Cov-2 positivo. Glucosa 117 mg/dl, creatinina 0.2 mg/dl, ácido úrico 1.5 mg/dl. Gases sanguíneos: pH 7.45, pCO<sub>2</sub> 61mmHg, pO<sub>2</sub> 233mmHg, lactato 0.2mmol/L, HCO<sub>3</sub> 28.5mmol/L.

Fosfatasa alcalina 1,046 UI/L, Na 136 mEq/L, K 4.3 mEq/L, Cl 105 mEq/L Ca 8.9 mg/dl, Fósforo 2 mg/dl, bicarbonato en suero 18.10 mEq/L, 25-hidroxivitamina D 62.31 ng/ml (valor de referencia (vr) igual o mayor a 30 pg./ml), 1.25 dihidroxivitamina D<sub>3</sub> < 8 pg./ml (vr 31 a 87pg/ml), hormona paratiroidea 1,469 pg./ml (vr 15 a 65 pg./ml)

Cuantificación de electrolitos en orina de 24 horas: Ca 20.3 mg (vr 100-300), cloro 7.68 mg (vr 110-250), fósforo 101.8 mg (vr 40-1300), magnesio 8 mg (vr 60-210), potasio 8.70 mEq/día (40-220). Resultado del análisis de secuencias genéticas y pruebas de delección/duplicación de 17 genes del perfil de hipofosfatemia congénita: se identificaron dos variantes patogénicas del gen CYP27B1 (variante c.361C>T) y (PGLn121) con homocigocidad y dos variantes del gen SLC34A3 de significado incierto.

Se agregó a su manejo al inicio vitamina D<sub>2</sub> y, una vez establecida la disminución de la 1.25 dihidroxivitamina D<sub>3</sub> se cambió a calcitriol, suplementando con gluconato de calcio, fosfato de potasio, sulfato de magnesio. Durante su estancia fue dependiente al aporte de oxígeno por desaturaciones de 85-90%. En su día 35 de estancia inició con fiebre, incremento de la dificultad respiratoria, saturación de 75%, gasometría venosa pH 6.8, CO<sub>2</sub> indetectable al igual que el bicarbonato y lactato de 6.6 mmol/L. Se inició con ventilación mecánica modo asisto-controlada; controles gasométricos con pH 7.26, pCO<sub>2</sub> 99 mmHg, HCO<sub>3</sub> 44.4 mmol/L. Última gasometría pH 7.30, pCO<sub>2</sub> 109 mmHg, HCO<sub>3</sub> 53.5mmol/L, lactato 0.2 mmol/L. Se documentó neumonía por estudios de imagen y fue aislado en cultivo de secreción bronquial *Cándida tropicalis*. Cursando evolución tórpida, a pesar de ampliación de cobertura antibiótica, antifúngica, vasopresores y parámetros altos de ventilación, falleció a los 75 días de su ingreso.

## DISCUSIÓN

La Paratohormona (PTH), 1.25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub> y la calcitonina forman parte de un sistema endócrino que mantiene la homeostasis del calcio y fósforo, equilibrio fundamental para el funcionamiento de la transmisión neuromuscular, del metabolismo y de la mineralización ósea. La PTH tiene por función regular la reabsorción intestinal, excreción renal y el intercambio de calcio y fósforo entre el líquido extracelular y el hueso. El principal regulador de la PTH es el calcio.<sup>7,8</sup>

La producción cutánea de vitamina D, a partir de la 7-dehidrocolesterol y la acción de los rayos ultravioleta, se estima que aporta entre 80 y 90% de los requerimientos en el ser humano, el restante es obtenido de manera exógena: a través del ergocalciferol (vegetales) o colecalciferol (alimentos de origen animal), ambos tienen la misma función biológica, pero requieren ser activados. Para ello, se procesa una primera hidroxilación a través de una serie de enzimas hepáticas con actividad de 25-hidroxilación como la CYP2R1, CYP3A4 microsomales y CYP27A1 mitocondrial, surgiendo la 25-dihidroxicolecalciferol o calcidiol; la siguiente hidroxilación se lleva a cabo en la corteza renal mediante la enzima mitocondrial alfa-1-hidroxilasa (codificada por el Gen CYP27B1), dando lugar a la 1 alfa.25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub> (1,25(OH)2D<sub>3</sub>) o calcitriol, que representa la forma activa y ejerce su función principalmente en el metabolismo del calcio. Éste favorece la absorción intestinal del calcio; a nivel renal disminuye la excreción del calcio y fósforo y en el metabolismo óseo es un inductor de la maduración del osteoblasto en osteoclasto. Los osteoblastos son las células responsables en secretar la matriz donde se formará la mineralización del osteoide y los osteoclastos realizan el rompimiento de dicha matriz extracelular durante el envejecimiento, respuesta a una lesión como fractura o la resorción ósea en el raquitismo. También se está considerando un rol importante del calcitriol en la modulación del sistema inmune y proliferación celular, además, ha sido identificado como un potente inhibidor de la transcripción génica de la PTH.<sup>9-11</sup>

El caso clínico aquí descrito evolucionó con un síndrome de dificultad respiratoria, posiblemente desde los 4 meses de edad por restricción en la movilidad torácica, ocasionado por el raquitismo. A su ingreso, éste se consideró fuera de naturaleza congénita, se diferenció entre otras entidades diagnósticas, como la osteogénesis imperfecta y el síndrome de Fanconi, que fueron descartadas.

La revisión actual de la clasificación del raquitismo se centra en dos grupos: los calciopénicos, por un lado, y por el otro, los fosfopénicos. La mayor parte de los casos de raquitismo es adquirida, sobre todo por deficiencia nutricional del calcio y del fósforo; ambos de forma independiente, o bien, asociados a la deficiencia de vitamina D y en algunas zonas geográficas a la poca exposición solar; también puede ocurrir por patología renal crónica.

De los casos de raquitismo congénito, el primero fue registrado en 1961 como un trastorno autosómico recesivo; actualmente, se tiene un registro de 13% de casos de raquitismo congénito en relación con todos los casos de raquitismo. Como podemos observar en el

**Cuadro 1. Clasificación actual del raquitismo.**

Calciopénicos	Fosfopénicos
<p><b>Adquiridos</b></p> <p>Deficiencia nutricional a la vitamina D y/o de calcio. Síndromes de malabsorción. Poca exposición al sol. Hepatopatías que cursan con defectos en la 25-hidroxilación de la vitamina D. Toxicidad por medicamentos (Fenitoína). Patología renal crónica.</p> <p><b>Congénitos</b></p> <p>Resistencia a la vitamina D. Fracaso en la 1-hidroxilación de la vitamina D por deficiencia de la 1 alfa hidroxilasa secundaria a la mutación del gen de la 1 alfa hidroxilasa (VDDR1). Resistencia a la vitamina D (VDDR2).</p>	<p><b>Adquiridos</b></p> <p>Deficiencia nutricional de fosfato. Síndrome de malabsorción.</p> <p><b>Congénitos</b></p> <p>Pérdida tubular de fosfato. Síndrome de Fanconi. Pérdida aislada de fosfato, secundaria a mutación genética. Raquitismo hipofosfatémico ligado a X. Raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante. Raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo. Raquitismo hipofosfatémico con hipercalciuria.</p>

Fuente: modificado de Acar y colaboradores (2017).

cuadro 1, hay una variabilidad de trastornos, algunos ligados al cromosoma X, otros de tipo autosómico dominante, debido a deficiencia en la vía metabólica o de la ausencia de receptores al calcitriol en las células diana, entre otros elementos.<sup>12, 13</sup>

Las manifestaciones clínicas del raquitismo congénito tienen un fenotipo idéntico a la deficiencia de vitamina D y es adquirido. Son normales al nacer, las manifestaciones de la enfermedad suelen iniciar alrededor de los 4 meses de edad con retardo del crecimiento, y entre los 6 a 8 meses de edad presentan ya las características distintivas de la enfermedad: craneotabes, retardo en el cierre de la fontanela anterior, deformidades en brazos en la etapa del gateo, arqueamiento de las piernas cuando se desarrolla la bipedestación, deformidades osteocondrales, el “rosario raquíctico” en las formas severas y un mayor riesgo de fracturas patológicas, dolor óseo, espasmos musculares y crisis convulsivas hipocalcémicas.<sup>3, 11, 13</sup> Características clínicas que evolutivamente fue presentando el paciente aquí descrito.

El desarrollo a temprana edad del caso que se presenta, el fenotipo clínico ya descrito, orientó a una causa congénita. A nivel bioquímico, se caracterizó por hipocalcemia, hipofosfatemia, aumento considerable de la fosfatasa alcalina y de los niveles séricos de la paratohormona. El diagnóstico se estableció mediante el perfil del análisis de secuencias genéticas de hipofosfatemia congénita, cuyo resultado fue la mutación homocigota del gen CYP27B1; se identificaron dos variantes: *c.361C>7* y *p.Gln121*. Asociado a las características clínicas, radiológicas y a las mutaciones

del CYP27B1, su perfil bioquímico concuerda con lo descrito en la literatura<sup>14</sup>, por ende, se integró el diagnóstico de raquitismo dependiente de vitamina D tipo 1A, con dos variantes hasta el momento aún no descritas y que describimos por primera vez (cuadro 2). El raquitismo dependiente de vitamina D (RDVD), lo integra un grupo heterogéneo de alteraciones genéticas, tiene en común la aparición desde muy temprana edad de manifestaciones de raquitismo debido a la falta de activación de los precursores activos de la vitamina D o a una falla en el receptor de la vitamina D activada. Existen tres tipos de raquitismo dependiente de vitamina D. El primero (RDVD1A) se caracteriza por la ausencia de la segunda hidroxilación a nivel renal, que conduce a la falta de activación de la 1.25 dihidroxivitamina D, por consiguiente, los niveles plasmáticos del calcitriol o 1.25 DHO vitamina D<sub>3</sub> se encuentran disminuidos; la segunda categoría (RDVD2) se debe a una mutación en el receptor de la vitamina D que lo vuelve resistente a la acción del calcitriol; el tercer tipo (RDVD3) es ocasionado por una inactivación de los metabolitos de la vitamina D.

El raquitismo dependiente de vitamina D tipo 1A, es un trastorno autosómico recesivo a causa de la mutación del CYP27B1, responsable de la codificación de la enzima mitocondrial 1 alfa hidroxilasa de la vitamina 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub>. Hasta el presente, se han reportado alrededor de 100 pacientes con 64 mutaciones diferentes y algunas mutaciones son más comunes en ciertos grupos étnicos específicos, predominando la afectación en asiáticos y americanos, incluido un hispano en la casuística, sobre todo en los

**Cuadro 2. Características del raquitismo asociado con el metabolismo de la vitamina D.**

Enfermedad	Herencia	Alteración genética	Proteína	Calcio sérico	Fosfato sérico	Fosfatasa alcalina	Paratohormona	25(OH)D	1,25(OH)2D	CaU/creatinina
Raquitismo por deficiencia de calcio				Disminuido o normal	Normal o disminuido	Aumentado	Aumentado	Normal	Aumentado o normal	Disminuido
Deficiencia nutricional de vitamina D				Disminuido o Normal	Normal o Aumentado	Aumentado	Aumentado	Disminuido	Disminuido o normal o aumentado	Disminuido
Raquitismo dependiente de vitamina A Tipo 1A (VD-DR1A)	Autosómico recesivo	Mutación CYP27B1	Alfa-1 hidroxilasa	Disminuido o normal	Normal o disminuido	Aumentado	Aumentado	Normal o aumentado	Disminuido o normal	Disminuido
Raquitismo dependiente de vitamina A Tipo 1B (VD-DR1B)	Autosómico recesivo	Mutación CYP2R1	25Hidroxilasa	Disminuido o normal	Normal o disminuido	Aumentado	Aumentado	Disminuido	Normal o disminuido	Disminuido
Raquitismo dependiente de vitamina A Tipo 2A (VD-DR2A)	Autosómico recesivo	Mutación VDR	Receptor de vitamina D	Disminuido o normal	Normal o disminuido	Aumentado	Aumentado	Normal	Aumentado	Disminuido
Raquitismo dependiente de vitamina A Tipo 2B (VD-DR2B)	Desconocido	Sobre-expresión HNRNPC	Ribonu-cleoproteína C nuclear heterogénea	Disminuido o normal	Normal o disminuido	Aumentado	Aumentado	Normal	Aumentado	Disminuido

Ca: Calcio; D: Disminuido; A: Aumentado; VDDR: Raquitismo dependiente de vitamina D (por sus siglas en inglés); AR: Autosómico recesivo; N: Normal; PTH: Paratohormona.

Fuente: modificado de Acar S. (2017).

franco-canadienses.<sup>14</sup>

El promedio de edad al momento del diagnóstico de esta enfermedad es de 13.8 meses, cuando ya existe una significativa alteración en su crecimiento y desarrollo, además de complicaciones que pueden comprometer la función o la vida, tal como ocurrió con el caso aquí presentado. Las imágenes radiográficas del tórax evidenciaron la alteración del contorno esquelético, por el rosario raquítrico, que estrechaba y limitaba la movilidad en la dinámica ventilatoria. A nivel gasométrico con hipercapnia y alcalosis compensatoria crónica.

El tratamiento debe ser multidisciplinario y tiene por objetivo mantener los niveles del calcio sérico en rangos de normalidad, así como la producción normal de la paratohormona con el fin de normalizar la hipofosfatemia. Para lograr lo anterior, se recomienda la administración del calcitriol a dosis de 10 a 400 ng/k/día. La dosis de mantenimiento suele ajustarse a la respuesta clínica del paciente, pero siempre es menor a la dosis inicial y se debe administrar de manera indefinida, además, se debe tener una ingesta adecuada de calcio en la dieta, entre 50 y 75 mg/k/día de calcio elemental. La vigilancia serológica y urinaria de

calcio, fósforo, paratohormona, fosfatasa alcalina, ultrasonografía renal y evaluación radiológica esquelética son indispensables.<sup>12,15</sup>

### CONCLUSIÓN

El raquitismo carencial representa la causa más común de los defectos de la mineralización de la estructura esquelética en la población pediátrica. Sin embargo, las alteraciones genéticas como origen del raquitismo congénito, hoy en día, representan alrededor de 12%; ante la sospecha clínica de raquitismo, además de los estudios radiológicos se requiere análisis bioquímico completo, en especial niveles serológicos de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina y paratohormona.

En el presente caso, la afectación esquelética a muy temprana edad, fue determinante para considerar la posible causa genética del raquitismo. Los niveles serológicos normales de la 25-dihidroxitamina D y disminuidos de la alfa 1.25 dihidroxivitamina D, permitieron ubicar que el defecto en la hidroxilación estaba a nivel renal. Las dos variantes mutadas del CYP27B1 (c.361C>7 y P.Gln121) confirmaron el diagnóstico.

**REFERENCIAS**

1. Prentice A. Nutritional rickets around the world. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013; 136: 201-6. doi:10.10116/j.jsbmb.2012.11.018
2. Chamorro NA, Duarte M. Raquitismo carencial: a propósito de un caso. *Pediatr (Asunción).* 2018; 45(2): 155-64.
3. Gentile CR, Chiarelli F. Rickets in Children: An Update. *Biomedicines.* 2021, 9: 738. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9070738>
4. Creo LA, Tacher DT, Pettifor MJ, Strand AM, Fischer RP. Nutritional rickets around the world: an update. *Pediatr Int Child Health.* 2017; 37(2): 84-98.
5. Levine AM. Diagnosis and management of vitamin D dependent rickets. *Front Pediatr.* 2020; 8(315): 1-8.
6. Gohil A, Imel AE. FGF23 and associated disorders of phosphate wasting. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2019; 17 (1): 17-34. doi:10.17458/per.vol17.2019
7. Khundmiri JS, Murray DR, Lederer E. PTH and vitamin D. *Compr Physiol.* 2016; 6(2): 561-601. doi:10.1002/cphy.c140071
8. Alswailmi KF, Nawaz H, Imran S, Shah A, Al-Mazai-deh MG. Molecular mechanisms of vitamin D-mediated immunomodulation. *Galen Med J.* 2021; 5: 10: e2097. doi:10.31661/gmj.v10i0.2097
9. Zhao R, Zhang W, Ma CH, Zhao Y, Xiong R, Wang H, et al. Immunomodulatory function of Vitamin D and its role in autoimmune thyroid disease. *Front Immunol.* 2021; 12: 574967. doi:10.3389/fimmu.2021.574967
10. Cuellar AW, Blizzard L, Hides AJ, Callisaya LM, Jones G, Cicuttini F. et al. Vitamin D supplements for trunk muscle morphology in older adults: secondary analysis of a randomized controlled trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2019; 10(1): 177-87. doi: 10.1002/jcsm.12364
11. Gáll Z, Székely O. Role of vitamin D in cognitive dysfunction: new molecular concepts and discrepancies between animal and human findings. *Nutrients* 2021; 13: 2-24. doi.org/10.3390/nu13113672
12. Chanchlani R, Nemer P, Sinha R, Nemer L, Krishnapa V, Sochett E. et al. An Overview of Rickets in Children. *Kidney Int Rep.* 2020; 11(7): 980-90.
13. Acar S, Demir K, Shi Y. Genetic Causes of Rickets. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2017; 9 (Suppl): 88-105.
14. Demir K, Kattan EW, Zou M, Durmaz E, BinEssa H, Nalbantoglu O, et al. Novel CYP27B1 Gen Mutations in Patients with Vitamin D-Dependent Rickets Type 1A. *Plos One.* 2015; 10(7): e0131376. doi: 10.1371/journal.pone.0131376
15. Jong KC, Kaplan EL, Perwad F, Huang N, Sharma A,

Choi Y, et al. Vitamina D 1alpha-hydroxylase gene mutations in patients with 1alpha-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(8): 3177-82. doi:10.1210/jc.2006-2664