

## Uveítis anterior aguda asociada a raquitismo renal hipofosfatémico

### Acute anterior uveítis associated to hypophosphatemic renal ricketts

Lisis Osorio Illas,<sup>I</sup> Raúl Gabriel Pérez Suárez,<sup>I</sup> Octavio Cima Lores,<sup>II</sup> Deysi de la C Vilches Lescaille,<sup>I</sup> Yordanis Hernández Fernández,<sup>I</sup> Alexey Domínguez Mora<sup>I</sup>

<sup>I</sup> Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer". La Habana, Cuba.

<sup>II</sup> Hospital Pediátrico "Juan Manuel Márquez". La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

Los raquitismos hipofosfatémicos hereditarios son un grupo de enfermedades caracterizadas por la pérdida renal de fosfatos. Cursan con hipocrecimiento disarmónico y deformidades óseas. La forma más común es el raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X, el cual es causado por mutaciones inactivantes en el gen PHEX. El objetivo de nuestro trabajo fue describir las alteraciones oculares encontradas y la evolución clínica en un paciente con raquitismo hipofosfatémico hereditario y uveítis anterior. Se presenta un niño de 9 años de edad con diagnóstico de raquitismo hipofosfatémico hereditario, valorado en el Servicio de Uveítis del Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer" por presentar dolor ocular y molestias a la luz en el ojo derecho. En la exploración oftalmológica se constata una uveítis anterior con hipopión en el ojo derecho y depósitos de cristales en todo el espesor corneal y el iris en ambos ojos. Se indicaron esteroides tópicos con resolución del proceso inflamatorio. Los hallazgos en el segmento anterior del paciente son sugestivos de cistinosis, donde el acúmulo de cristales es la alteración corneal más típica de las manifestaciones oculares, con una incidencia del 90 % en niños menores de un año, y los primeros órganos afectados son los riñones. Los raquitismos hipofosfatémicos hereditarios pueden cursar con depósitos de cristales corneales y procesos inflamatorios de la úvea anterior.

**Palabras clave:** Raquitismos hipofosfatémicos hereditarios; raquitismo; osteomalacia; hipofosfatemia; uveítis; cistinosis.

## ABSTRACT

Hereditary hypophosphatemic rickets are a group of diseases characterized by renal loss of phosphates. They appear with disharmonic hypogrowth and bone deformities. The most common form is the X-chromosome-linked hypophosphatemic rickets which is caused by inactivating mutations in PHEX gene. The objective of our work was to describe the ocular alterations and the clinical evolution in a patient with hereditary hypophosphatemic rickets and previous uveitis. Here is the case of a 9 years-old boy diagnosed with hereditary hypophosphatemic rickets, who was seen at the Uveitis Service of "Ramon Pando Ferrer" Cuban Institute of Ophthalmology. He presented with ocular pain and feeling of discomfort to light in his right eye. The ophthalmological exam yielded anterior uveitis with hypopyon in his right eye and crystal depots in the whole corneal thickness and the iris of both eyes. Topical steroids were prescribed to treat the inflammatory process. The findings in the anterior segment of the patients indicated the presence of cystinosis in which the accumulation of crystals is the most typical corneal alteration among the ocular manifestations. Its incidence reaches 90 % in under one year-old children and the first affected organs are the kidneys. The hereditary hypophosphatemic rickets may appear with corneal crystal depots and inflammatory processes in the anterior uvea.

**Key words:** Hereditary hypophosphatemic rickets; rickets; osteomalacia; hypophosphatemia; uveitis; cystinosis.

---

## INTRODUCCIÓN

Los raquitismos hipofosfatémicos hereditarios (RHH) son un grupo de enfermedades caracterizadas por la pérdida renal de fosfatos, que ocasionan retardo del crecimiento, raquitismo y osteomalacia. La forma más común es el raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X, el cual es causado por mutaciones inactivantes en el gen PHEX. Comprende casi el 80 % de los casos y se ha estimado una incidencia de 1:20,000.<sup>1-4</sup> Las otras formas de los síndromes hipofosfatémicos hereditarios presentan menor prevalencia. Estas incluyen el raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante, el raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo, tipos 1 y 2, y el raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalciuria. Estas alteraciones difieren entre sí con base en su modo de transmisión hereditaria, manifestaciones clínicas, metabolismo de la vitamina D y respuesta al tratamiento.

La primera descripción satisfactoria de esta enfermedad fue en Roma sobre el año cien de nuestra era. Pasan los siglos y no hay más referencia hasta 1 609 en un pasaje del Tratado de las enfermedades de los infantes.<sup>1,3</sup> Ha recibido también los nombres de: raquitismo resistente a la vitamina D, raquitismo hipofosfatémico familiar, raquitismo hipofosfatémico resistente a la vitamina D y diabetes de fosfatos. El término de raquitismo resistente a la vitamina D ya no debería utilizarse, porque esta alteración no se caracteriza por resistencia a la vitamina D.<sup>2-4</sup> Las alteraciones bioquímicas básicas en los niños son la presencia de hipofosfatemia, aumento de la fosfatasa alcalina y fosfaturia. La concentración de calcio en suero puede hallarse normal o ligeramente reducida. Los niveles del metabolito activo de la vitamina D, la 1 $\alpha$  y el 25(OH), se encuentran habitualmente en límites normales, pero estos niveles son inadecuadamente bajos en relación con el grado de hipofosfatemia. Los niveles séricos de fosfatasa

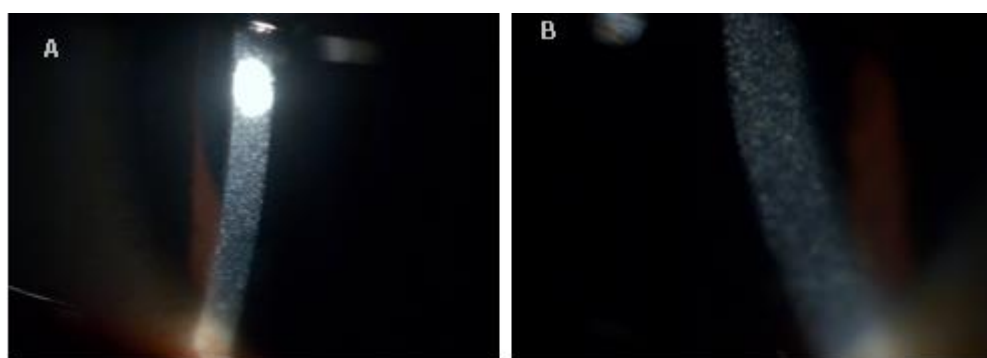
alcalina se encuentran elevados, particularmente en los niños con evidencias de raquitismo. Algunos pacientes pueden desarrollar, después de períodos largos de tratamiento con fosfatos, hiperparatiroidismo secundario o terciario.<sup>3-5</sup>

La alteración bioquímica fundamental, la hipofosfatemia, puede estar presente desde el nacimiento o desarrollarse a la edad de seis hasta 12 meses. Cuando aparece la hipofosfatemia, se retarda el crecimiento esquelético y en ocasiones, también la edad ósea. La manifestación clínica más común en el RHLX es la baja talla, deformaciones de los miembros inferiores, que incluyen el desarrollo de *genu valgum* o *genu varum*, debido a la presencia de lesiones raquíticas epifisarias en la parte distal del fémur y proximal de la tibia. En los casos graves pueden presentarse como *coxa vara* o tibias en forma de sable. Además, los pacientes con las formas graves de RHLX pueden presentar deformaciones de la región maxilofacial con retardo del desarrollo dental y fracturas, abscesos y pérdidas dentarias. No se conocen las alteraciones oftalmológicas de esta enfermedad, por lo que el objetivo de nuestro trabajo es describir las alteraciones oculares encontradas y la evolución clínica en un paciente con raquitismo hipofosfatémico hereditario y uveítis anterior.<sup>6-9</sup>

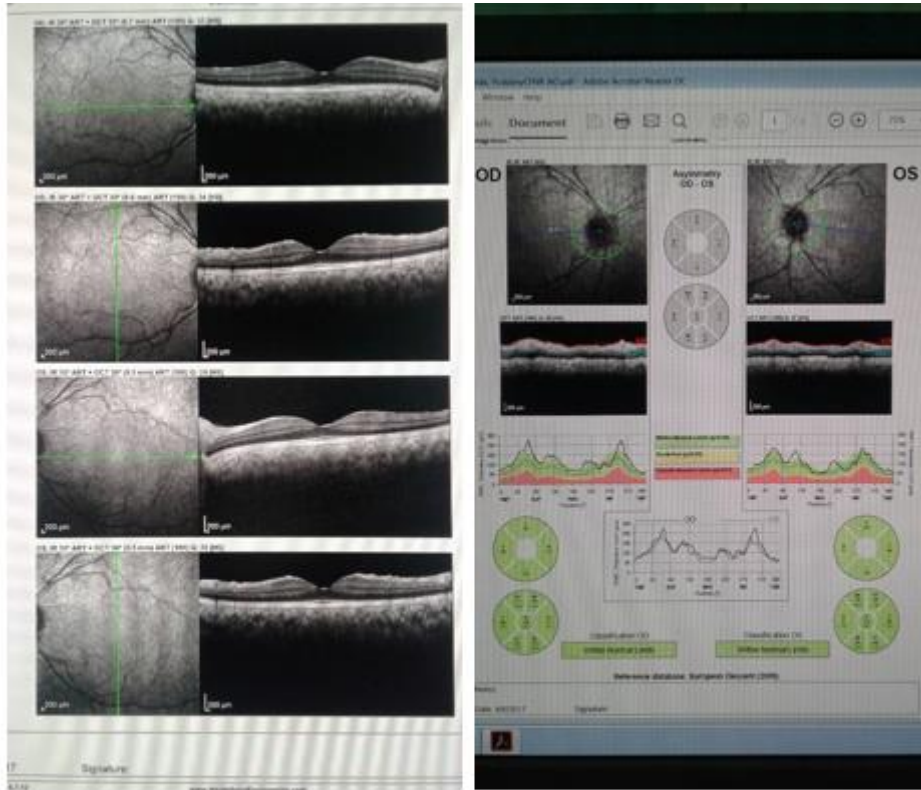
## PRESENTACIÓN DE CASO

Paciente masculino, mestizo, de 9 años de edad, quien debutó a los 5 meses de nacido con síndrome poliúrico, polidipsico, acidosis metabólica, hipopotasemia y disminución de fosfato en sangre. Se le diagnosticó un raquitismo renal hipofosfatémico. Fue valorado en el Servicio de Uveítis del Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer" en febrero del año 2016 por presentar dolor ocular y disminución de la visión de 3 días de evolución en el ojo derecho, además de molestias a la luz en ambos ojos. Presentaba como antecedentes raquitismo renal hipofosfatémico y dos cirugías por deformidades de extremidades inferiores (*Genus Valgum*).

Al examen oftalmológico encontramos una agudeza visual sin cristales de Cd a 1 m en el ojo derecho y 70 var en el ojo izquierdo, con presiones oculares en límites normales. En el segmento anterior del ojo derecho se observaron precipitados queráticos húmedos pequeños, depósitos corneales en todo el espesor del estroma corneal como cristales, celularidad de 2+, hipopión de 1 mm, membrana pupilar densa, sinequias posteriores, y en el ojo izquierdo depósitos corneales en todo el espesor corneal como cristales, no celularidad del acuoso, no otras alteraciones (Fig. 1). No se encontraron alteraciones en el fondo de ojo. Se realizó tomografía de coherencia óptica (OCT) de segmento posterior y no mostró alteraciones (Fig. 2).



**Fig. 1.** A y B: Se observan depósitos corneales en ambos ojos.



**Fig. 2.** Tomografía de coherencia óptica de segmento posterior, que no muestra alteraciones.

Al examen físico general, el paciente presentó signos clínicos del raquitismo: retraso en la dentición, baja talla y deformidades de extremidades inferiores con retardo del crecimiento (Figs. 3 y 4). Se decidió el ingreso y se indicaron exámenes complementarios. Los resultados fueron los siguientes: hemoglobina en 9,2 g/L; eritrosedimentación 77; estudios de función renal y hepática dentro de límites normales.



**Fig. 3.** Se observa retraso en la dentición.



**Fig. 4.** Se observan deformidades de las extremidades inferiores con retardo del crecimiento.

Se indicó tratamiento médico con midriáticos ciclopléjicos (atropina 0,5 %, 1 gota cada 8 h; dexametasona 0,1 % colirio 1 gota cada 2 h con reducción gradual, según evolución; y azitromicina 250 mg oral por 7 días. Se realizaron interconsultas en los Servicios de Córnea, Pediatría, Reumatología y Nefrología. La estadía hospitalaria fue de 7 días. Al egreso, hubo mejoría de la agudeza visual en ambos ojos (sin corrección 50 y 70 var respectivamente; con corrección en el ojo derecho 85 var y en el ojo izquierdo 88 var). Consideramos que el paciente presentaba uveítis anterior aguda con hipopión no granulomatosa de etiología no precisada, con una evolución satisfactoria. Ocho meses después, debutó con una insuficiencia renal y fue sometido a tratamiento con hemodiálisis.

## DISCUSIÓN

En este informe clínico presentamos un paciente con raquitismo renal hipofosfatémico. En los niños afectados que desarrollan lesiones raquílicas, 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 raquílicas iniciales. Se ha planteado la hipótesis de que la hipofosfatemia grave induce el desarrollo de las lesiones raquílicas al comprometer la apoptosis de los condrocitos hipertróficos en la placa de crecimiento del hueso.<sup>8,10,11</sup>

Este paciente comenzó con síntomas desde los 5 meses de edad y se llegó al diagnóstico al año por los resultados de los estudios renales. Como se describe en la literatura,<sup>2,6,11</sup> presentó deformación maxilofacial, alteraciones dentarias, *genus valgum*, deformación torácica y —aunque se dice que las fracturas óseas son más frecuentes en los adultos— en este caso se realizaron dos intervenciones quirúrgicas en miembros inferiores por esta causa. Se plantea, además, que en los niños que presentan deformaciones óseas importantes se requieren habitualmente intervenciones quirúrgicas, sobre todo osteotomías en miembros inferiores.<sup>5,6,8</sup>

En la literatura revisada no se recogen antecedentes de asociación de uveítis anterior con raquitismo, ni lesiones de córnea relacionadas con esta enfermedad. En este paciente los síntomas de inflamación ocular comenzaron de forma aguda asociado con hipopión, por lo que fue interconsultado con el Servicio de Reumatología para descartar enfermedades como las espondiloartropatías o Bechet. No se encontraron signos relacionados con estas; no se pudo realizar angiografía para descartar vasculitis retinianas por la poca cooperación del paciente, aunque en los hallazgos al fondo de ojo, no hay signos aparentes de afectación de la red vascular.

La evolución fue favorable; no requirió tratamiento con esteroides orales y hubo mejoría de la agudeza visual. Llama la atención la presencia de depósitos tipo cristales de vidrio en todo el espesor corneal en ambos ojos. Estas lesiones se han descrito en la cistinosis, enfermedad que ocurre por el acúmulo intralisosomal de cristales de cistina. La alteración corneal es la más típica de las manifestaciones oculares, con una incidencia del 90 % en niños menores de un año. Los cristales se localizan tanto en la región central como periférica de la córnea; se acumulan en el epitelio para después progresar hacia el endotelio, y afectan a todo el espesor corneal.<sup>12-14</sup>

Es una enfermedad hereditaria de transmisión autosómica recesiva, por una mutación en el gen CTNS localizado en el cromosoma 17, que afecta diversos órganos, en especial el riñón, al igual que el raquitismo que presenta el caso clínico, pero a diferencia de esta, afecta también los ojos, el músculo, el páncreas y el cerebro.

Existen tres formas de cistinosis: la infantil o nefropática, la juvenil o intermedia y la benigna o del adulto. Puede presentarse en la edad infantil o juvenil con grave afectación renal (cistinosis nefropática). En el caso de la forma infantil, los primeros signos, con respecto a la afección renal, varían entre los 3 y los 18 meses. En ausencia de tratamiento, la insuficiencia renal terminal aparece antes de los 10 años; alrededor de la edad de 1 año a 18 meses puede aparecer el raquitismo. Los problemas oculares aparecen generalmente durante los primeros meses de la vida. Los cristales tienen forma de aguja de color dorado, algo así como un vidrio sin pulir con la consiguiente disminución de visión. La infiltración de la córnea puede llegar a ser importante; esto conlleva una repercusión grave en la visión que origina edema, dolores, lagrimeo y fotofobia.<sup>12,14</sup>

La infiltración de los cristales en la retina comienza generalmente sobre la edad de 3 años en la periferia y puede alcanzar el centro una docena de años más tarde con una alteración muy importante de la visión; alteraciones en la capa pigmentaria de la retina pueden aparecer precozmente.<sup>12</sup> Con respecto al caso clínico presentado, los síntomas oculares fueron de reciente aparición, refería fotofobia y tenía disminución de la agudeza visual en ambos ojos. No obstante, el diagnóstico de esta enfermedad solamente se realiza en laboratorios especializados que están habilitados para realizar estos exámenes con la determinación del contenido intracelular de cistina en los glóbulos blancos sanguíneos. Actualmente se puede realizar el estudio genético mediante la búsqueda de mutaciones en el gen CTNS.<sup>12-14</sup> No obstante, en este paciente si los signos hubieran aparecido en etapas precoces de la vida, la afectación ocular podría ser mayor con presencia de opacidades corneales y neovascularización que no fue corroborado ni por examen físico ni por los estudios realizados (OCT de segmento posterior), como se describe en los artículos publicados, por retraso en el tratamiento con colirio de cisteamina. Se dice que cuanto más frecuentemente se administre el colirio, mayor será su eficacia, además de la aparición de daño renal importante en etapas más tempranas.<sup>15,16</sup> El manejo de estos pacientes es complejo, sobre todo porque son pacientes multitratados teniendo en cuenta su seguimiento renal, estomatológico y las cirugías, por lo que nuestra conducta juega un papel muy importante, ya que estos se muestran poco cooperadores tras los múltiples tratamientos a los que han sido sometidos, y por la sobreprotección de los padres.

Un gran número de enfermedades sistémicas presentan manifestaciones oculares. Consideramos que es importante el estudio detallado de estas que incluya un examen oftalmológico completo, fundamentalmente como en este caso, donde existe compromiso renal. Los raquitismos hipofosfatémicos hereditarios pueden cursar con depósitos de cristales corneales y procesos inflamatorios de la úvea anterior. Concluimos que es importante el examen oftalmológico en estos pacientes para detectar precozmente manifestaciones oculares que puedan llevar a la pérdida visual irreversible.

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Velásquez-Jones L, Medeiros-Domingo M. Raquitismos hipofosfatémicos hereditarios. Bol Med Hosp Infant Mex. 2013;70(6):421.
2. Bonnardeaux A, Bichet DG. Raquitismos hipofosfatémicos hereditarios. Bol Med Hosp Infant Mex. 2013;70(6):42.

3. Lin X, Zhu Y, Luo J, Huang J. Genetic analysis of three families with X-linked dominant hypophosphatemic rickets. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018;26;31(7):789-97.
4. Barilari C, Exeni R, Santiago A, Álvarez K, Ciancaglini C, Vázquez A. Raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalcemia. Buenos Aires: *Rev Nefrol Dial Traspl.* 2015;35(3):1-3.
5. Godina G, Belmont F. Características dentales del raquitismo hipofosfatémico. Reporte de un caso. *Rev Odont Mex.* 2013;17(2):3.
6. Acar S, BinEssa HA, Demir K, Al-Rijjal RA, Zou M, Çatli G, et al. Clinical and genetic characteristics of 15 families with hereditary hypophosphatemia: novel mutations in PHEX and SLC34A3. *PLoS One.* 2018;13(3):e0193388.
7. Aguirre M. Tubulopatías. Santa Cruz de Tenerife: *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2014;1:135-53.
8. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KL. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res.* 2011;26:1381-8.
9. Santana-Hernández E, Rodríguez-Font E. Raquitismo hipofosfatémico. Presentación de un caso. *Medisur.* 2018 [citado 11 de octubre de 2018];16(1). Disponible en: <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/3558>
10. Wöhrle S, Henninger C, Bonny O, Thuery A, Beluch N, Hynes NE, et al. Pharmacological inhibition of fibroblast growth factor (FGF) receptor signaling ameliorates FGF23-mediated hypophosphatemic rickets. *J Bone Miner Res.* 2013;28:899-911.
11. Santos F, Fuente R, Mejia N, Mantecon L, Gil-Peña H, Ordoñez FA. Hypophosphatemia and growth. *Pediatr Nephrol.* 2013;28:595-603.
12. Ariceta G, Camacho JA, Fernández-Obispo M. Cistinosis en pacientes adolescentes y adultos: recomendaciones para la atención integral de la cistinosis. *Nefrología.* 2015;35(3):304-21.
13. Antignac C, Broissand Ch. Cistinosis, un libro para pacientes y los familiares. Barcelona: *Guía cistinosis;* 2015 [citado 11 de octubre de 2018]. Disponible en: [http://www.grupocistinosis.org/documents/guia\\_cistinosis\\_libro.pdf](http://www.grupocistinosis.org/documents/guia_cistinosis_libro.pdf)
14. Kayacan UR, Ünal S. Short-cut diagnostic tool in cystinosis: Bone marrow aspiration. *Pediatr Int.* 2017;59(11):1178-82.
15. Liang H, Labbé A, Le Mouhaër J, Plisson C, Baudouin C. A New Viscous Cysteamine Eye Drops Treatment for Ophthalmic Cystinosis: An Open-Label Randomized Comparative Phase III Pivotal Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(4):2275-83.
16. Bertholet-Thomas A, Berthiller J, Tasic V, Kassai B, Otukesh H, Greco M, et al. Worldwide view of nephropathic cystinosis: results from a survey from 30 countries. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):210.

Recibido: 30 de julio de 2018.

Aprobado: 02 de octubre de 2018.

*Lisis Osorio Illas.* Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer". La Habana, Cuba. Correo electrónico: [liosoyillas@infomed.sld.cu](mailto:liosoyillas@infomed.sld.cu)