

## RAQUITISMO RESISTENTE A LA VITAMINA D, TIPO II

Evelina Fonseca de Chacón\*, Sandra González Ferrer\*\*

*\*Departamento de Pediatría. \*\*Unidad de Genética Médica. Hospital Universitario de Maracaibo. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Apartado Postal 526. Maracaibo. Venezuela.*

### RESUMEN

Se describen 2 hermanos con clínica florida de raquitismo, evidenciado clínicamente por ensanchamiento de las uniones metafisiarias a nivel especialmente de las articulaciones tibiotarsianas y de muñecas, imposibilidad de ponerse de pie, dolor a la palpación ósea, y cuadros de insuficiencia respiratoria debido a procesos gripales con broncoespasmo, complicados con neumonías. El diagnóstico se confirmó por el laboratorio por la presencia de hipocalcemia, hipofosfatemia y niveles muy altos de fosfatasa alcalina; así como también las lesiones radiológicas típicas de raquitismo. El primero de los hermanos fué diagnosticado en los Estados Unidos de Norteamérica en julio de 1977, como Raquitismo Hipofosfatémico y fué tratado con dehidrotaquisterol (DHT), vitamina D, gluconato de calcio y fosfato de potasio. En los siguientes 3 meses tuvo 3 hospitalizaciones por infecciones respiratorias con broncoespasmo y se observaron neumonías y atelectasias mediante radiología, su condición nutricional se deterioró y se complicó con septicemia, sucumbiendo en Octubre de 1977. En mayo de 1984 fue evaluado el segundo niño, porque a los 15 meses sólo se sentaba con cifosis acentuada, e irritabili-

dad extrema. Al examen físico: peso de 10.4 Kg., talla de 76 cm. (10-50%), circunferencia cefálica de 48 cm (50%), fontanela anterior ampliamente abierta, rosario raquítrico, aumento del grosor de las articulaciones tibio-tarsianas y de la muñeca, con dolor a la palpación, 8 incisivos, e imposibilidad para mantenerse de pie. En junio de 1984 fue diagnosticado en los Estados Unidos de Norteamérica como raquitismo resistente a la Vitamina D, tipo II, debido a que los niveles sanguíneos de  $1,25\text{ (OH)}_2\text{ D}$  están elevados: 415 pg/ml (26-70). Ha respondido bastante bien a dosis altísimas del compuesto (RO-21-5535 o Rocaltrol) más glubionato cálcico. Actualmente tiene 2 años, su peso es de 12 Kg. y ha crecido 2 cm más (talla 78 cm), circunferencia cefálica de 49 cm, fontanela anterior casi cerrada, menos irritable, juega, gatea, camina en andadera, tiene 8 incisivos y los caninos y premolares erupcionando. Sus últimos valores de calcio y fósforo son: 8.4 mg% (8.1-10.4) 1.8 mg% (4-6), la fosfatasa alcalina ha disminuido de 5.270 a 2.700 UI/l (50-400). Sin embargo, su pronóstico se ensombrece ya que en los últimos 6 meses (Agosto 1984 a Enero 1985) ha tenido 2 hospitalizaciones por procesos respiratorios con atelectasia del lóbulo superior derecho, post-residual. La herencia más probable es recesiva autosómica, ya que los pacientes son producto de una pareja consanguínea con 4 hijos, donde 2 hijos varones han estado afectados. No se puede descartar la posibilidad de herencia recesiva ligada al cromosoma X.

## INTRODUCCION

La vitamina  $D_3$  debe experimentar dos hidroxilaciones obligadas antes de alcanzar su completa actividad biológica.

La primera conversión metabólica ocurre en el hígado, donde la vitamina  $D_3$  se convierte en 25-hidroxicolecalciferol ( $25\text{ OH D}$ ) (17).

En el riñón el 25-hidroxicolecalciferol experimenta una segunda hidroxilación y se convierte en 1,25-dihidroxicolecalciferol ( $1,25\text{-(OH)}_2\text{ D}$ ) que es la forma hormonal activa de la vitamina  $D_3$  (14, 15). También en el riñón ocurre la síntesis de  $1,24, 25$  dihidroxivitamina D ( $24, 25\text{ (OH)}_2$ ), dependiendo de los requerimientos en calcio o en fósforo (5, 6).

Tanto la hipocalcemia como la administración de hormona paratiroi-

deca (PTH) a animales deficientes, estimulan la biosíntesis de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  (11).

El fosfato inorgánico también se considera que regula la síntesis de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , ya que en ausencia de PTH ha sido observado esto (23).

La  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  promueve el transporte de calcio y fósforo en el intestino, media la liberación de estos minerales en el hueso (7) y está implicada en los procesos de mineralización ósea. De allí que cualquier disturbio del metabolismo de la vitamina D, afecta la homeostasis mineral.

Basados en el artículo de revisión de Rosen y col (18), donde describen las concentraciones de los diferentes metabolitos de la vitamina D, intentamos nombrar los diferentes tipos de raquitismo:

### **1. Raquitismo por deficiencia de vitamina D:**

- Ingesta inadecuada de vitamina D
- Exposición mínima a la luz solar
- Terapia anticonvulsiva de larga duración (fenobarbital + defenilhidantoína) en pacientes reclusos.
- Enfermedades hepatobiliares
- Enfermedades crónicas inflamatorias del intestino con esteatorrea.
- Dietas estrictamente vegetarianas.

Estos pacientes son hipocalcémicos, hipofosfatémicos y con concentraciones elevadas de hormona paratiroidea (PTH). Se observa una reducción de los metabolitos más importantes de la vitamina D, especialmente el calcidiol ( $25\text{-OH D}$ ). Con el uso de vitamina D a dosis bajas (200 a 400 IU/diarias) los valores bioquímicos se corrigen.

### **2. Raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X:**

Donde el defecto primario está en la reabsorción de fosfato en el túbulo proximal renal, la PTH está generalmente normal y el calcitriol ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ) está en el límite bajo normal o bajo a pesar de la hipofosfatemia. Se ha sugerido también la hipótesis de que el túbulo renal proximal es hiper sensible a elevaciones mínimas de la PTH. Pero es indudable que el metabolismo de la vitamina D es anormal (3, 4, 12, 13).

En el tratamiento se usan dosis altas de calcitriol ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ) en conjunto con suplemento de fosfatos, lográndose la cicatrización de las lesiones raquíticas.

### **3. Osteodistrofia Renal:**

Llamado también raquitismo renal, constituye una alteración compleja del hueso en los pacientes con insuficiencia renal crónica. Existe deficiencia de vitamina D, la absorción intestinal de calcio está alterada, las glándulas paratiroideas están hipertrofiadas, los valores de PTH son elevados, el tejido osteoide está pobremente mineralizado y se encuentra con frecuencia osteitis fibrosa quística.

Los metabolitos de vitamina D que se forman en el riñón están disminuidos: 24,25 (OH)<sub>2</sub> D, calcitriol, 25,26 (OH)<sub>2</sub> D y 25-(OH) D. Después del trasplante renal los valores de estos metabolitos se normalizan (21).

### **4. Raquitismo en los recién nacidos de bajo peso:**

Especialmente en aquellos que pesan al nacer menos de 1.500 gramos. Su causa más frecuente es por deficiencia dietética de calcio y fósforo, a pesar de la suplementación de vitamina D; ellos desarrollan raquitismo y niveles altos de calcitriol. Curan con el aumento en la ingesta de calcio y fósforo.

También los niños que ingieren por largo tiempo fórmulas de soya pueden desarrollar raquitismo por deficiencia de fosfatos, ya que estas fórmulas tienen menos fosfatos que las fórmulas lácteas; la hipofosfatemia estimula la biosíntesis del calcitriol, estos niños curan igualmente con la ingesta apropiada de fosfatos.

### **5. Raquitismo dependiente o resistente a la vitamina D, tipo I y II:**

El tipo I, que se hereda con carácter autosómico recesivo tiene las mismas características clínicas y bioquímicas del raquitismo por deficiencia de vitamina D: hipocalcemia severa e hiperparatiroidismo secundario.

Los pacientes clasificados en este tipo tienen niveles de calcitriol muy bajos y mejoran su condición cuando son tratados con dosis fisiológicas de calcitriol.

Se piensa aunque no ha sido confirmado en análisis de tejidos que el defecto bioquímico es una hidroxilación defectuosa del calcidiol (25-OH D) a calcitriol (1,25-(OH)<sub>2</sub> D), por defecto en la enzima 1-hidroxilasa-25 hidroxivitamina D del túbulo renal. Su curación se consigue con dosis masiva de vitamina D (20.000 a 100.000 UI/día) o dosis bajas de 1,25 (OH)<sub>2</sub> D.

En este grupo se encuentran los 9 pacientes descritos por Delvin (8).

En otros grupos de niños se ha encontrado un raquitismo resistente a la vitamina D, tipo II de naturaleza heterogénea, en donde los niveles de calcitriol son sumamente altos antes del tratamiento y que no mejoran su condición con dosis fisiológicas de calcitriol, lo cual sugiere una falta de respuesta de los órganos blanco a la hormona de la vitamina D (1, 2, 16, 19, 25).

Al mismo tiempo estos pacientes tienen un rasgo clínico poco usual y es la presencia de alopecia la cual se hace aparente junto con las manifestaciones raquíticas al final del primer año. Como en el caso descrito por Sockalosky y col (22); los dos hermanos descritos por Rosen y col (19) y en el paciente descrito por Castells y col (2) aunque la causa de la alopecia no se conoce con certeza se piensa sea debida a que la piel es un órgano muy importante en el metabolismo de la vitamina D, probablemente sus células (órgano blanco) reciben la acción de esta vitamina a nivel molecular (2, 19, 22, 24).

Sin embargo los pacientes reportados por Brooks y col (1) y por Marx y col (16) (dos hermanos, varón y hembra de padres no consanguíneos) como raquitismo resistente tipo II, no tenían alopecia, pero si concentraciones elevadas de calcitriol y curaron con dosis masivas de este medicamento.

Al igual que otras hormonas esteroideas, el calcitriol requiere de la captación por parte del núcleo, como una de las etapas necesarias para expresar su máxima actividad biológica.

Otros estudios en sujetos afectados en diferentes familias han mostrado que existe heterogeneidad genética en el defecto molecular (22, 24, 25).

Los cultivos de fibroblastos de piel de los miembros afectados de 2 familias con raquitismo tipo II han mostrado una captación nuclear deficiente del calcitriol marcado. Un defecto similar podría encontrarse en los órganos blanco (intestinos, huesos) y ser el responsable de los niveles elevados de calcitriol y la falta de respuesta a las dosis fisiológicas de vitamina D (9, 10).

La alopecia, el raquitismo y los niveles altos de calcitriol permanecen constantes entre las familias o parientes.

La homeostasis normal del calcio en estos pacientes se logra con dosis de calcitriol que son de 20 a 50 veces superiores a las cifras de calcitriol nor-

mal, estas dosis permiten alcanzar niveles circulantes de calcitriol hasta 100 veces por encima de lo normal (2).

El éxito de este tratamiento demuestra que en presencia de niveles muy altos de calcitriol las células blanco del intestino, del hueso y de otros órganos, responden a la acción de la hormona de la vitamina D.

Reportamos dos hermanos, producto de un matrimonio consanguíneo clínica y bioquímicamente normales, que procrearon otros dos hijos sanos de diferente sexo (figura 1). Los pacientes fueron clasificados como raquitismo dependiente de vitamina D, tipo II. Se describen las características clínicas, bioquímicas y radiológicas, asimismo el tratamiento.

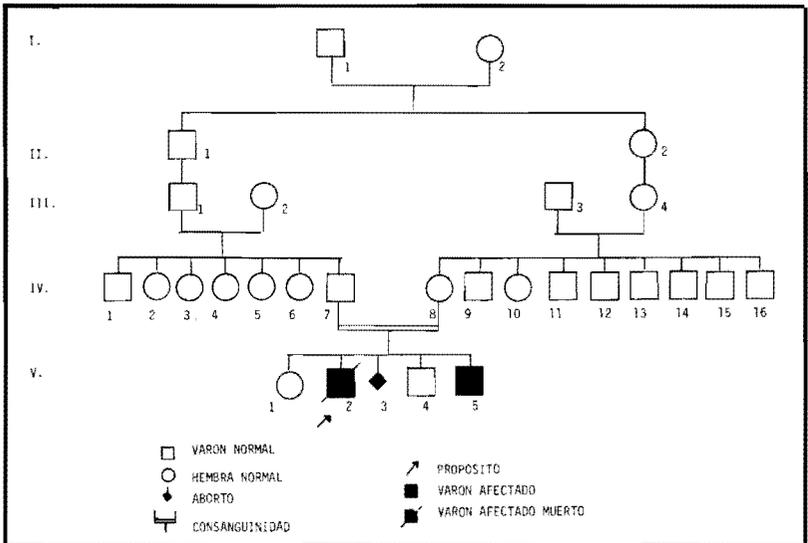


Fig. 1.— Genealogía 78-1592.

## REPORTE DE LOS CASOS

### Caso EFG:

Fue el segundo hijo de la pareja, producto de embarazo y parto normal sin complicaciones, con peso y talla al nacimiento normales.

Consultó al año de edad por debilidad e hipotonía muscular, retardo en el crecimiento y del desarrollo motor (sólo se sentaba). Irritabilidad (llanto), dolor óseo al manipularlo y ensanchamiento de las articulaciones

de la muñeca y tibia tarsianas, tórax en quilla, rosario raquítrico y manifestaciones de insuficiencia respiratoria debido a procesos infecciosos pulmonares repetidos, complicados con broncoespasmo y atelectasias.

En Julio de 1977 fué diagnosticado en Estados Unidos de Norteamérica (EEUU) como raquitismo hipofosfatémico resistente a la vitamina D, lo cual fué confirmado por una bioquímica de hipocalcemia, hipofosfate-mia y niveles altos de fosfatasa alcalina (tabla I) y por lesiones radiológicas óseas de las articulaciones antes mencionadas: parte distal del cúbito y del radio con deformidad en forma de copa (cóncavas) y deshilachamiento de la epifisis, desmineralización y adelgazamiento de la cortical. Fractura patológica del húmero derecho y de varias costillas. Estos hallazgos radio-lógicos son considerados típicos de raquitismo (deficiente o dependiente).

**TABLA I**

PROMEDIO DE LOS VALORES BIOQUIMICOS DE  
LOS PACIENTES CON RAQUITISMO DEPENDIENTE  
DE VITAMINA D, TIPO II

Pacientes	Calcio total mg/dl (8.5-10.5)*	Fósforo mg/dl (2.5-4.5)*	Fosfatasa alcalina UI/l (50-400)*	1,25 (OH) <sub>2</sub> D pg/ml (26-70)*
EFG	6.5	2.1	5.340	—
GFG	6.6	2.3	4.055	451

\* Rango normal

El paciente no respondió a la terapia convencional para la época, de ergocalciferol o vitamina D<sub>2</sub> (Drisdol), dehidrotaquisterol (DTH), fosfato de potasio oral (Neutra-Phos-K) y gluconato de calcio.

El estudio clínico y bioquímico de los padres fue normal.

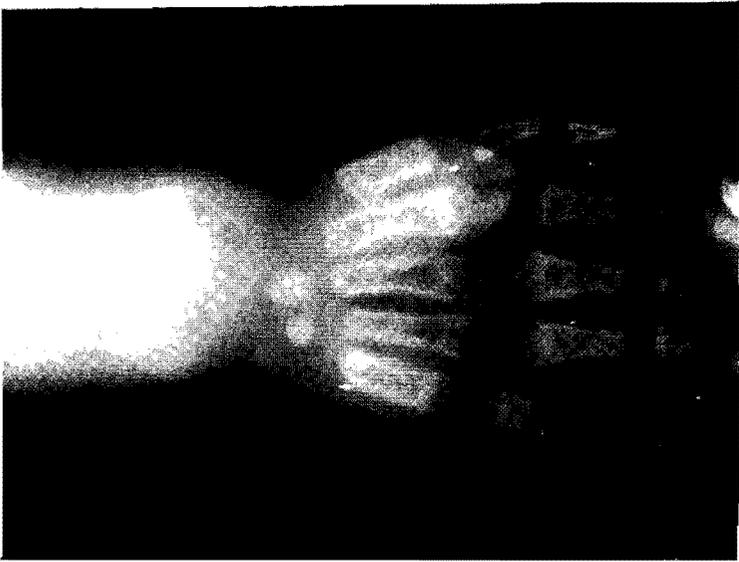
El niño no mejoró desde ningún punto de vista y murió en Octubre de 1977 por agravamiento de su insuficiencia respiratoria con broncoespasmo, complicado con neumonía y atelectasia que lo condujeron a un deterioro progresivo de su estado nutricional e infección generalizada.

#### Caso GFG:

Varón, hermano de EFG consultó a los 15 meses de edad por presentar sintomatología, igual a la descrita en el caso anterior, talla 76 cm (50%) con fontanela anterior amplia (6 x 5 cm) en su mayor diámetro, y cabello abundante y sedoso.

Manténía la posición sentada con tendencia a la cifosis, pero no lo hacía por esfuerzo propio, no se ponía de pie y no caminaba. En su boca ocho incisivos.

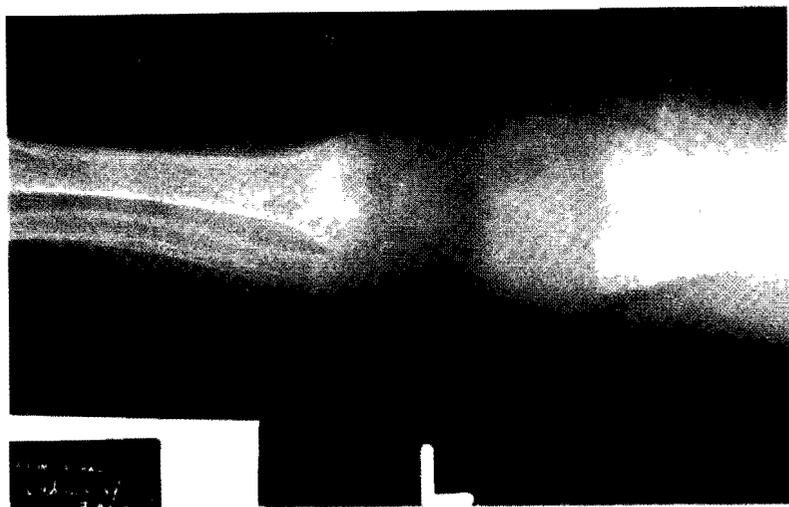
Tórax en quilla con rosario raquíutico. Ensanchamiento de las articulaciones de la muñeca y tibio-tarsianas, llanto continuo durante el examen físico y al tratar de ponerse de pie no apoyaba el pie derecho (fractura?). No había signos de tetania. Los hallazgos bioquímicos (tabla I) y radiológicos típicos de raquitismo, nos llevaron a pensar que el niño presentaba un cuadro similar al de su hermano y por no contar con otros medios diagnósticos, se refirió al Dr. Salvador Castells (Downstate Medical Center, Brooklyn, New York, USA), en Mayo de 1984 donde fué diagnosticado como raquitismo dependiente de la vitamina D, tipo II; por encontrarse muy elevados los niveles séricos de  $1,25(OH)_2D$ . (Figuras 1 y 2).



**Fig. 1.—** Paciente GFG con Raquitismo dependiente de la Vitamina D, tipo II. Lesiones típicas de raquitismo, decalcificación, metafisis en copa del cúbito, radio y de las falanges.

Se inició el tratamiento con dosis grandes de calcitriol (RO-21-5535 o Rocaltrol, Laboratorio Roche) por vía oral: 0,2 ug/Kg/día y en las siguientes ocho semanas no se observó mejoría clínica ni bioquímica. De allí que desde Julio de 1984 el paciente recibe dosis masivas de dicho producto: 2,5 ug/Kg/día, (es decir 25 ug diarios, 1 ml = 5 ug). Hubo necesidad de

añadir 25 cc diarios de glubionato cálcico y 6 gramos de gluconato de calcio, debido al descenso del calcio sérico cuando se inició el tratamiento hormonal. Hasta la fecha el paciente no ha manifestado signos de toxicidad (hipercalcemia), así como tampoco presentó tetania antes de ser tratado.



**Fig. 2.—** Perteneciente al mismo paciente. Existe mejoría radiológica, pero aún existe descalcificación y deshilachamiento de las metafisis, mejor visualización de las epífisis del fémur y de la tibia.

Actualmente tiene dos años, un mes, ha crecido dos centímetros (78 cm), ha progresado de peso (12 Kg) y su circunferencia cefálica aumentó en 1 cm (49 cm), con fontanela anterior casi cerrada, sin irritabilidad, juega, gatea, camina en andadera y además de los incisivos están erupcionando los caninos y los premolares.

La bioquímica del paciente ha mejorado: Calcio: 8,4 mg/dl (8, 1, 10, 4), fósforo: 1,8 mg/dl (4-6) y la fosfatasa alcalina ha disminuído de 5270 a 2700 UI/l (50-400). Con las dosis masivas de calcitriol y de calcio, ha bajado el nivel del fósforo sérico. No se ha contemplado la administración oral de fosfatos, por los efectos adversos (sabor desagradable, diarrea) y porque la terapia con calcitriol promueve una mejor absorción intestinal del fósforo.

Los controles mensuales de los parámetros bioquímicos fluctúan: mejores cifras de calcio con hipofosfatemia vs mejores cifras de fósforo con hipocalcemia. El descenso de la fosfatasa alcalina tiene una buena correlación con la mejoría clínica.

A pesar de la mejoría citada, el pronóstico de GFG es reservado debido a que en los últimos 6 meses (Agosto 84 a Enero 85) ha tenido dos hospitalizaciones por insuficiencia respiratoria con broncoespasmo complicado con neumonía y atelectasia, además el desenlace fatal del hermano que tenía el mismo diagnóstico, hacen que las expectativas de supervivencia no sean buenas.

## DISCUSION

En este trabajo se reportan dos pacientes con clínica florida de raquitismo en un medio ambiente tropical, donde se descarta la deficiencia dietética acompañada de hipocalcemia, hipofosfatemia, niveles altos de fosfatasa alcalina y las lesiones radiológicas clásicas de raquitismo por deficiencia de vitamina D. Estos hallazgos plantean la posibilidad de incluir estos casos en uno de los dos tipos de raquitismo dependiente de la vitamina D, sin alopecia.

No tenemos la cifra de calcitriol en el primer paciente (EFG), previo al tratamiento, pero su respuesta nula a dosis fisiológicas y aún a dosis altas de vitamina D y de dehidrotaquisterol, nos hace pensar que se trata de un raquitismo resistente a la vitamina D, tipo II.

En el segundo niño (GFG) hermano del anterior, se solicitaron determinaciones de calcidiol, calcitriol y cultivo de fibroblastos para determinar los receptores de la  $1,25(OH)_2D$ . Los niveles de calcitriol resultaron estar cinco veces por encima de lo normal 415 pg/ml (v.n.: 26-70 pg/ml).

El hecho de conseguir niveles elevados de calcitriol y la respuesta terapéutica a la megadosis de calcitriol en el segundo niño, nos orientan a pensar que se trate de un raquitismo dependiente de vitamina D, tipo II.

Por otro lado, la existencia de dos hermanos afectados, hijos de padres aparentemente sanos y consanguinidad entre la preja, nos orientan a suponer en esta familia un patrón hereditario autosómico recesivo. Sin descartar la herencia recesiva ligada al cromosoma X.

En el futuro, se piensa estudiar a ambos padres desde el punto de vista radiológico y cultivo de fibroblastos, para tratar de aclarar aún más el patrón de transmisión.

Glorieux y col(12) consideran que el manejo de estos pacientes es frustrante e insatisfactorio y que se hace necesario probar varios regímenes de tratamiento: vitamina D a altas dosis, como en el caso reportado por

Tsuchiga y col (24) que no respondió a las dosis grandes de calcitriol. En el reporte de Glorieux y col la mineralización ósea se logró con la sola administración de fosfatos, pero el calcitriol también es efectivo en aumentar los niveles de fósforo y se piensa que no es por el cambio en la reabsorción tubular del mismo, sino por una mejor absorción intestinal de fosfato (12).

También se han reportado casos de raquitismo resistente a la vitamina D tipo I que respondieron a la administración de calcidiol y no de calcitriol como en los casos reportados por Delvin y col (8).

Zerwech y col (25) reportaron un caso único de osteomalacia con concentraciones aumentadas de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  y concentraciones bajas de  $25(\text{OH})_2\text{D}$ , aún después de dosis masivas de vitamina  $\text{D}_2$  (resistencia del intestino a la acción de la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ), igual que los pacientes de Brooks y col (1) y Marx y col (16) con raquitismo dependiente de la vitamina D tipo II y la segunda anomalía en este paciente con osteomalacia, fue un defecto aparente en la  $25$  hidroxilasa de la vitamina D sugerido por la respuesta favorable al calcidiol ( $25(\text{OH})\text{D}$ ).

La literatura médica citada en este trabajo, documenta que la terapia con calcitriol promueve la mejor absorción intestinal del calcio y del de fósforo, mineralización del tejido óseo con la consiguiente cicatrización de las lesiones raquílicas óseas (1, 2, 8, 12, 16, 19, 20, 22, 24, 25).

Existe toda una gama de expresividad bioquímica en el raquitismo dependiente de vitamina D1 variación que depende de la etapa donde esté afectado el camino metabólico en la formación de sus metabolitos, (defectos de hidroxilación) o bien la resistencia de los órganos blanco a la acción de la hormona de la vitamina D (defecto en los receptores). De allí las diferentes respuestas terapéuticas tanto a la calidad del medicamento (fosfato, calcio, vitamina  $\text{D}_2$  o  $\text{D}_3$ , calcidiol ( $25(\text{OH})\text{D}$ ), calcitriol ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ) como en la cantidad: dosis bajas, altas o mega dosis.

## ABSTRACT

**Vitamin D dependent rickets type II.** Fonseca de Chacón, E. (Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Apartado Postal 526. Maracaibo. Venezuela), González Ferrer S. *Invest Clín* 27(2): 85-99, 1986.— Two brothers with evident clinical manifestations of rickets with skeletal deformities, muscle weakness, widening of metaphyseal junctions, specially the tibiotarsal and wrist joints, inability

to stand up, pain upon bone palpation and respiratory insufficiency due to viral processes with bronchospasm, complicated with pneumonia are described. The diagnosis was confirmed by laboratory tests that showed hypocalcemia, hipofosfatemia and very high alkaline phosphatase levels. Radiologic images were typical of rickets. The first of the two brothers was diagnosed in the USA on July 1977, as presenting hypophosphatemic rickets and was treated with dehidrotachisterol (DHT), vitamin D, calcium gluconate and potassium phosphate. During the following 3 months he was hospitalized three times due to respiratory infections, bronchospasm, radiologic pneumonia and atelectasis. His nutritional condition worsened and was complicated with septicemia. The patient died on October 1977. On May 1984 the second boy was evaluated. At 15 months of age he presented kyphosis, was unable to stand and was extremely irritable. Physical examination: weight 10.4 Kg., size 76 cm. (10-50%), cephalic circumference 48 cm. (50%), anterior fontanel widely open, rickets rosary, increased thickness in tibiotarsal and wrists junctions, painful upon palpation, muscle weakness, 8 incisives, inability to stand. On June 1984 he was diagnosed in the USA as having Vitamin D-dependent rickets Type II, due to elevated blood levels of  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ : 415 pg/ml (normal: 26-70 pg/ml). At present he has responded well to very high doses of RO-21-5535 (Rocaltrol) plus calcium glubionate. He is two years old, weights 12 Kg., 78 cm, cephalic circumference 49 cm, anterior fontanel almost closed, less irritable, plays, crawls, walks with the aid of a walker, has 8 incisives and bursting canines and premolars. His latest calcium and phosphorus values are: 8.4 mg% (8.1-10.4) and 1.8 mg% (4-6), alkaline phosphatase has decreased from 5.270 to 2.700 U/l (normal: 50-400). However his prognosis is obscured by the fact that in the last 6 months (August 84 to January 85) he has been hospitalized in two occasions due to respiratory processes with post residual right superior lobule atelectasis. The disorder is probably inherited as a recessive autosomal trait because they are the product of the same kindred couple with 4 children in which two boys have been affected. However, we are unable to discard the possibility of recessive trait bound to the X chromosome.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- BROOKS M.H., BELL N.A., LOVE L., STERN P.H., ORFEI E., QUEENER S.F., HAMSTRA A.J., DE LUCA H.F.: Vitamin D dependent rickets type II: resistance of target organs to  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . N England J 198: 996-999, 1978.
- 2- CASTELLS S., GRIEG F., FUSI M., FINBERG L., YASUMURA S., LIBERMAN U.A., EIL C., MARK S.: Vitamin D dependent rickets type II (DDII) with alopecia. Treatment with mega doses of  $1,25$

(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> overcomes affinity defect in receptor for 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>.

Pediatr Research 18: 291A, 1984.

- 3— CHAN J.C.M., BARTTER F.C.: Hypophosphatemic rickets : Effect of 1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on growth and mineral metabolism. *Pediatr* 64: 488-495, 1979.
- 4— CHAN J.C.M., LOVINGER R.D., MAMUNES P.: Renal hypophosphatemic rickets: Growth acceleration after long-term treatment with 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Pediatr* 66: 445-454, 1980.
- 5— DE LUCA H.F.: Recent advances in our understanding of the vitamin D endocrine system. *J Lab Clin Med* 87: 7-26, 1976.
- 6— DE LUCA H.F.: Vitamin D: The vitamin and the hormone. *Fed Proc* 33: 2211-2219, 1974.
- 7— DE LUCA H.F., SCHNOES H.K.: Metabolism and mechanism of action of vitamin D. *Ann Rev Biochem* 45: 631-636, 1976.
- 8— DELVIN E.E., GLORIEUX F.H., MARIE P.J., PETTIFOR J.M.: Vitamin D dependency: Replacement therapy with calcitriol. *J Pediatr* 99: 26-34, 1981.
- 9— EIL C., LIBERMAN U.A., ROSEN J.F., MARK S.J.: A cellular defect in hereditary vitamin D dependent rickets type II: Defective nuclear uptake of 1,25-dihydroxyvitamin D in cultured skin fibroblast. *N England J Med* 304: 1588-1591, 1981.
- 10— FELDMAN D., CHEN T., HIRST M., COLSTON K., KARASEK M., CONE C.H.: Demonstration of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptors in human skin biopsies. *J Clin Endocrinol Metab* 51: 1463-1465, 1980.
- 11— FRASER D.R., KODICEK E.: Regulation of 25-hydrocholecalciferol-1-hydroxylase activity in kidney by parathyroid hormone. *Nature* 241: 162-164, 1973.
- 12— GLORIEUX F.H., MARIE P.J., PETTIFOR J.J.M., DELVIN E.E.: Bone response to phosphate salts, ergocalciferol, and calcitriol in hypophosphatemic vitamin D resistant rickets. *N England J Med* 303: 1023-1031, 1980.
- 13— HIRSCHMAN G.H., DE LUCA H.F., CHAN J.C.M.: Hypophosphatemic vitamin D resistant rickets: Metabolic balance studies in a child receiving 1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, phosphate, and ascorbic acid. *Pediatr* 61: 451-457, 1978.

- 14- HOLICK M.F., SCHNOES H.K., DE LUCA H.F., SUDA T., COUSINS R.J.: Isolation and identification of 1,25 dihydroxycholecalciferol: a metabolite of vitamin D active in the intestine. *Biochem* 10: 2799-2804, 1971.
- 15- LAWSON D., FRASIER D.R., KODICEK E.: Identification of 1,25 dihydroxycholecalciferol, a new kidney hormone controlling calcium metabolism. *Nature* 230: 228-230, 1971.
- 16- MARX S.J., SPIEGEL A.M., BROWN E.D., GARDNER D.G., SOWNS J.R. R.W., ATTIE M., HAMSTRA A.J., DE LUCA H.E.: A familiar syndrome of decrease in sensitivity to 1,25 dihydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Met* 47: 1303-1310, 1978.
- 17- PONCHON G., DE LUCA H.F.: The role of the liver in the metabolism of vitamin D. *J Clin Invest* 48: 1273-1279, 1969.
- 18- ROSEN J.F., CHESNY R.W.: Circulating calcitriol concentrations in health and disease. *J Pediatr* 103: 1-17, 1983.
- 19- ROSEN J.F., FLEISCHMAN A.R., FINBERG L., HAMSTRA A., DE LUCA H.F.: Rickets with alopecia. An inborn error of vitamin D metabolism. *J Pediatr* 94: 729-735, 1979.
- 20- ROSEN J.F., FLEISCHMAN A.R., FINBERG L., EISMAN J., DE LUCA H.F.: 1,25 dihydroxycholecalciferol: Its use in the long-term management of idiopathic hypoparathyroidism in children, *J Clin Endocrinol Metab* 45: 457-468, 1977.
- 21- RUTHERFORD W.E., BLONDIN H., HRUSKA H., KOPELMAN R., KLAHR S., SLATOPOLSKY E.: Effect of 25-dihydroxycholecalciferol on calcium absorption in chronic renal disease. *Kidney Int* 8: 320-324, 1975.
- 22- SOCKALOSKY J.J., ULSTROM R.A., DE LUCA H.F., BROWN D.M.: Vitamin D resistant rickets: End-organ unresponsiveness to 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>. *J Pediatr* 96: 701-703, 1980.
- 23- TANAKA Y., DE LUCA H.F.: The control of 25-hydroxyvitamin D metabolism by inorganic phosphorus. *Arch Biochem Biophys* 154: 566-574, 1973.
- 24- TSUCHIYA Y., MATSUO N., CHO H., KUMAGAI M., YASAKA A., SUDA I., ORIMO H., SHIRAKI M.: An unusual form of vitamin D-dependent rickets in a child: Alopecia and marked end-organ hyposensitivity to biologically active vitamin D. *Clin Endocrinol Met* 51: 685- , 1980.

- 25- ZERWEKH J.E., GLASS K., JOWSEY J., PAK CYC: 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* 49: 171-175, 1979.
-