

OSTEOMALACIA Y RAQUITISMO. ANÁLISIS Y ESTUDIO EN DIFERENTES PERÍODOS HISTÓRICOS EN COLOMBIA

A. IGLESIAS GAMARRA, M. PEÑA CORTÉS, J.F. RESTREPO SUÁREZ,
F. RONDÓN HERRERA, A. SÁNCHEZ CONTRERAS,
A. IGLESIAS RODRÍGUEZ*, M. LACOUTURE GÓMEZ**,
A. GIRALDO RÍOS***, E. CALVO PÁRAMO*** Y C. CAÑAS****

FACULTAD DE MEDICINA UNIVERSIDAD NACIONAL. HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS. BOGOTÁ. COLOMBIA. *JACKSON MEMORIAL HOSPITAL. MIAMI, USA. **BRIGHAM AND WOMEN HOSPITAL. BOSTON, USA. ***UNIVERSIDAD NACIONAL. BOGOTÁ, COLOMBIA. ****MANIZALES. COLOMBIA.

HISTORIA

La etimología de la palabra raquitismo, nombre que le dio Glisson, no nos da una idea clara de la enfermedad que ella designa; se deriva de una voz griega (*rhajis ραχίς*), que significa espina del dorso y nos recuerda que la enfermedad puede tener alguna relación con el raquis, aunque esta relación es rara¹.

Los médicos alemanes designaron la enfermedad con el nombre de: *morbus anglorum*, *morbus anglicus*, mas estas denominaciones hacen relación únicamente al hecho de haber sido Inglaterra la cuna histórica del raquitismo. En Francia se conocía vulgarmente con el nombre de *chartres* (*Carcer*, *Castrum*), que expresa el obstáculo opuesto a los movimientos, asimilando así los raquícticos a verdaderos prisioneros¹⁻⁵. Entre los ingleses, el vulgo la llamaba *the richets*, palabra derivada de la normanda *riquets* que servía para designar a las personas jorobadas. Glisson le dio el nombre de raquitis y los franceses acuñaron el término raquitismo^{1,2}.

No hay referencia en los textos hipocráticos, pero eso no quiere decir que no existiera en la antigüedad. Hasta comienzos del siglo XX se asoció a pobreza, falta de higiene y deficiencias dietéticas^{1,2}.

Beylard dice que el raquitismo fue conocido en la antigüedad, pero su primera descripción aparece en 1554, cuando Thedodius publicó una observación de raquitismo, tomada de un individuo. Por los años 1620 a 1630 el raquitismo apareció en las comarcas de Sommerset y Dorset; luego se extendió a toda Inglaterra, lo que hizo que en el año de 1645 el Colegio Médico de

Londres nombrar a una comisión de ocho miembros para realizar un estudio de esta enfermedad, uno de ellos fue Glisson acompañado de Bate y Regemorter, quienes después de cinco años escribieron su trabajo sobre raquitismo. En 1741 Pettit insistía sobre la etiología y en especial sobre la influencia del destete prematuro. En 1772 Levacher de la Feutrie plantea la distinción entre el raquitismo de los niños y la osteomalacia en el adulto¹⁻⁵.

Rufz en 1834 en el *Gazette Medicale* de París realiza la primera descripción del tejido osteoide como un tejido rojizo, elástico y reticular. En 1849 Trousseau y Laségue publicaron un magnífico artículo sobre raquitismo y Trousseau empezó a utilizar el aceite de hígado de bacalao en el tratamiento de la enfermedad y amplió el conocimiento del raquitismo en su clínica de *L'Hotel Dieu*¹⁻⁵.

De 1837 a 1839 aparecieron los importantes trabajos de Guérin, quien dio el nombre de esponjoide por la semejanza que presenta con una esponja al tejido rojizo que mencionaba Rufz, e hizo de él una lesión característica del raquitismo²⁻⁵.

Broca tomó como punto de partida la osteogénesis fisiológica y mostró que el raquitismo no es sino una desviación, una detención en el proceso de osificación normal. Virchow también realizó un estudio histológico del raquitismo, y llegó a asimilar el proceso a una osteítis parenquimatosa²⁻⁵.

Desde el siglo XVII y XVIII, Littré en su diccionario de Medicina, Laveran y Teissier, en su tratado de Patología interna, Trousseau, Dugés, Parrot, todos médicos franceses, planteaban la posibilidad de la herencia como causal de raquitismo²⁻⁵.

Guérin, Trousseau, Chossat y Roloff son partidarios de la «etiología alimenticia» en el siglo XVIII y afirmaban que el ra-

quitismo es producido por una alimentación viciosa por insuficiencia en la ingestión, o por lo menos, en la asimilación de las sales calcáreas. También en esta época Fourcroy, Lehmann y Marchand plantean la teoría «tóxica» al encontrar en las orinas de los raquícticos una cantidad de fosfato de cal mayor que la correspondiente al estado normal²⁻⁵.

Pommer⁶ describió la histología de la osteomalacia del adulto en 1885 antes que se señalaran en forma adecuada sus aspectos clínicos.

Morse, a comienzos del siglo XX, en 1900 en la publicación *JAMA* describe el raquitismo en el 80% de los niños del área de Boston y en los otros estados vecinos⁷. Dent⁸ amplía la historia del raquitismo y de la osteomalacia desde 1919 hasta 1969. En 1919 y 1925 Mellanby^{9,10} a través del *British Medical Research Council* insistían en el origen nutricional del raquitismo y retomaron la importancia del aceite de hígado de bacalao. Mc Collum et al en 1922¹¹ aislan un factor antirraquíctico del aceite del hígado de bacalao y sugirieron el término de vitamina D.

Los trabajos de Mellanby y McCollum estimularon el uso del aceite de hígado de bacalao y del factor antirraquíctico en el tratamiento del raquitismo, pero ya en esa década Bloomberg¹² en 1927 observó algunos casos que eran refractarios al tratamiento, que diez años después Albright et al¹³ denominaron raquitismo resistente a la vitamina D (RVD), este trabajo influyó en el conocimiento de este síndrome, ya que hasta la década de 1960, casi todos los casos de raquitismo y osteomalacia eran resistentes a la vitamina D. Posteriormente se observó que aquellos casos diagnosticados como raquitismo resistente a la vitamina D agrupaban todos los raquitismos de tipo hereditario, ligado al cromosoma X y las acidosis tubulares renales.

Correspondencia: A. Iglesias Gamarra.
Diagonal, 117. 312-87.
Santa Fe de Bogotá, Colombia.

En 1948 Albright y Reifstein¹⁴ describen las características clínicas y bioquímicas de la osteomalacia.

El conocimiento moderno del raquitismo y de la osteomalacia se inicia con el aislamiento de la molécula vitamina D, o 1,2 (³H) vitamina D, por Neville y Hector Deluca¹⁵ de la Universidad de Wisconsin en 1966, dos años después, en 1968 Blunt et al¹⁶ aislan el calcidiol. A finales de la década de los sesenta e inicio de los setenta se desarrollan los trabajos de Haussler¹⁷⁻²² y Rasmussen^{20,23} los trabajos de Kodicek²⁴ y de Holick^{25,26} que identifican y aislan el calcitriol; este último investigador del grupo de Deluca profundiza en el concepto farmacodinámico de la vitamina D.

En la década de los setenta se identifican los tipos de raquitismo dependiente de vitamina D tipo I por el grupo de Fraser y Deluca en 1973²⁷, el raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X por Glorieux y Scriver en 1972²⁸, Glorieux y Deluca en 1973²⁹, y Fraser-Scriver en 1976³⁰; Brooks³¹ del mismo grupo de Deluca en 1978 en un artículo clásico en el *New England Journal of Medicine* describen el raquitismo dependiente de vitamina D tipo II. En la década de los ochenta el grupo de Marx³²⁻³⁴ desarrolla las técnicas moleculares y los defectos a nivel del receptor de la vitamina D en conjunción con el grupo de Feldman, Chen et al^{35,36} en los dos tipos de raquitismo mencionado anteriormente. Para el siglo XXI se conocen más de 100 causas de raquitismo y osteomalacia, por lo que consideramos que el síndrome de raquitismo y osteomalacia es un capítulo muy amplio en el campo de las enfermedades metabólicas óseas.

INTRODUCCIÓN

Osteomalacia es el término genérico que se emplea para describir una serie de enfermedades óseas, cuyo hallazgo fundamental es la mineralización anormal de la matriz osteoide, con volumen osteoide mayor del 10%, con relación calcio/fósforo bajo, retardo en la mineralización cuando se practica una biopsia de hueso y se realiza un estudio de doble marcaje con tetraciclina y un retardo en la tasa de oposición en el hueso trabecular³⁷.

La osteomalacia del adulto es rara en la clínica humana, es más frecuente el raquitismo. En una revisión y un análisis prospectivo de las enfermedades metabólicas óseas en Colombia, especialmente relacionados con osteomalacia y raquitismo, encontramos pocos informes en la literatura colombiana y al analizar una revisión de nuestra casuística observamos diferentes etiologías³⁷.

En los niños el defecto de la mineralización se denomina raquitismo. Se traduce en alteraciones en la capa epifisiaria, que retarda el crecimiento endocondral y que originan deformaciones óseas, debido al compromiso de las áreas de crecimiento rápido y a los cartílagos condrocostales³⁷. La deficiencia de vitamina D en los países latinoamericanos, por ingesta o por falta de exposición solar es rara, excepto en algunas regiones que son endémicas, como ocurre en la Patagonia. En Latinoamérica tenemos poca información sobre las causas más frecuentes de osteomalacia y/o raquitismo³⁷. El raquitismo y la osteomalacia, ocasionados por diferencia de vitamina D, ha sido endémica en ciertas regiones como el Norte de China, el norte de África y el Medio Oriente. Esta enfermedad, que se describe de 1626 a 1630 en las comarcas de Sommerset y Dorset, se empezó a diagnosticar con la industrialización de la población urbana británica en el siglo XIX; posteriormente durante la deprivación alimentaria en Alemania y Austria, después de la primera Guerra Mundial y la restricción dietaria en Francia y Holanda, durante la Segunda Guerra Mundial. Actualmente la causa principal de osteomalacia en el adulto es la hipovitaminosis D, responsable de la osteomalacia endémica por carencia de exposición a la radiación solar, especialmente entre mujeres y niños en la India por las ropas y los protectores solares que utilizan. También se observa la osteomalacia en los países del noroeste de Europa por la poca exposición solar. La mayoría de los casos de osteomalacia y raquitismo que se informan son esporádicos y gran parte de ellos están relacionados con la mala absorción de vitamina D, por patología gastrointestinal; la que más frecuentemente se observa es la enteropatía por gluten y la osteomalacia postgastrectomía después de diez años de practicada la cirugía³⁷.

DISCUSIÓN

En Colombia, desde finales del siglo XIX ya se había documentado el raquitismo asociado a desnutrición y a hipovitaminosis D por Francisco Sorzano desde 1899 en los hospicios o guarderías en la ciudad de Bogotá; posiblemente sea la primera descripción de esta patología en América, ya que en la ciudad de Boston y los otros estados vecinos, Morse describe un grupo de niños con raquitismo en 1900⁷ también asociado a desnutrición y a hipovitaminosis D, que es ampliamente informado y analizado por Dent⁸ desde 1917 hasta 1969, pero que resurge nuevamente a partir de 1998 con el artículo de Melissa Thomas et al³⁸, también realizado en Boston, en el que se demuestra que la hipovitaminosis D es causa de osteomalacia o de osteoporomalacia, lo que da una gran importancia al estudio de la vitamina D, especialmente cuando existe deficiencia y es un factor de riesgo para osteopenia y para fracturas, como lo empezó a demostrar el estudio de Baker y Nordin en 1979³⁹, Omdahl et al 1982⁴⁰, Bouillon et al en 1987⁴¹, Webb et al en 1988⁴², Goldray et al en 1989⁴³, Webb et al en 1990⁴⁴, Sherman et al en 1990⁴⁵, Krall et al en 1991⁴⁶, Dawson-Hughes et al en 1991⁴⁷, Mc Kenna et al en 1992⁴⁸ y otros trabajos en los que se clarifica la importancia de la vitamina D en personas de la tercera edad y la posibilidad de osteomalacia y osteoporomalacia, lo que induce a un incremento de las fracturas.

Estos casos de hipovitaminosis D, entre un 25% al 54% de los que se describen en los últimos años especialmente en el norte de Europa, se observan en residencias, asilos, albergues y hospicios en personas mayores de 65 años³⁸. Pero aún falta información, especialmente en los países latinoamericanos, por la falta de políticas claras relacionadas con enfermedades crónicas. Otras condiciones asociadas a la hipovitaminosis D son las dietas vegetarianas, y otras costumbres dietarias en algunas religiones orientales, así como la poca exposición solar, la terapia con multivitaminas que sólo contienen 10 µg de vitamina D, que no son suficientes para proteger a las personas ancianas. Se ha notado un incremento en el número de pacientes con hipovitaminosis D. La osteomalacia rela-

cionada con hipovitaminosis D por la poca exposición solar fue documentada en la Patagonia por Mautalen y Reginato⁴⁹⁻⁵¹, antes que los investigadores europeos, por lo que América Latina ha sido pionera en el conocimiento de la hipovitaminosis D; primero Francisco Sorzano en Bogotá en 1899, quien describe el raquitismo nutricional y por hipovitaminosis D y además fue el primero en América Latina que utilizó el aceite de hígado de bacalao y los jarabes de fosfato de cal y agua con cal, es decir es el pionero en el estudio del raquitismo en América Latina, así como también Mautalen y Reginato son los pioneros en el estudio de la osteomalacia por falta de exposición solar en el mundo, y Reginato el pionero del estudio de osteomalacia secundaria a diferentes etiologías en América Latina⁴⁹⁻⁵¹.

La década de 1960 estaba influenciada por el estudio de Albright et al en 1937¹³ en la cual todos los casos de raquitismo se consideraban resistentes a la vitamina D, por ello a las primeras siete familias que se estudiaron en Bogotá se les diagnosticó como raquitismo resistente a la vitamina D; estas familias fueron estudiadas, especialmente la familia Bohórquez, en la que documentamos un raquitismo hipofosfático ligado al cromosoma X, y a la que hemos seguido durante 34 años. En cuatro familias documentamos raquitismo hipofosfático y en las otras dos familias raquitismo hipocalcémico. La importancia de los estudios de estas familias fue el conocimiento y profundización de la radiología del raquitismo y la osteomalacia. Los archivos históricos de estas familias son de un valor extraordinario, en ellas observamos las siguientes alteraciones: osteopenia generalizada, adelgazamiento de la cortical de los huesos del cráneo, huesos largos y de las manos, líneas de Park, rosario raquíptico, tórax en campana, pseudofracturas de Looser y Milkman especialmente en la caja torácica, cuello femoral, ramas púbicas y húmero; coxa vara, cambios característicos en la banda de crecimientos como ensanchamiento del cartílago de crecimiento, disminución en la densidad de la zona de calcificación provisional en el lado metafisiario de la banda de crecimiento, y cómo la zona de calcificación provisional se vuelve irregular; observamos también desorganización y deshilachamiento del hue-

so esponjoso en la región metafisiaria. El ensanchamiento de la metafisis lo explicamos por el crecimiento caótico del cartílago en la zona de maduración produciéndose una masa de tejido cartilaginoso. El rosario raquíptico se desarrolla en las áreas costocondrales de las costillas medias. Estas áreas se encuentran débiles e influenciadas por la presión negativa intratorácica que se presenta durante la respiración, por lo que son frecuentemente deprimidas, apareciendo como consecuencia la formación en rosario. Observamos una impresión semicoronal en la impresión costal del diafragma, lo que se ha descrito como surco de Harrison.

Las deformaciones causadas por el raquitismo presentan diferentes patrones dependiendo de la edad del paciente. La cabeza está afectada durante los primeros meses de vida, hay reabsorción de la tabla interna, el *calvarium*, adelgazado, está sujeto a influencias del decúbito supino llegando a aplanarse, y si el tejido osteoide se acumulaba en las regiones frontal y parietal dan la configuración cuadrada llamada cráneo-tabes. Durante la infancia, en los huesos largos observamos todas las deformaciones, algunas de éstas dependen en gran parte de las posiciones que adopta el niño al sentarse, así como a la tracción tendinosa sobre las áreas de cartílago de crecimiento debilitadas; por ejemplo la deformación «en sable de las tibias» se debe a la fuerte tracción del tendón de Aquiles en el calcáneo y observamos cómo los fémures adoptan la forma de arco. Con la edad se desarrolla escoliosis, así como la deformación curva de los huesos largos, resultando pacientes de talla baja. En la columna los discos intervertebrales se expanden, produciéndose impresiones biconcavas en las superficies de todos los cuerpos vertebrales; esta característica es importante en la osteomalacia.

En el cráneo suele presentarse invaginación del proceso basilar; observamos horizontalización del sacro con deformación pélvica; esto les causó algunos problemas durante el parto a dos pacientes con osteomalacia.

Con el estudio de estas siete familias logramos documentar que eran secundarias a una anomalía metabólica primaria y no se asociaban a ningún factor ambiental nutricional. No logramos documentar

ningún caso asociado al raquitismo renal (acidosis tubular renal o al síndrome de Dent^{52,53}, a nuestros pacientes sólo los tratamos con altas dosis de vitamina D (30.000 a 80.000) y sales de fosfato y calcio. En nuestros casos logramos demostrar una base hereditaria de acuerdo a las primeras descripciones realizadas por Siebert en 1903⁵⁴, Pfaundler⁵⁵ en 1911, Ziesch en 1925⁵⁶, Lehmann en 1936⁵⁷, Dent y Harris en 1956⁵², que son las descripciones clásicas.

En Colombia, el raquitismo carencial es cada vez menos frecuente, los pediatras y médicos retirados los recuerdan, en especial en las zonas rurales y al parecer es de observación muy ocasional en la actualidad, pero los casos observados esporádicamente no se han estudiado e informado.

Al iniciarse los tratamientos masivos con vitamina D se empezaron a describir algunos tipos de raquitismo resistentes al tratamiento y a dilucidarse los mecanismos de acción de esta vitamina y sus diferentes metabolitos. De éstos se han estudiado especialmente la $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ que se detectó como el más activo de los metabolitos y verdadera hormona esteroidea^{58,59} y su precursor las $25(\text{OH})\text{D}_3$ que a su vez necesita de la acción de la enzima $25(\text{OH})\text{D}_3 - 1\alpha$ hidroxilasa para su transformación en la hormona mencionada^{60,61}. En 1978, Brook³¹ et al describieron en un caso esporádico el llamado raquitismo dependiente de vitamina D tipo II, en el cual el defecto se identifica por niveles muy altos de la hormona, lo que se atribuyó a falta de funcionamiento del receptor.

Se han descrito en la literatura menos de 50 casos, varios de ellos esporádicos y otros familiares con esta forma de raquitismo⁶⁰⁻⁷², es decir en todos ellos se ha encontrado una elevación de la $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Este raquitismo, el RDV tipo II, se ha subclasificado de acuerdo con la presencia o no de alopecia, en IIA y IIB. Nuestros pacientes no muestran alopecia, por lo que los subclasificamos como tipo IIB. Otras diferencias que encontramos son la ausencia de aminoacidurias y el inicio desde una edad temprana (dos años) en contraposición con otros informes entre los 12 y 15 años. Con respecto a otros resultados, encontramos hipocalcemia en el 40,6%, el fósforo en nuestros pacientes fue normal en los rangos superiores, excepto en dos

pacientes. En todos los pacientes tipo IIB se encontró hiperparatiroidismo secundario, en nuestros casos, 7 de los 56 estudiados para la PTH (12,5%) mostraron valores por encima de lo normal pero la mayoría se encontraron en los límites superiores normales. Ninguno de los pacientes informados como tipo IIB presentaron antecedentes de consanguinidad. De 15 pacientes informados como IIA, 13 presentaron antecedentes de consanguinidad en el grupo de nuestros pacientes, a 42 de los 64 (65,6) se les detectaron antecedentes de consanguinidad. En todos nuestros pacientes y en algunos familiares se observó una marcada elevación de la fosfatasa alcalina, lo que indica una gran actividad osteoblástica.

Con las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y clonación secuenciamos el RVD de dos pacientes pertenecientes al foco descrito. La secuencia del RVD de nuestros pacientes fue normal, sugiriendo una alteración a nivel postranscripcional o postraduccional relacionada con la función del receptor, por la heterogeneidad en la clínica de un mismo trastorno genético entre diferentes familias o intrafamiliarmente. Planteamos que nuestro *cluster* de pacientes con raquitismo dependiente de la vitamina D tipo II (RDVD II) podría corresponder a una nueva resistencia a la vitamina D^{73,74}.

Una de las dificultades en el diagnóstico de la osteomalacia en Colombia y en la mayoría de los países de América Latina ha sido la determinación de los metabolitos polares de la vitamina D (pero logramos estandarizar las técnicas de 25(OH)D y de 1,25(OH)₂D₃ en el Instituto Nacional de Salud), lo mismo el estudio del receptor de la vitamina D, ya establecidas las técnicas para el estudio de la Vitamina D, el problema era los resultados, ya que de los pacientes que estudiamos, siete en total, solamente en dos encontramos una disminución de los títulos. El otro problema difícil que teníamos era el estudio de la histomorfometría, ya que no tenemos patólogo especializado, pero a través de una historia clínica adecuada, los datos de laboratorio, las radiografías simples y otros estudios de acuerdo a la entidad que estudiamos, logramos documentar 19 pacientes con diagnóstico de raquitismo y osteomalacia, que hemos ob-

servado y tratado con una respuesta adecuada.

Uno de los problemas para evaluar la deficiencia de vitamina D es considerar el límite en los valores sérico de 25 (OH) D para definir dicha deficiencia. Parffit⁷⁵ considera que la deficiencia en vitamina D implica más niveles de ésta capaces de producir anomalías anatómicas, fisiológicas o bioquímicas, que puedan ser corregidas con vitamina D en dosis no farmacológicas⁷⁶.

Recientemente se han publicado dos trabajos considerando los niveles de deficiencia de 25 (OH) D en función de las variaciones de los valores de PTH como los estudios de Malabanan et al⁷⁷ y el estudio reciente de Thomas et al³⁸, lo que nos explica la posibilidad de redefinir el comportamiento de la vitamina D.

El sistema endocrino de la vitamina D presenta una complejidad que se ve reflejada tanto en la biosíntesis finamente regulada de seis metabolitos activos, como en la variedad y abundancia de tejidos blancos de su acción. De este modo, la influencia de la vitamina D se acerca más a la conocida homeostasis de calcio y fósforo, equilibrio que es resguardado en conjunto con la PTH y la calcitonina, que requieren mayores estudios y mejor comprensión a nivel del hueso⁷⁸⁻⁸⁰.

De acuerdo con los nuevos conceptos y redefinición de la acción de la vitamina D en los huesos y en los diferentes órganos blancos, el síndrome de osteomalacia y raquitismo puede expresarse a nivel óseo, a pesar de tener niveles de vitamina normales, ya que la deficiencia de la vitamina D podría deberse a la alterada disponibilidad de la vitamina D, alterada conversión de 25 (OH)D₃ a 1,25 (OH)₂D₃, alterada conversión de vitamina D a 25 (OH)D₃ y respuesta defectuosa en los órganos blancos que responden a vitamina D, por defectos en la respuesta genómica y no genómica.

Las enfermedades cromosómicas o genéticas, los trastornos nutricionales primarios o secundarios a enfermedades hepáticas o gastrointestinales y múltiples enfermedades crónicas entre las que resaltan las enfermedades renales, hematológicas, oncológicas, neurológicas, colagenosis y articulares, van a repercutir sobre el hueso. El embarazo, postparto y lactancia son

también entidades que aparecidas en la adolescencia y desde un punto de vista tanto endocrino como nutricional pueden condicionar el contenido mineral óseo en el futuro de estas mujeres. Muchas de estas patologías pueden ocasionar osteomalacia, pero no existe conciencia y educación médica sobre el síndrome de osteomalacia.

El estudio de la patología metabólica ósea va adquiriendo cada vez más importancia en los últimos años, debido al mejor conocimiento y uso clínico de técnicas como la densitometría ósea, así como al empleo de mejores técnicas de laboratorio para cuantificar en la forma más adecuada los niveles de calcitriol y calcidiol cuando estudiamos los diversos síndromes de raquitismo y osteomalacia.

El empleo de los marcadores bioquímicos de remodelado óseo podrían ser de algún valor en el análisis de la gravedad de la desmineralización de los huesos de los pacientes con raquitismo y osteomalacia.

La biopsia de hueso con marcaje de tetracíclica es uno de los problemas que tenemos en los países latinoamericanos para confirmar el diagnóstico de osteomalacia, debido a la falta que se tiene en patólogos óseos; pero con una historia clínica adecuada, el estudio de niveles de calcio, fósforo y niveles séricos de vitamina D y los derivados hidroxilados polares de la vitamina D y los de parathormona apoyados en los estudios de radiografías simples de manos, cráneo, huesos largos, pelvis y columna, hemos logrado identificar los pacientes con raquitismo y osteomalacia hipocalcémicos e hipofosfatémicos. Aquellos pacientes con problemas de acidosis tubular renal, los diferentes síndromes de Fanconi, podemos identificarlos al estudiar el pH urinario, los niveles de bicarbonato en sangre y los estudios de aminoácidos, glucosurias y fosfaturia en orina de 24 horas.

Concluimos que en un paciente con dolores osteomusculares inespecíficos, asociados a debilidad muscular y un nivel incrementado de fosfatasa alcalina total y ósea específica es importante estudiar la posibilidad de raquitismo y osteomalacia. Las radiografías simples son importantes para el diagnóstico. Resaltamos que el síndrome de osteomalacia se puede presentar a cualquier edad, con diferentes etiología-

as, y para llegar al diagnóstico debe ser tenido muy en cuenta.

El apoyo de las radiografías simples de cráneo, columna, pelvis, huesos largos y manos son de bastante ayuda; en ellas identificamos detalles importantes como el adelgazamiento de la cortical de la bóveda craneana y la presencia de líneas radiolúcidas verticales, asociadas a la resorción en el borde superior de la calota, osteopenia generalizada en los huesos largos, esclerosis simétrica de los bordes superiores e inferiores y osteopenia en los cuerpos vertebrales, asociada a la resorción ósea en la unión discovertebral, resorción endóstica en los lados convexos del fémur, rarefacción de las falanges de los dedos de la mano. En la época actual es difícil encontrar las seudofracturas de Looser y Milkman, pero con la información radiológica antes mencionada, asociada a un incremento de la fosfatasa alcalina total y oseo específica por encima de tres veces la desviación estándar, el diagnóstico de osteomalacia es bastante probable. El paso final para el diagnóstico definitivo es buscar la causa del síndrome de raquitismo y osteomalacia, olvidándose de las teorías de Park relacionadas con las alteraciones metabólicas y lograr enfocar la enfermedad como un trastorno de base molecular y genético.

BIBLIOGRAFÍA

1. Glisson F. De Rachitide Sive Morbo Puerili qui vulgo. The Rickets Dicitur Tractatus. Adscitis in operis societatem Georgio Bate et Ahasuero Regemortero. London: G Du - Gardi, 1650.
2. Sorzano F. Raquitismo. Tesis. Facultad de Medicina y Ciencias Naturales, 1899.
3. Comby. Le Rachitide. 1751.
4. Buchner. De rachitide perfecta e imperfecta disputatis. 1754.
5. Artículo Raquitismo del diccionario de Dechaumbre.
6. Pommer G. Untersuchungen über Osteomalacie und rachitis, neue Beitrage zur Kenntnis der Knochen-Resorption und Apposition in verschiedene Altersperioden und der durchbohren den Gefäse. Leipzig: FCW Vogel, 1985.
7. Morse JL. The frequency of rickets in infancy in Boston and vicinity. JAMA 1900; 34: 724.
8. Dent CE. Rickets (and osteomalacia), nutritional and metabolic (1919-1969). Proc R Soc Med 1970; 63: 401.
9. Mellanby E. An experimental investigation on rickets. Lancet 1919; 1: 407.
10. Mellanby E. An experimental Rickets. Privy council. Medical Research Council Special Report Series No 93. London: His Majesty's Stationery Office, 1925; 4, 20, 38, 62.
11. McCollum EV, Simmonds N, Becker JE, Shipley PG. Studies on experimental rickets. Xxi. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. J Biol Chem 1922; 53: 293.
12. Bloomberg MW. The treatment of persistent rickets. Am J Dis Child 1927; 34: 624.
13. Albright F, Butler AM, Bloomberg E. Rickets resistant to vitamin D therapy. Am J Dis Child 1937; 54: 529.
14. Albright F, Reigenstein EC, Jr. The parathyroid glands metabolic bone disease. Baltimore: Williams & Wilkins Co, 1948.
15. Neville PF, DeLuca HF. The synthesis of (1,2-3H) vitamin D3 and the tissue localization of a 0,25- μ g (10 IU) dose per rat. J Biochem 1966; 5: 2.201.
16. Blunt JW, DeLuca HF, Schnöss HK. 25-Hydroxycholecalciferol. A Biologically active metabolite of vitamin D3. Biochemistry 1968; 7: 3.317.
17. Haussler M, Myrtle JF, Norman AW. The association of a metabolite of vitamin D3 with intestinal mucosa chromatin in vivo. J Biol Chem 1968; 243: 4.055.
18. Haussler M, Hughes M, Baylink D, Littledike ET, Cork D, Pitt M. Influence of phosphate depletion on the biosynthesis and circulating level of 1α 25 dihydroxyvitamin D. Adv Exp Med Biol 1977; 81: 233.
19. Bhaussler MR, Bursac KM, Bone H, Pak CYC. Increased circulating 1α 25 dihydroxyvitamin D3 in patients with primary hyperparathyroidism. Clin Res 1975; 23: A322.
20. Haussler MR, Boyce DW, Littledike ET, Rasmussen H. A rapidly acting metabolite of vitamin D3. Proc Natl Acad Sci 1971; 68: 177.
21. Haussler MR, Baylink DJ, Hughes MR, Brumbaugh PF, Wergedal JE, Shen FH, Nielsen RL, Counts SJ, Bursac KM, McCain TA. The assay of 1α 25 dihydroxyvitamin D3: Physiologic and pathologic modulation of circulating hormone levels. Clin Endocrinol 1976; 5: 151S.
22. Haussler MR. Vitamin D: Mode of action and biomedical applications. Nutr Rev 1974; 32: 257.
23. Haussler MR, Rasmussen H. The metabolism of vitamin D3, in the chick. J Biol Chem 1972; 247: 2.328.
24. Kodicek E. The story of vitamin D from vitamin to hormone. Lancet 1974; 1: 325.
25. Holick MR, Schnoes HF, DeLuca HF, Suda T, Cousins RJ. Isolation and identification of 1,25 dihydroxycholecalciferol. A metabolite of vitamin D active in intestine. Biochemistry 1971; 10: 2.799.
26. Holick MF, Garabedian M, DeLuca HF. 1,25-dihydroxycholecalciferol: Metabolite of vitamin D3 active on bone in anephric rats. Science 1972; 176: 1.146.
27. Fraser D, Kook SW, Kin HP, Holick MD, Tanaka Y, DeLuca HF. Pathogenesis of hereditary vitamin-D dependent rickets. An inborn error of vitamina D to 1,25-dihydroxyvitamin D. N Engl J Med 1873; 289: 817.
28. Glorieux FH, Scriver CR. Loss of a parathyroid hormone-sensitive component of phosphate transport in X-linked hypophosphatemia. Science 1972; 175: 997.
29. Glorieux FH, Holick MD, Scriver CR, DeLuca HF. X-linked hypophosphatemic rickets: Inadequate therapeutic response to 1,25-dehydroxy cholecalciferol. Lancet 1873; 2: 287.
30. Fraser D, Scriver CR. Familial forms of vitamin D - resistant rickets revisited. X-linked hypophosphatemia and autosomal recessive vitamin D dependency. Am J Clin Nutr 1976; 29: 1.315.
31. Brooks MH, Bell NH, Love L, Stern PH, Orfei E, Queener SF, Hamstra AJ, DeLuca HF. Vitamin D dependent rickets type II: Resistance of target organs to 1,25 dihydroxyvitamin D. N Engl J Med 1978; 298: 996.
32. Eil C, Liberman UA, Rosen JF, Marx SJ. A cellular defect in hereditary vitamin D-dependent rickets type II: Defective nuclear uptake of 1,25 dihydroxyvitamin D in cultured skin fibroblasts. N Engl J Med 1981; 304: 1.588.
33. Marx SJ, Liberman UA, Eil C, Gamblin GT, DeGrange DA, Balsan S. Hereditary resistance to 1,25 dihydroxyvitamin D. Recent Prog Horm Res 1984; 40: 589.
34. Gamblin GT, Liberman UA, Eil C, Downs RW, DeGrange DA, Marx SJ. Vitamin D - dependent rickets type II. Defective induction of 25 hydroxyvitamin D3-24 hydroxylase by 1,25 dihydroxyvitamin D3 in cultured skin fibroblasts. J Clin Invest 1985; 75: 954.
35. Feldman D, Chen T, Cone C, Hirts M, Shani S, Benderli A, Hochberg Z. Vitamin D resistant rickets with alopecia: cultured skin fibroblasts exhibit defective cytoplasmic receptors and unresponsiveness to 1,25 (OH)2D3. J Clin Endocrinol 1982; 55: 1.020.
36. Chen TL, Hirst MA, Cone CM, Hochberg Z, Tietze HU, Feldman D. 1,25 dihydroxyvitamin D resistance, rickets, and alopecia: Analysis of receptors and bioresponse in cultured fibroblasts from patients and parents. J Clin Endocrinol Metab 1984; 59: 383.
37. Iglesias-Gamara A, Vasquez Lamidrid J, Abud-Mendoza C. Enfermedades metabólicas del hueso. Vol II. Instituto Nacional de Salud, Bogotá. 1992.
38. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhami RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, et al. Hypovitaminosis D in Medical in patients. N Engl J Med 1998; 338: 777.
39. Baker MR, McDonnell H, Peacock M, Nordin BEC. Plasma 25-hydroxy vitamin D concentrations in patients with fractures of the femoral neck. BMJ 1979; 1: 589.
40. Omdahl JL, Garry PI, Hunsaker LA, Hunt WC, Goodwin JS. Nutritional status in a healthy elderly population: vitamin D. Am J Clin Nutr 1982; 36: 1.225-1.233.
41. Bouillon RA, Auwerx JH, Lissens WD, Pelemans WK. Vitamin D status in the elderly: seasonal substrate deficiency causes 1,25 dihydroxyvitamin D dependent rickets. An inborn

- droxycholecalciferol deficiency. *Am J Clin Nutr* 1987; 45: 755-763.
42. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D₃, exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D₃ synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 373-378.
 43. Goldray D, Mizrahi-Sason E, Merdler C, et al. Vitamin D deficiency in elderly patients in a general hospital. *J Am Geriatr Soc* 1989; 37: 589-592.
 44. Webb AR, Pilbeam C, Hanatin H, Holick MF. An evaluation of the relative contributions of exposure to sunlight and of diet to the circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D in an elderly nursing home population in Boston. *Am J Clin Nutr* 1990; 51: 1.075-1.081.
 45. Sherman SS, Hollis BW, Tobin JD. Vitamin D status and related parameters in a healthy population: the effects of age, sex, and season. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 405-413.
 46. Krall EA, Sahyoun N, Tannenbaum S, Dallal GE, Dawson Hughes B. Effect of vitamin D intake on seasonal variations in parathyroid hormone secretion in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1989; 321: 1.777-1.783.
 47. Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Harris S, Sokoll LJ, Falconer G. Effect of vitamin D supplementation on wintertime and overall bone loss in healthy postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1991; 115: 505-512.
 48. McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly population: vitamin D. *Am J Clin Nutr* 1982; 36: 1.225-1.233.
 49. Reginato AJ, Falasca GF, Pappu R, McKnight B, Agha A. Musculoskeletal manifestations in 26 patients with osteomalacia (Abstract). *Arthritis Rheum* 1994; 37: 5.184.
 50. Reginato AJ. Musculoskeletal manifestations of osteomalacia. *J Clin Rheumatol* 1997; 3: S97-S104.
 51. Reginato AJ, Falasca GF, Pappu R, McKnight B, Agha A. Musculoskeletal manifestations of osteomalacia: Report of 26 cases and literature review. *Seminars in arthritis and Rheumatism*, 1999; 28: 287.
 52. Dent CE, Harris H. Hereditary forms of rickets and osteomalacia. *J Bone J Surg* 1956; 38B: 204.
 53. Dent CE, Hodson CJ. Radiological Changes Associated with Certain Metabolic Bone Diseases. *Br J Radiol*, NS. 27, 605, 1954; 27: 605.
 54. Siebert F. Beiträge zur Lehre von der Rachitis. *Jahrbuch für Kinderheilkunde*. NF 1903; 58: 929.
 55. Pfaundler M. Über Wesen und Behandlung der Diathesis im Kindesalter. *Verhandlungen des Deutschen Kongresses für Innere Medizin* 1911; 28: 36.
 56. Ziesch H. Statistisch-genealogische Untersuchungen über die Ursachn der Rachitis insbesondere ihre Erbllichkeit. *Archiv für Rassen- und Gesellschafts Biologie* 1925; 17: 61.
 57. Lehmann W. Die Bedeutung der Erbveranlagung bei der Entstehung der Rachitis. *Zeitschrift für Kinderheilkunde* 1936; 57: 603.
 58. Lawson DEM, Fraser DR, Kodicek E, et al. Identification of 1,25-dihydroxichole calciferol, a new kidney hormone controlling calcium metabolism. *Nature* 1971; 230: 220.
 59. DeLuca HF. The vitamin D story: a collaborative effort of basic science and clinical medicine *Faseb J* 1988; 2: 224.
 60. Fraser D, Kooh SW, Kind HP, et al. Pathogenesis of hereditary vitamin D - dependent rickets: an in-born error of vitamin D metabolism involving defective conversion of 25-hydroxvitamin D to 1,25-dihydroxivitamin D. *N Engl J Med* 1973; 289: 817.
 61. Hughes MR, Malloy PJ, Kieback DG, et al. Point mutations in the human vitamin D receptor gene associated with hypocalcemic rickets *Science* 1988; 242: 1.702.
 62. Marx S, Spiegel A, Brown E, et al. A familial syndrome of decrease in sensitivity to 1,25-dihydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 47: 1.303.
 63. Rosen J, Fleischman A, Finberg L, et al. Rickets with alopecia: an in-born error of vitamin D metabolism. *J Pediatrics* 1979; 94: 729.
 64. Zerwekh J, Glass K, Jowsey J, et al. An unique form of osteomalacia associated with end organ refractoriness to 1,25-dihydroxyvitamin D and apparent defective synthesis of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 49: 171.
 65. Libermann U, Samuel R, Halabe A, et al. End - organ resistance to 1,25-dihydroxicholecalciferol. *Lancet* 1980; 1: 504.
 66. Kudoh T, Kumagai T, Uetsuji N, et al. Vitamin D dependent rickets decreased sensitivity to 1,25 dihydroxyvitamin D. *Eur J Pediatr* 1981; 137: 307.
 67. Feldman D, Chen T, Cone CH, et al. Vitamin D resistant rickets with alopecia: cultured skin fibroblasts exhibit defective cytoplasmic receptors and unresponsiveness to 1,25(OH)₂D. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55: 1.020.
 68. Balsam S, Garabedian M, Liberman U, et al. Rickets and alopecia with resistance 1,25 dihydroxyvitamin D. Two different clinical courses with two different cellular defects. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 803.
 69. Hochberg Z, Benderli A, Levy J, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D resistance rickets, and alopecia. *Am J Med* 1984; 77: 805.
 70. Hirst M, Hochoman J, Feldman D, et al. Vitamin D resistance and alopecia: a kindred with normal 1,25-dihydroxyvitamin D binding, but decreased receptor affinity for deoxyribonucleic acid. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 490.
 71. Malloy P, Hochberg Z, Pike J, et al. Abnormal binding of Vitamin D Receptors to deoxyribonucleic acid in a kindred with vitamin D - dependent rickets, Type II. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 263.
 72. Takeda E, Yokota I, Kawakami I, et al. Two sibilinds with vitamin D-dependent rickets type II: No recurrence of rickets for 14 years after cessation of therapy. *Eur J Pediatr* 1989; 149: 54
 73. Giraldo A, Pino W, Pineda M, García F, Freyle D, Nova F, et al. Los niños del Cauca I. Descripción de un foco de raquitismo dependiente de la vitamina D, tipo II. *Biomédica* 1993; 13: 136.
 74. García-Ramírez LF, Giraldo A, Pino W, Kristjansson K, Hughes MR, Iglesias-Gamarrá A. Los niños del Cauca II. Receptor de la vitamina D con secuencia normal en un foco de pacientes con raquitismo dependiente de la vitamina D, Tipo II. *Biomédica* 1993; 13: 195.
 75. Parfitt AM, Gallaper JC, Heaney RP, Johnston CC, Neer R, Whedon G. Vitamin D and bone health in the elderly. *Am J Clin Nutr* 1982; 36: 1.014.
 76. Martínez Gómez ME. Nuevos conceptos sobre la deficiencia de vitamina D. *Editorial REEMO* 1999; 8.
 77. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998; 351: 805.
 78. Norman AW, Roth J, Orci L. The vitamin D endocrine system. Steroid metabolism, hormone receptor and biological response (Calcium Binding Proteins). *Endocr Rev* 1982; 3: 331.
 79. Traba ML. Estados patológicos relacionados con la vitamina D. *REEMO* 1993; 2: 18.
 80. Boland RL, Zanello ZB, Marinissen MJ. Acción de la vitamina D en el músculo. *REEMO* 1995; 4: 27.