

RAQUITISMO

Vitamina D Dependente Tipo II

Raquel SANTOS, Sérgio NEVES, Clara GOMES, Farela NEVES,
António Jorge CORREIA

RESUMO

O raquitismo é uma doença pouco frequente na criança, em especial nos países desenvolvidos. É geralmente secundário a carências nutricionais mas existem formas congénitas. Entre estas, a mais rara é o raquitismo vitamina D dependente tipo II com ou sem alopecia, causado por mutações nos receptores da vitamina D, as quais condicionam uma resistência à vitamina, difícil de corrigir.

Os autores apresentam dois casos clínicos de raquitismo vitamina D dependente tipo II, nos quais a alopecia foi um sinal importante para evocação diagnóstica.

O tratamento com cálcio endovenoso, por períodos mais ou menos prolongados, conseguiu normalizar os níveis de calcémia e corrigir as alterações ósseas, permanecendo a alopecia. Esta terapêutica parece ser a mais eficaz no controlo da doença.

SUMMARY

RICKETS

Vitamin-D-Dependent Type 2

Rickets is a rare child disease especially in developed countries. Nutritional rickets remains the most prevalent condition, although congenital forms are well known. In the latest group, vitamin D dependent rickets type II is the rarest form and it can course with or without alopecia. There is a mutation on the receptor for vitamin D, with peripheral resistance to the vitamin D action.

The authors present two clinical cases of vitamin D dependent rickets type II, in which the alopecia was a peculiar clinical sign that allowed the diagnoses.

With prolonged calcium infusions, we achieved normal seric levels of calcium and correct bone disorders; alopecia persisted. This treatment is the most effective way to control the disease.

R.S., S.N., C.G., F.N., A.J.C.:
Unidade de Nefrologia Pediátrica.
Hospital Pediátrico de Coimbra. Coimbra

© 2009 CELOM

INTRODUÇÃO

O raquitismo é um defeito da mineralização da matriz óssea na placa de crescimento e por isso exclusivo das idades pediátricas^{1,2}.

Engloba um grupo heterogêneo de doenças com diferentes etiologias. Nas formas adquiridas predomina a carência nutricional de vitamina D: o raquitismo *clássico*². Em países ocidentais ocorre sobretudo nos lactentes sob leite materno exclusivo e sem suplemento de vitamina D e também por deficiente exposição à luz solar. Outras causas de deficiência de vitamina D são: má absorção, insuficiência renal crónica, efeitos secundários de fármacos e efeitos paraneoplásicos²⁻⁴.

As formas hereditárias surgem por mutações nos genes de enzimas, receptores ou transportadores celulares intervenientes na síntese e/ou acção de vitamina D ou no metabolismo fosfo-cálcico. A mutação da hidroxilase renal (1α) provoca o raquitismo vitamina D dependente tipo I (RDDI) ou *pseudodeficiência de vitamina D*. Mutações nos receptores celulares da vitamina D activa determinam a forma de raquitismo vitamina D dependente tipo II (RDDII) ou *resistência periférica à vitamina D*^{2,5,6}. Em ambos surgem alterações ósseas graves em crianças jovens, fraqueza muscular e hipocalcémia importante, que pode originar tetania, convulsões e predisposição a infecções². No RDDII existe também, na maioria dos casos, alopecia. Todas estas formas se apresentam com hipocalcémia, daí a designação de *raquitismo hipocalcémico* (Quadro 1)⁶. Há outro tipo familiar de raquitismo em que a reabsorção de fósforo no túbulo proximal renal está comprometida: é o *raquitismo hipofosfatémico*, que se pode associar a várias mutações.

CASO CLÍNICO 1

Adolescente do sexo masculino, referenciado aos 19 meses de idade por apresentar alopecia desde o nascimento e não ter ainda adquirido marcha. Sem antecedentes relevantes mas com cruzamento de percentis de peso e comprimento no primeiro ano de vida (percentil 25 e 10

respectivamente para percentil inferior a 3). Aleitamento misto até aos oito meses, diversificação alimentar correcta e sem suplementos vitamínicos no primeiro ano de vida. Atraso nas aquisições motoras: sentar sem apoio aos nove meses e sem marcha aos 19 meses. Iniciou polivitamínico aos 14 meses, sem melhoria. Foram detectados sinais clínicos de raquitismo (rosário costal, bossas frontais, pernas em cavaleiro, punhos de boneca, fontanela anterior patente e larga), hipotonia e alopecia. A investigação revelou fosfatase alcalina (FA) elevada (640 UI/L), hipocalcémia (1,6 mmol/L), hipofosfatémia (1,2 mmol/L) tendo iniciado vitamina D oral em doses crescentes, sem melhoria. Foram excluídas má absorção intestinal (biópsia jejunal normal) e insuficiência renal. A biópsia de couro cabeludo mostrou atrofia epidérmica e quase ausência de glândulas sebáceas. Sucessivos tratamentos mas com má adesão, com cálcio oral e endovenoso e calcitriol, não se revelaram eficazes. Enquadrando a resistência à terapêutica e a alopecia foi considerada a hipótese de RDDII.

Aos oito anos, de acordo com bibliografia disponível, iniciou-se gluconato de cálcio endovenoso diário (até máximo de 1.4g/m²/dia) durante dois anos, conseguindo-se melhoria clínica e estabilização metabólica com normalização da FA, paratormona (PTH) e cálcio sérico. Posteriormente foi possível passar a carbonato de cálcio (até 2.8 g/m²/dia) e calcitriol (0,5 µg/m²/dia) orais.

Foram necessárias cirurgias ortopédicas dos membros inferiores aos 10 e 12 anos. Como complicação detectou-se nefrocalcinose aos 12 anos.

Na última consulta, aos 18 anos, atingiu estatura final de 157 cm (percentil 3) com alinhamento razoável dos membros inferiores, mantendo a alopecia. A função renal era normal, sendo transferido para consulta de Nefrologia de adultos.

CASO CLÍNICO 2

Adolescente de sexo masculino, seguido desde o primeiro ano de vida por suspeita de raquitismo, evocada pela presença de alopecia total e bordeletes supracárpicos

Quadro 1 – Características analíticas dos subtipos de raquitismo hipocalcémico

Tipo Raquitismo	Ca ²⁺ (p)	PO ₄ ²⁺ (p)	Ca ²⁺ (U)	PO ₄ ²⁺ (U)	TRP	Calcidiol 25OH-D	Calcitriol 1,25(OH) ₂ D ₃	PTH	FA	Osteocalcina
<i>Carencial</i>	↓	↓	↓/N	↑	↓	↓	N/↓	↑	↑	↑
<i>RDD Tipo I</i>	↓	↓	↓	↑	↓	N/↑	↓	↑	↑	↑
<i>RDD Tipo II</i>	↓	↓	↓	↑	↓	N	↑	↑	↑	↑

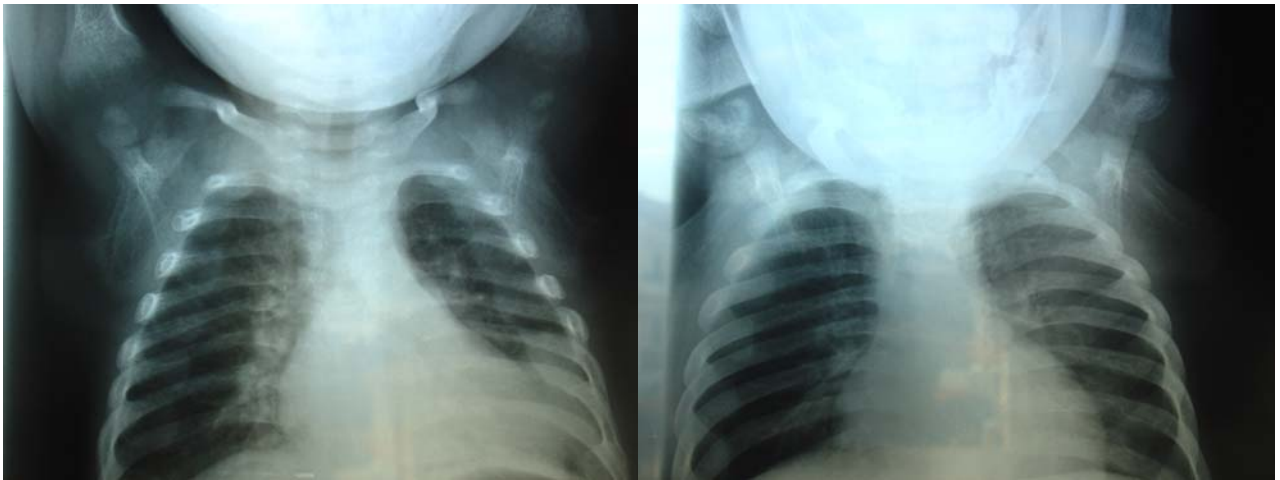


Fig. 1 – Radiografia torácica do caso 2, antes e depois do tratamento com cálcio endovenoso

e confirmado pela presença de hipocalcémia e FA elevada. Sem antecedentes relevantes, com evolução estatoponderal adequada (percentil 5 e 25 respectivamente). Detetados erros alimentares: com leite de vaca desde os seis meses e dieta pobre em proteínas e ferro. Suplementação vitamínica (C e D) irregular desde o primeiro mês de vida, sendo medicado aos seis meses com polivitamínico (Vitamina D 450 UI/dia e Vitamina C 40 mg/dia) e aos sete meses com ferro oral (3 mg/kg/dia) por anemia. O desenvolvimento psicomotor foi sempre adequado.

Aos nove meses apresentava alopecia e achados clínicos e analíticos de raquitismo com FA elevada (1387 UI/L), hipocalcémia (1,7 mmol/L), baixa taxa de reabsorção de fósforo (TRP 62%) mantendo função renal normal e idade óssea inferior à cronológica. Foi colocada a hipótese de RDDII, confirmada pelo doseamento de calcitriol elevado

(146 pg/ml; valor normal 20-76 pg/ml) com calcidiol normal. Iniciou suplementação oral com alta dose de cálcio (4 g/m²/dia) e calcitriol (1.4 µg/m²/dia).

Assistiu-se a agravamento, com má evolução estatoponderal (inferior a percentil 5), raquitismo clínica e radiologicamente mais evidente (bossas frontais, displasia dentária, rosário costal, deformação dos membros inferiores com genu valgo bilateral e sem marcha) e desequilíbrio analítico, apesar das doses crescentes dos suplementos. Iniciou então aos 22 meses, gluconato de cálcio endovenoso diário (1 g/m²/dia) associado a calcitriol oral (1 µg/m²/dia). Franca melhoria, com marcha sem apoio após primeiro mês de tratamento, redução de bordeteles supracárpicos e rosário costal, normocalcémia e resolução radiológica do raquitismo (Figura 1). Aos 30 meses, reiniciou suplementação oral com carbonato de cálcio (1.5-2.5 g/m²/dia)

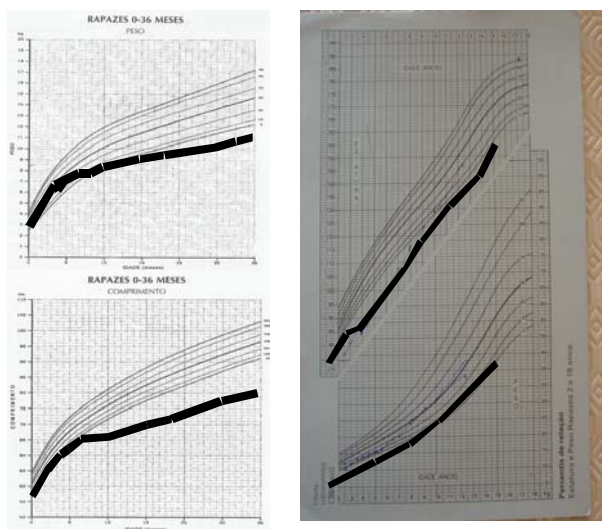


Fig. 2 – Evolução estatoponderal do caso 2. Destaca-se a recuperação estatoponderal após os 2 anos, coincidente com a terapêutica com cálcio endovenoso e mantida depois com o cálcio oral



Fig. 3 – Aspecto na última consulta do adolescente do caso 2

mantendo calcitriol oral (1-1.5 µg/m²/dia). Foi conseguida uma boa evolução estatoponderal (percentil 25), marcha sem alterações, melhoria clínica e estabilização analítica (cálcio e fósforo séricos, FA, PTH e TRP normais) (Figura 2). Na última consulta, com 12 anos, mantinha alopecia total, displasia dentária e genu valgum à esquerda, apesar de várias correcções ortopédicas (Figura 3); não se deteceu nefrocalcinose.

DISCUSSÃO

A vitamina D, absorvida por via oral ou sintetizada a nível cutâneo, para se tornar activa deve sofrer hidroxilação hepática e renal, transformando-se respectivamente em 25 OHD₃ ou calcidiol e 1,25 (OH)₂D₃ ou calcitriol. Este último necessita interagir com o receptor de vitamina D (RVD) a nível nuclear e expresso em vários órgãos-alvo: intestino, rim, osso, paratiróide e folículo piloso.

O RDDII é uma doença autossómica recessiva, com mutação no gene do RVD, que determina resistência à forma activa da vitamina². Existem níveis elevados de calcitriol, o que a distingue da RDDI e do raquitismo carencial (Quadro 1)^{4,6,7}. É a forma mais severa e rara de raquitismo hereditário, havendo referência de apenas 50 famílias com a doença^{6,8}. Estão descritas várias mutações subjacentes ao RDDII⁴:

- Falência de ligação do calcitriol aos receptores disponíveis
- Redução nos locais de ligação do receptor ao calcitriol
- Afinidade anormal do calcitriol ao receptor
- Translocação anormal do complexo calcitriol-receptor para o núcleo
- Diminuição da afinidade do complexo calcitriol-receptor ao DNA

O espectro clínico é variável com o tipo de mutação e grau de actividade residual do receptor. A criança geralmente está assintomática ao nascer, evidenciando sinais de raquitismo nos primeiros dois anos de vida. A alopecia existente em 75% dos doentes, resulta da disfuncionalidade dos RVD nos queratinócitos e está associada a pior prognóstico^{2,4,6}.

Apesar do nível elevado de calcitriol com calcidiol normal, verifica-se hipocalcémia e elevação da FA e da PTH que condiciona fosfatúria e hipofosfatémia (Quadro 1).

O RDDII é refractário ao tratamento convencional de substituição com vitamina D e pode ser fatal, antes dos três anos de idade, se não tratado. A terapêutica baseia-se na suplementação com vitamina D em altas doses (30 a 60 µg/dia) e cálcio oral (até 3 g/dia) mas a resposta é difícil de prever pela variabilidade da alteração genética.

É necessário calcitriol para o transporte activo intestinal do cálcio mas está provado que o cálcio endovenoso isolado pode ser suficiente para a mineralização óssea, permitindo, após período de tratamento endovenoso, ultrapassar a resistência ao calcitriol e controlar a doença com cálcio oral^{6,8-12}. O início da terapêutica requer monitorização apertada e ajuste de doses⁶. Considera-se falência terapêutica se não existe resposta, sobretudo imagiológica, em 2 a 5 meses de terapêutica⁶.

Estes adolescentes apresentam uma forma rara de raquitismo, cujo diagnóstico se baseou na resistência à tera-

pêutica com forma activa de vitamina D e na presença de alopecia. A clínica sugestiva de raquitismo nos primeiros anos de vida, sem sintomas extra-esqueléticos de hipocalcémia, está de acordo com o descrito na literatura. Excluíram-se formas adquiridas de raquitismo, displasias ósseas (sem alteração dos segmentos do corpo) e doença neurológica (sem défices cognitivos e o atraso motor foi corrigido pela correcção metabólica).

Em ambos, a estabilização clínica, laboratorial e imagiológica, foi atingida após tratamento continuado, mais ou menos prolongado, com cálcio endovenoso sendo depois possível manter o tratamento oral com cálcio e calcitriol em alta dose. Bastaram alguns dias sob terapêutica endovenosa para se registar franca melhoria clínica, nomeadamente no desenvolvimento motor do caso 2.

O controlo seriado dos parâmetros do metabolismo fosfo-cálcico é essencial para avaliar a resposta e ajustar terapêutica. O controlo da calciúria e a ecografia renal são fundamentais pois a nefrocalcinose é uma complicação possível como ocorreu no primeiro caso.

A má progressão estatoponderal no caso 1 associou-se ao difícil controlo metabólico, com estabilização só na idade pré-adolescente; no caso 2, a literatura disponível e o conhecimento do caso 1, permitiram uma abordagem terapêutica mais precoce e eficaz, traduzida pela recuperação estatual. De referir que a toma irregular da medicação oral, presente em ambos nos primeiros anos de tratamento, dificultou as opções terapêuticas.

CONCLUSÃO

Apesar de ser uma situação rara, seguimos estes dois casos de RDDII, nos quais a alopecia foi importante para evocar o diagnóstico. Realça-se o difícil controlo metabólico desta patologia na qual a terapêutica com cálcio endovenoso, por períodos mais ou menos prolongados, consegue vencer a resistência à acção da vitamina D activa, quando o recurso a doses elevadas de cálcio e calcitriol orais falham.

O diagnóstico e tratamento precoces previnem complicações como as deformidades ósseas e são indispensáveis na optimização do crescimento ósseo. É necessário um controlo clínico, laboratorial e das complicações iatrogénicas, tais como a nefrocalcinose, ajustando as dosagens terapêuticas.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

BIBLIOGRAFIA

1. OLIVEIRA S: Reumatologia para pediatras. 1ª ed. Lisboa: Revinter 2003.
2. RAUCH F: Overview of rickets in children. UpToDate 2007 jan <http://www.uptodate.com/online/content/topic> (Acedido em 5 de Março de 2007)
3. NIELD L, MAHAJAN P, APARNA J, DEEPAK K: Rickets: not a disease of the past. Am Family Physician 2006;74(4): <http://www.aafp.org/afp/20060815/619.html> (Acedido em 20 de Novembro de 2007)
4. ZALMAN S: Causes of vitamin D deficiency and resistance. UpToDate 2007 sep <http://www.uptodate.com/online/content/topic.do> (Acedido em 1 de Outubro de 2007)
5. TAKEDA E, YAMAMOTO H, TAKETANI Y, MIYAMOTO K: Vitamin D-dependent rickets type I and II. Acta Paediatr Jpn 1997;39(4):508-513
6. RAUCH F: Etiology and treatment of hypocalcemic rickets in children. UpToDate 2007 aug <http://www.uptodate.com> (Acedido em 9 de Dezembro de 2007)
7. PLOTKIN H: Disorders of bone mineralization. e-medicine web MB 2006 Oct <http://www.emedicine.com/PED/topic2854.htm> (Acedido em 9 de Dezembro de 2007)
8. HOLICK M: Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. J Clin Invest 2006;116(8):2062-72 <http://www.jci.org/cgi/content/full/116/8/2062> (Acedido em 9 de Dezembro de 2007)
9. LIN JP, UTTLEY WS: Intra-atrial calcium infusions, growth and development in end organ resistance to vitamin D. Arch Dis Child 1993;69:689-692
10. HOCHBERG Z, TIOSANO D, EVEN L: Calcium therapy for calcitriol-resistant rickets. J Pediatrics 1992;121(5)(1):803-8
11. UNDERWOOD JL, DELUCA HF: Vitamin D is not directly necessary for bone growth and mineralisation. Am J Physiol 1984;246:E493-8
12. AQEEL A, OZAND P, SOBKI S, SEWAIRI W, MARX S: The combined use of intravenous and oral calcium for the treatment of vitamin D-dependent rickets type II (VDDRII). Clin Endocrinol (Oxf) 1993;39(2):229-237



Orgão – Faculdade da Universidade de Coimbra