

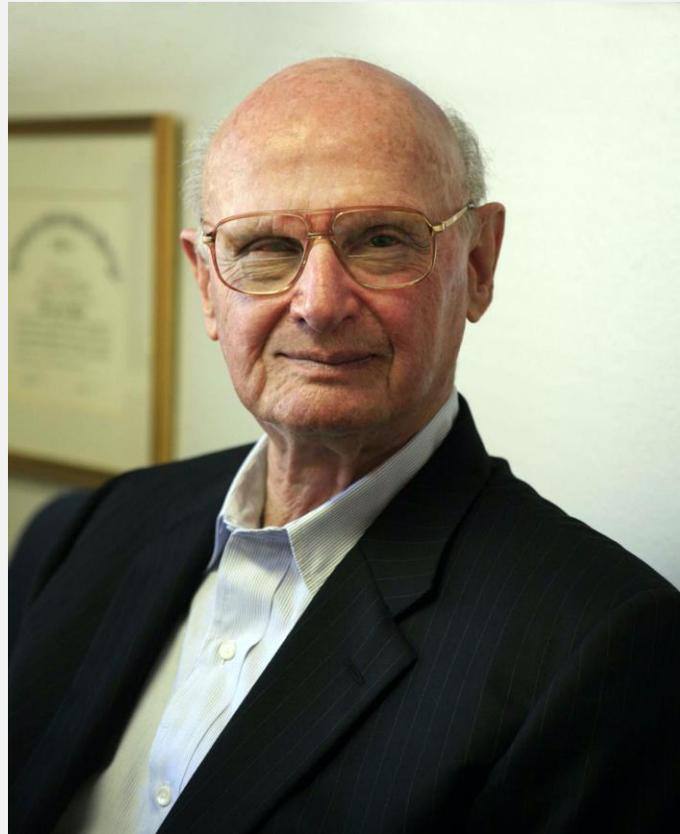
HORMONAS DEL CALCIO Y FOSFATO: VITAMINA D, PTH Y FACTOR DE CRECIMIENTO FIBROBLÁSTICO 23

Carlos Villanueva. Interno de Medicina

Docente: Dr. Gerardo Flores.

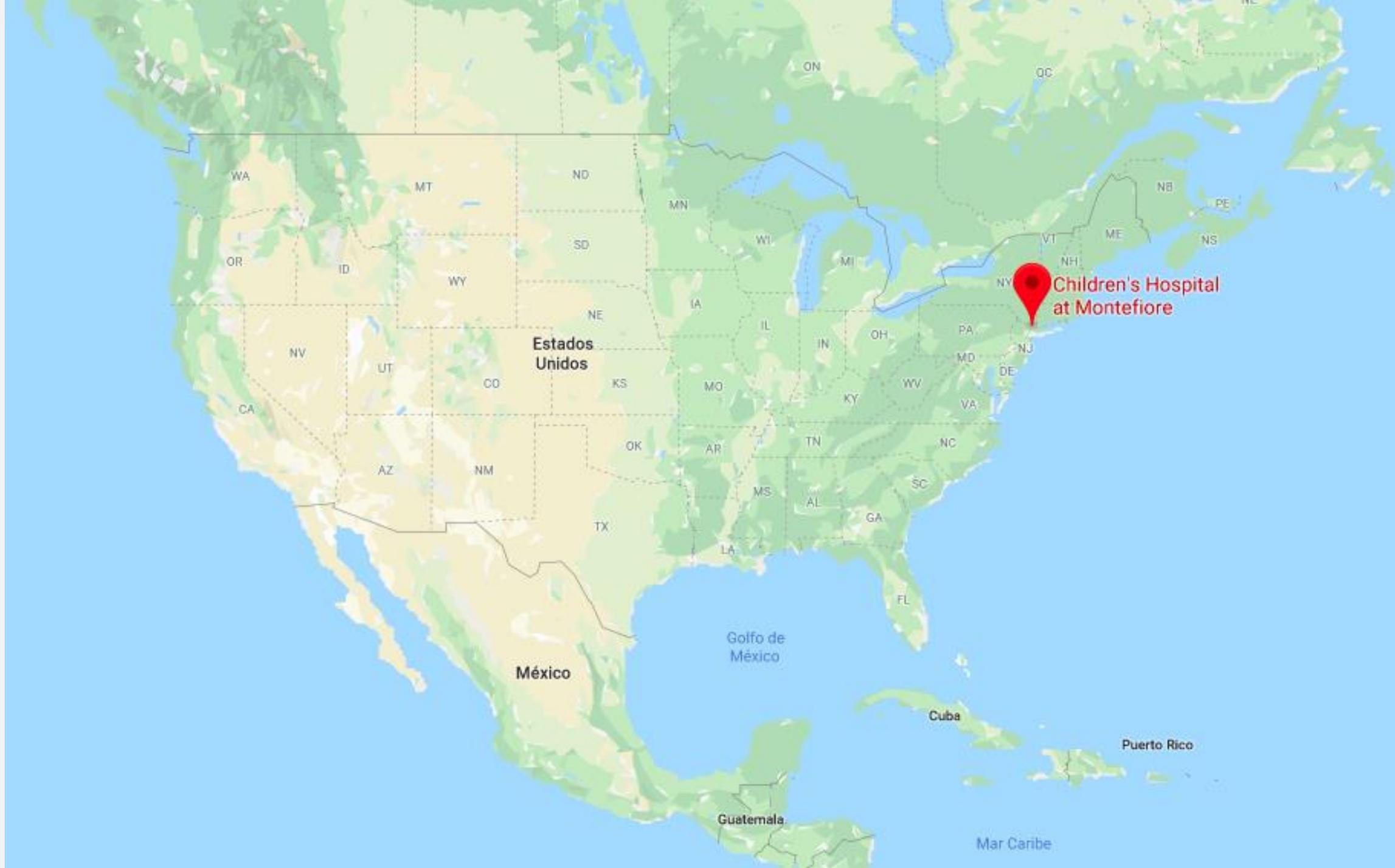
Unidad de Neonatología HBPM

AUTORES



CHILDREN'S HOSPITAL AT MONTEFIORE, THE UNIVERSITY
HOSPITAL FOR ALBERT EINSTEIN COLLEGE OF MEDICINE,
BRONX, NY





Children's Hospital
at Montefiore

INTRODUCCIÓN

- Trastornos de la Vit-D, la PTH y el FGF 23 abarcan presentaciones muy raras pero bastante comunes en la población pediátrica.
- Estos 3 factores son muy importantes en la regulación del calcio y el fósforo.
- Entender la interacción entre ellas es esencial para evaluar los niveles de calcio y fósforo en los niños
- Este review se enfoca en la fisiología normal así como la evaluación y tratamiento de las enfermedades asociadas a las disfunciones que resultan en niveles muy bajos de calcio o fosforo en la sangre.

VITAMINA D: PRODUCCIÓN Y ACCIÓN

Piel: 7-dehidrocolesterol



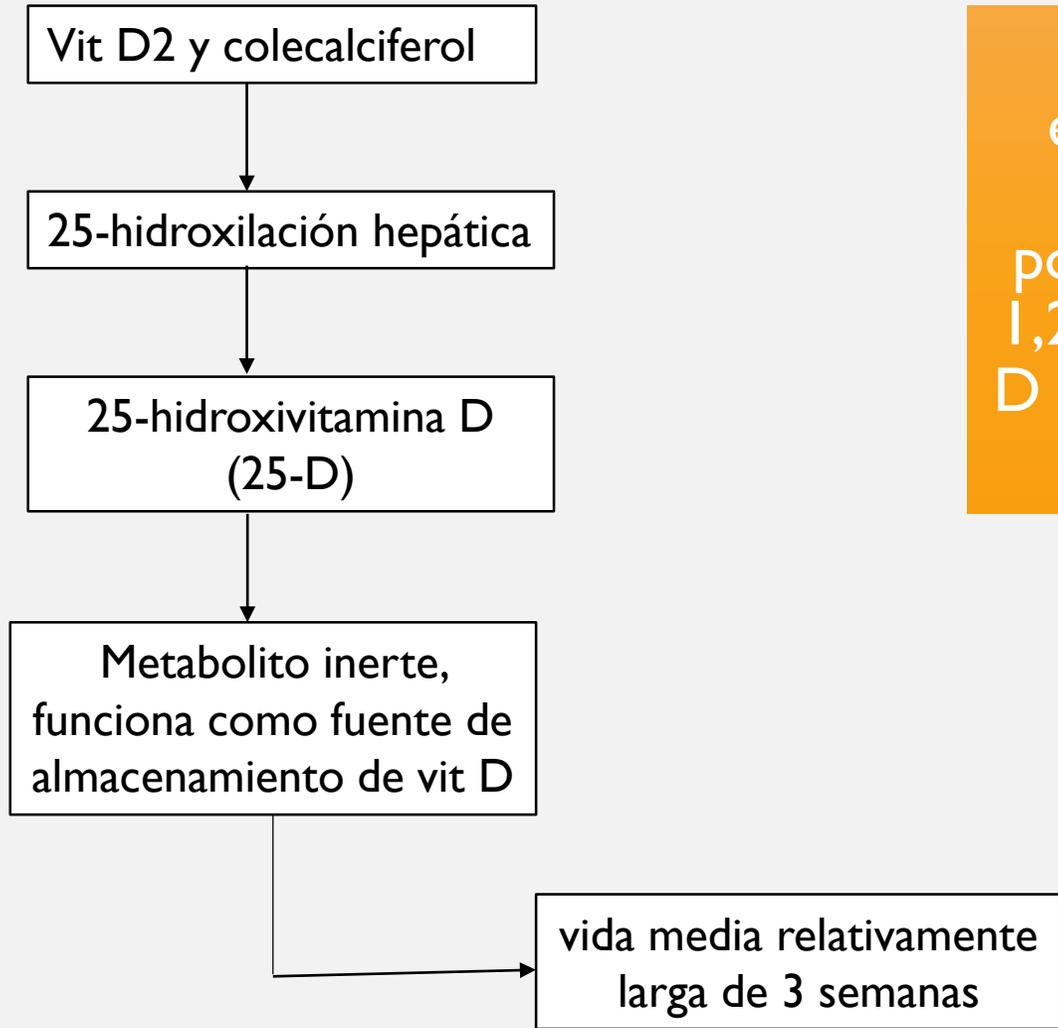
colecalfiferol o vit. D3

Proceso autorregulado

Similar: ergocalciferol o D2

Algunas plantas y hongos

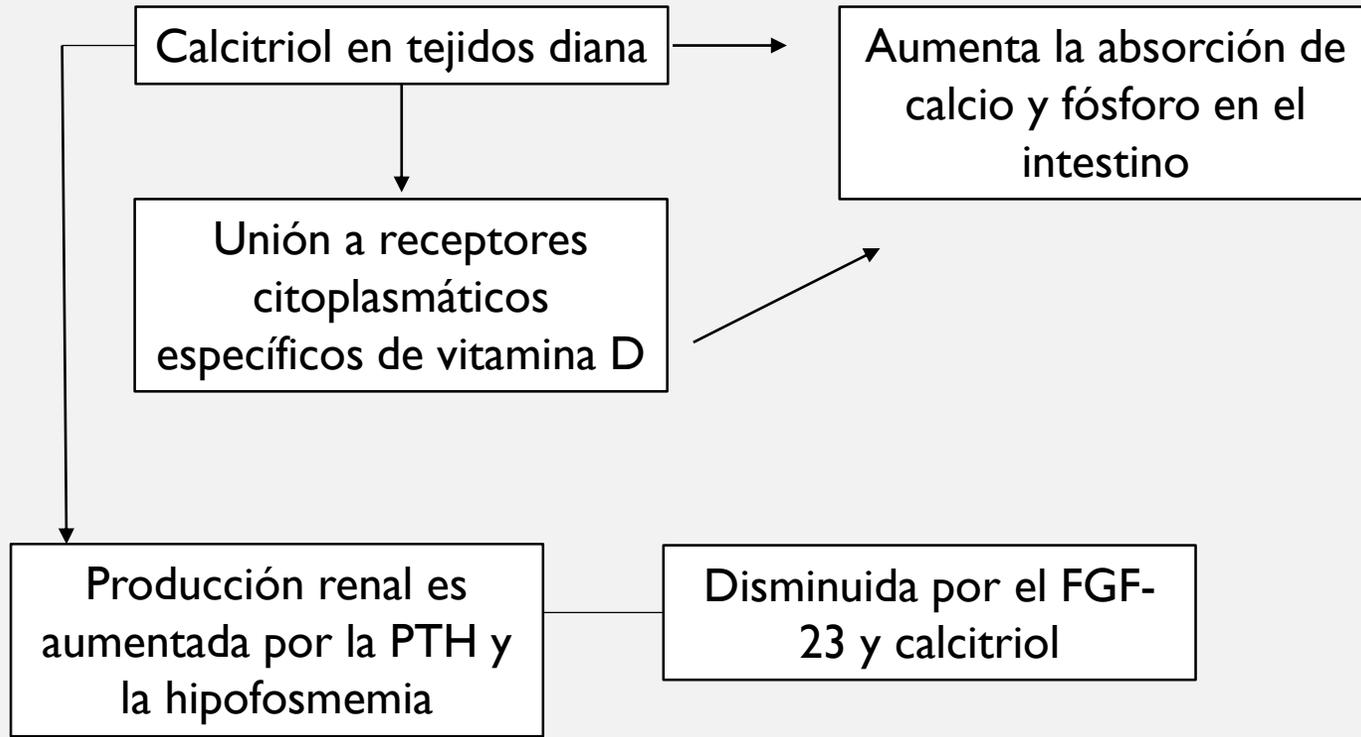
Las fuentes dietarias de vitamina D son encontradas naturalmente en algunos hongos, aceite de bacalao y pescados altos en grasa, y también como aditivo en leche y jugo de naranja.



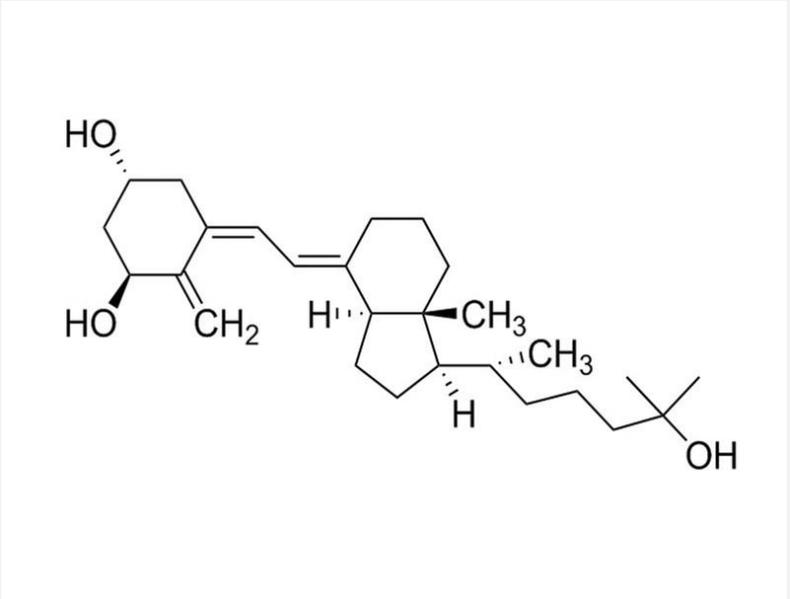
En múltiples tejidos, pero especialmente en el túbulo renal proximal, puede ser posteriormente hidroxilado a 1,25-dihidroxivitamina D (1,25 D o Calcitriol), que es la forma activa

La PTH es un factor importante en este proceso

El riñón es la fuente de calcitriol hormonal, que tiene una vida media de solo algunas horas



Defectos en cualquiera de estas vías pueden resultar en raquitismo.



FISIOLOGÍA: RANGOS DE REFERENCIA DE VITAMINA D

AAP: Deficiencia severa
de 25-D < 5ng/mL

AAP: Deficiencia
moderada 5 a 15 ng/mL

AAP: Insuficiencia 16 a
20ng/mL

AAP: Suficiencia 21 a 100
ng/mL

Los neonatos deberían ser suplementados con 400 UI de vitamina D, especialmente si se están alimentando por leche materna



La suficiencia puede ser alcanzada ya sea por la ingesta diaria de 400 UI de vitamina D en la comida o suplementos o por exposición al sol en verano al mediodía a piel descubierta por aproximadamente 20 a 30 minutos.

FISIOLOGÍA DE LA PTH

Principal regulador del calcio sérico

tejidos diana

Hueso y riñón

Eleva el calcio sérico de las reservas óseas y disminuye la excreción de calcio, y a través de la activación de la vitamina D actúa de forma indirecta para incrementar la absorción de calcio desde el intestino

Causa la liberación de fósforo desde el hueso, actuando directamente sobre el riñón para aumentar su excreción, el efecto neto de la PTH es bajar los niveles séricos de fósforo.

EFFECTOS FISIOLÓGICOS

La PTH es una hormona peptídica producida en la glándula paratiroides

. El receptor de PTH es acoplado a proteínas y se encuentra en la membrana celular

La señal de la PTH comienza con la activación de una proteína G (Gs Alfa), que luego activa la adenilato ciclasa e incrementa el adenosin-monofosfato cíclico intracelular

Incrementa la absorción de calcio incrementando el co-transporte sodio-calcio en el túbulo contorneado distal

Esto también aumenta la actividad de la enzima 1-alfa-hidroxilasa, que convierte la 25-D en su forma activa, calcitriol, que finalmente aumenta la absorción de calcio (y fósforo) desde el intestino. PTH también secuestra los transportadores de fosfato NaPi-2 de la membrana apical renal proximal, incrementándose la excreción de fosfato

El resultado NETO es un incremento del calcio corporal y disminuye el fósforo

EFECTOS FISIOLÓGICOS

PTH en el hueso, los receptores se encuentran en los osteoblastos

Incrementa la expresión del receptor activador del factor nuclear kappa-B y el factor de estimulador de colonias de macrófagos por los osteoblastos

Se induce la producción de osteoclastos activos y así la remoción de hueso

El efecto NETO es incrementar el recambio óseo, con exposiciones continuas, para incrementar la reabsorción ósea

FGF 23 Y METABOLISMO DEL FOSFATO

- Tres hormonas regulan la homeostasis del fósforo inorgánico en los humanos: PTH, FGF23 y el calcitriol.
- Los primeros 2 bajan la cantidad de fósforo en el cuerpo aumentando la excreción urinaria, y el calcitriol aumenta la absorción intestinal y la conservación urinaria.
- Se cree que actúa en las células del túbulo renal proximal.
- La activación resulta eventualmente en la remoción de las moléculas que capturan el fósforo, los cotransportadores NaPi IIa y IIc del lado apical de las células

FGF 23 Y METABOLISMO DEL FOSFATO

- FGF 23 también inhibe la producción de calcitriol, previniendo la absorción intestinal de fosfato.
- Simultáneamente, el FGF23 aumenta la producción de la enzima que convierte 25-D a 24-hidroxicálculo, resultando en la producción de una forma inactiva (24,25-dihidroxicálculo).
- A través de este mecanismo, el FGF23 disminuye los niveles corporales de fosfato.

RAQUITISMO

- Mineralización inadecuada del hueso en crecimiento, por lo que afecta la placa de crecimiento y la región metafisiaria.
- Una carencia de mineralización adecuada puede terminar en osteomalacia, por lo tanto, los adultos pueden desarrollar osteomalacia pero no raquitismo.
- Niveles de 25-D menores que 10ng/mL son usualmente vistos en los casos de raquitismo.
- Los síntomas relacionados con desordenes en la vitamina D incluyen retraso en el desarrollo psicomotor, debilidad, erupción dental retrasada, aparición anormal de los dientes debido a hipoplasia del esmalte, dolor óseo, infecciones (especialmente pulmonares), estatura baja.

RAQUITISMO

- Puede ocurrir hipocalcemia resultando en síntomas adicionales como calambres, parestesias, adormecimiento, tetania, convulsiones y laringoespasma.
- En el examen físico del esqueleto pueden ser encontrados como ablandamiento del cráneo, retraso en el cierre de las fontanelas, prominencia frontal, deformación de los huesos largos con piernas arqueadas.
- Muñecas y tobillos ensanchados, deformidad de costillas como un “rosario raquítrico” que son alargamientos palpables de las articulaciones costocondrales, pectum carinatum o excavatum y en casos severos hendidura horizontal de las costillas bajas en los puntos de inserción del diafragma llamado ranura de Harrison.

RAQUITISMO

- La evaluación incluye ingesta dietaria de minerales y vitamina D, exposición al sol, historia familiar de estatura baja, dentación pobre, alopecia y otras anomalías ortopédicas.
- El raquitismo puede estar relacionado a una pobre ingesta de calcio y no con una pobre ingesta de vitamina D, y estos pacientes tendrán la 25-D dentro de los rangos de referencia.

RAQUITISMO POR DÉFICIT DE VIT-D

Es la causa más común de raquitismo y se continúa viendo en el mundo, incluso en países desarrollados

Factores de riesgo incluyen piel morena, vivir en latitudes extremas, deficiencia de vitamina D maternal, baja exposición al sol, invierno, malnutrición, ser amamantado por más de 3 meses

La recomendación de amamantar infantes y aquellos que reciben menos de 1 litro de fórmula diariamente deberían ser suplementados con vitamina D

Mal absorción, falla hepática, atresia biliar, insuficiencia renal, obesidad, fibrosis quística, enfermedad inflamatoria intestinal, asma, anemia de células falciforme

En la insuficiencia renal hay una disminución de la formación de calcitriol

Los anticonvulsivantes también causan bajos niveles de 25-D afectando el metabolismo hepático.

HALLAZGOS DE LABORATORIO

Tomar niveles de calcio sérico total e ionizado, fosforo, FA, magnesio, PTH, BUN, crea, 25-D y 1,25-D, muestra de orina para calcio y crea además de un uroanálisis

El fósforo en la orina debe medirse si un raquitismo hipofosfémico es sospechado.

Los resultados esperados son niveles anormales de metabolitos de vitamina D, calcio fosfato y bicarbonato bajo o normal, FA elevadas (por el elevado recambio óseo) y PTH

Como la 25-D es la forma de almacenamiento, la mejor forma es medir este nivel (V/S la 1,25-D)

En etapas iniciales un hiperparatiroidismo secundario mantiene normales los niveles de calcio

Mientras la enfermedad avanza el paciente no es capaz de mantener niveles normales de calcio incluso con la PTH elevada

La rx de rodilla o muñeca puede ser realizada, que puede mostrar una “ranura” y un ensanchamiento de la metáfisis y ensanchamiento de la fisis.

RAQUITISMO NO NUTRICIONAL DEBIDO A PROBLEMAS CON LA VIT-D

Las causas más comunes son las nutricionales, pero algunas pueden ser genéticas

El daño hepático puede perjudicar la conversión de vitamina D a 25-D; algunas drogas pueden estimular vías catabólicas alternativas, resultando en la destrucción de la vitamina D más que afectar la conversión.

Raquitismo tipo I dependiente de vitamina D es consecuencia de una mutación del gen de la 1-alfa-hidroxilasa, evitando la formación de calcitriol; niveles de 25-D son normales, con bajos niveles de 1,25-D e hiperpratiroidismo secundario. Es heredado de forma autosómica recesiva.

Raquitismo resistente a la vitamina D (Tipo II) es el resultado de un receptor débil o ausente de vitamina D

. Como la anomalía es del receptor, 25-D está normal y los niveles de calcitriol (forma activa) están marcadamente elevados. Algunas veces está asociado con alopecia.

Tratamiento del tipo I es calcitriol (0,25-2ug día)

En los casos graves del tipo II puede que se requiera una perfusión continua de calcio. En formas más leves, altas dosis de calcitriol pueden ser suficientes.

HIPOPARATIROIDISMO

Disfunción primaria de la glándula o supresión secundaria de la producción de PTH

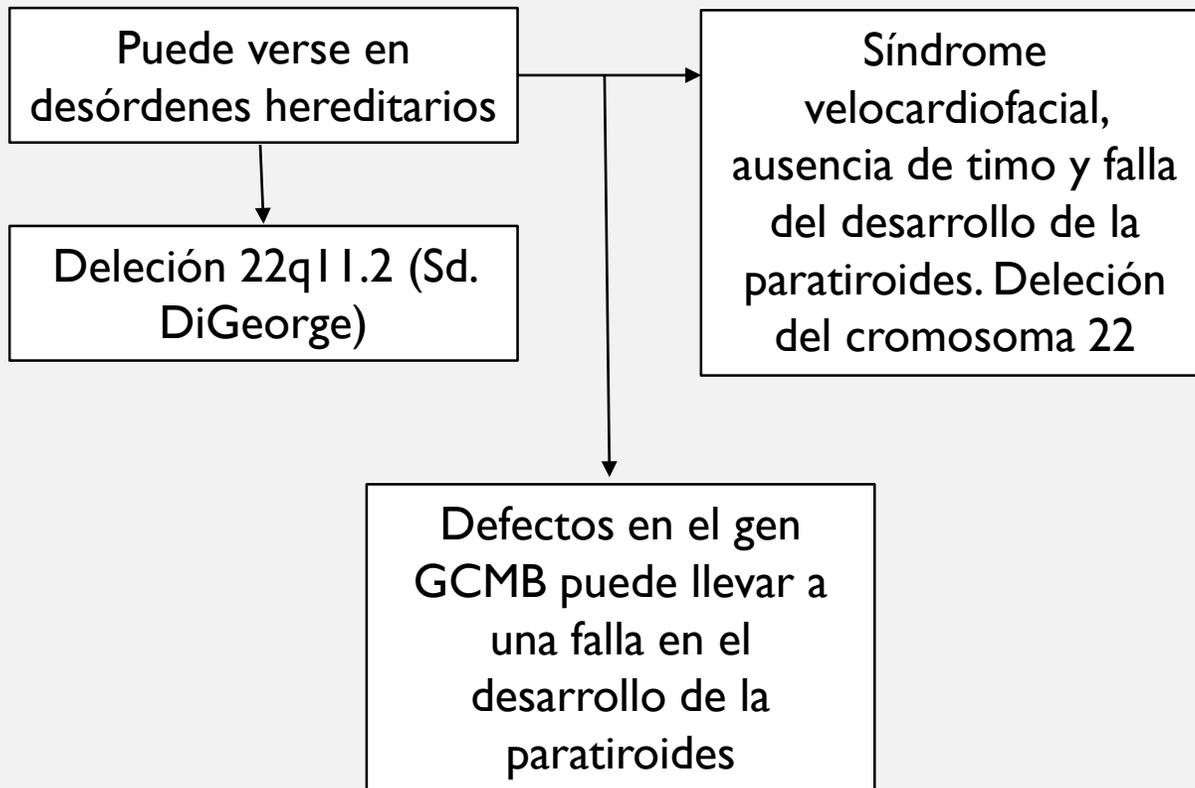
Primaria: hereditario o Cx

Secundaria:
Hipercalcemia o defectos en el censo el calcio.

Pseudohipoparatiroidismo

PTH está elevada pero tejido diana no responde

HIPOPARATIROIDISMO PRIMARIO



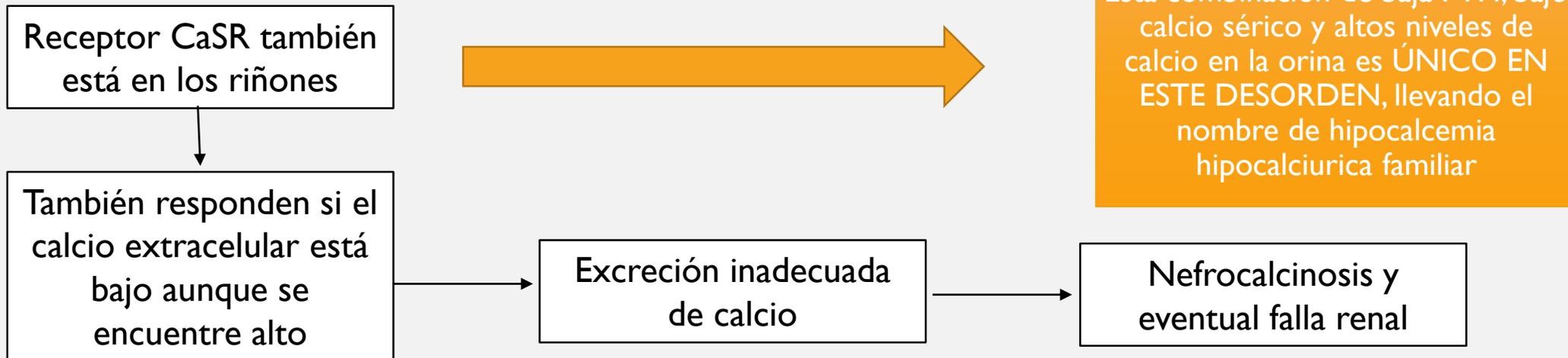
El hipoparatiroidismo puede ser variable, con algunos pacientes con hipocalcemia transitoria después del nacimiento y durante la infancia o con el estrés, pero otras veces con niveles normales de calcio

HIPOPARATIROIDISMO PRIMARIO

- La destrucción autoinmune de la glándula puede ser parte de un sd autoinmune poliglandular tipo I, asociado con defectos en el gen AIRE.
- El más común es el posquirúrgico. Puede ser removida en una cirugía de paratiroides o en una tiroidectomía de forma no intencional.
- En la cx de tiroides puede haber un hipoparatiroidismo transitorio por la inflamación de las glándulas temporal por el procedimiento quirúrgico.

HIPOPARATIROIDISMO PRIMARIO

- Las concentraciones extracelulares de calcio son censadas por un receptor transmembrana de calcio-sensing receptor (CaSR). Mutaciones de este gen pueden “aparentar” una hipercalcemia, resultando en la secreción desminuida de la PTH, por lo tanto, causando hipocalcemia.



PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO

- Síndrome de resistencia a la PTH. Los niveles están elevados pero hay ausencia de respuesta en los tejidos, por lo que el calcio se encuentra bajo.
- Los huesos largos no crecen, y el síndrome, condrodistrofia Bloomstrand es letal en el período neonatal.
- En el pseudohipopara tradicional, el defecto no es en el receptor PTH/PTHrP pero si en la cascada de señalización de la proteína G.
- En el pseudohipopara tipo I A, hay un defecto en el código en el gen GNAS1 localizado en el cromosoma 20. El alelo es expresado y heredado sólo desde la madre en el riñón.

PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO

- En el hueso, GNAS1 se expresa en ambos alelos por igual. Hay un defecto leve en la placa de crecimiento que lleva a estatura pequeña, “espuelas” en el hueso y cara redonda que es llamado Osteodistrofia hereditaria de Albright.
- En el pseudohipopara tipo I B, no hay defectos en la codificación del gen GNAS1, pero la metilación del ADN marca la distinción entre los cromosomas disruptivos maternos y paternos.
- Ya que aquellas marcas son hechas antes de que un gameto forme un cigoto, la resistencia a la hormona es nuevamente vista sólo si el defecto es heredado desde la madre. Los defectos heredados del padre no expresan fenotipo.

SIGNOS Y SÍNTOMAS

La hipocalcemia causa la mayoría de los sg y st.

Convulsiones, calambres, parestesias, tetania

Nota: El hipoparatiroidismo no es perjudicial para los huesos; de hecho, en pacientes con hipoparatiroidismo tienen un menor recambio óseo y una DMO incrementada

DIAGNÓSTICO

Medir niveles de PTH junto con calcemia

Puede haber una respuesta inesperada entre los niveles de la PTH e hipocalcemia, resultando ya sea en niveles bajos o inapropiadamente normales de PTH

Pseudohipoparatiroidismo puede ser mucho más difícil de diagnosticar. La resistencia a la PTH se desarrolla con el tiempo, en individuos genéticamente predispuestos.

Puede ser visto después del año de vida, pero en los casos esporádicos el desorden se puede presentar como una convulsión a los 8 o 10 años de edad

El grado y el tiempo para desarrollar resistencia a la PTH puede variar familiarmente

La hipocalcemia hipercalciurica familiar puede ser diagnosticada basada en un calcio elevado en orina y bajos niveles de PTH junto con hipocalcemia

TRATAMIENTO

Aunque hay análogos de PTH estos están reservados para el tratamiento de la osteoporosis severa (Se ha descrito un efecto positivo en la mejoría de la microarquitectura ósea y una reducción en el riesgo de nuevas fracturas por un mecanismo osteoformador) No aprobado por la FDA.

Los análogos de PTH tienen una vida media muy corta, y para mantener niveles óptimos de calcio se necesitan muchas inyecciones al día

Tratado generalmente con una combinación de calcio oral y calcitriol, supliendo así la falta de producción de calcitriol por la no-estimulación de la PTH

Con mutaciones del CaSR, hay un consenso adicional de que tratar la hipocalcemia puede resultar en un mayor incremento de la excreción de calcio, empeorando la nefrocalcinosis. Por lo tanto, los pacientes con este desorden son tratados de la misma forma, aunque la meta del calcio sérico es mucho más baja, justo para prevenir las convulsiones por hipocalcemia

PATOLOGÍAS POR ANOMALÍAS DEL FGF23

Como resultado de la hipofosfatemia crónica genera raquitismo hipofosfatémico

Hay múltiples causas para la elevación del FGF23, pero los hallazgos en el esqueleto son similares al raquitismo producido por otras etiologías (Vitamina D)

Las extremidades son más profundamente deformadas que en los desórdenes de la vitamina D, por lo que esto se puede ver reflejado en la gran dificultad para tratar los desórdenes de hipofosfemia

FGF23 como causa de osteomalacia hipofosfatémica fue en primera instancia descrita en pacientes con una mutación autosómica dominante. La mutación hace al FGF23 resistente a la degradación, acumulándose

Otro factor importante es el hierro. La anemia por déficit de hierro estimula la producción de FGF23. Si el hierro se corrige mejoran los niveles de FGF23. En personas sin mutación, el FGF23 aumenta pero sólo se encuentran fragmentos inactivos en circulación.

EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO

- Los hallazgos Rx y de laboratorio consistentes con raquitismo bioquímico y radiológico son típicamente vistos. Una inapropiada elevación de FGF23 intacto para el grado de hipofosfatemia es altamente sugerente de dg, y se puede confirmar por hallazgos genéticos.
- No hay tratamiento disponible. Hay estudios con medicamentos biológicos. Hay un estudio en fase 3 con un anticuerpo monoclonal, el burosumab.

BIBLIOGRAFÍA

- Lisa Underland, DO,* Morri Markowitz, MD,* Robert Gensure, MD, PhD†
- *Children's Hospital at Montefiore, the University Hospital for Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY
- †Tufts Medical Center, Tufts University School of Medicine, Boston, MA