

investigaciones para corroborar las hipótesis que se han elaborado sobre la etiología de la lipoatrofia semicircular.

Agradecimientos

A Salvador Massip, Director técnico del Centro Tecnológico Electrostático por sus comentarios en los aspectos técnicos del trabajo.

Bibliografía

1. Nogué S, Sanz P, Tomás X, Farrús X. Lipoatrofia semicircular. Med Clin (Barc). 2008;130:360.
2. Pomares Roche JM, Arrizabalaga Clemente P. Lipoatrofia semicircular. Med Clin (Barc). 2008;130:213-5.
3. Pañella H, Juanola E, De Peray JL, Artaco L. Lipoatrofia semicircular: un nuevo trastorno de salud relacionado con el trabajo. Gac Sanit. 2008;22:73-5.
4. Gschwandtner WR, Münzberger H. Lipoatrophia semicircularis. Ein Beitrag zu bandförmig-circulären Atrophien des subcutanene Fettgewebes im Extremitätenbereich. Hautarzt. 1974;25:222-7.
5. Senecal S, Victor V, Choudat D, Hornez-Davin S, Conso F. Semicircular lipoatrophy: 18 cases in the same company. Contact Dermatitis. 2000;42:101-2.
6. Ogimo J, Saga K, Tamagawa M, Akutsu Y. Magnetic resonance imaging of semicircular lipoatrophy. Dermatology. 2004;209:340-1.

7. Gómez-Espejo C, Pérez-Bernal A, Camacho-Martínez F. A new case of semicircular lipoatrophy associated with repeated external microtraumas and review of the literature. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2005;19:459-61.
8. Herane MI, Urbina F, Sudy E. Lipoatrophia semicircularis: A compressive lipoatrophy consecutive to persistent mechanical pressure. J Dermatol. 2007;34:390-3.
9. Maes A, Curvers B, Verschaeve L. Lipoatrophia semicircularis: An electromagnetic hypothesis. Electromagn Biol Med. 2003;22:183-93.
10. Flagthier C, Quatresooz P, Pierard G-E. Lipolyse électromagnétique et lipoatrophy semi-circulaire des cuisses. Ann Dermatol Venereol. 2006;133:577-80.

Pere Sanz^{a,*}, Santiago Nogué^a, Xavier Farrús^b y Josep María Molina^c

^a Unidad de Toxicología, Hospital Clinic, Barcelona, España

^b MC-Mutual, Barcelona, España

^c Servicio de Prevención de Riesgos Laborales del Sistema de Emergencias Médicas, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: 17039psg@comb.es (P. Sanz).

doi:10.1016/j.medcli.2009.02.030

Aparición de hiperparatiroidismo en el raquitismo hipofosfatémico familiar dominante ligado al cromosoma X: ¿causa iatrogénica o genética?

Emergence of hyperparathyroidism in X-Linked hypophosphatemic rickets: iatrogenic or genetic?

Sr. Editor:

La etiología más frecuente del raquitismo congénito es el raquitismo hipofosfatémico familiar de herencia dominante ligado a X (RHF), para el que se estima una incidencia aproximada de 1/20.000 personas. Este trastorno es causado por mutaciones del gen *PHEX*, que codifica para una endopeptidasa transmembrana, cuya misión es degradar al factor FGF-23¹. Así, el aumento de FGF-23 produce hiperfosfatemia y disminución de los valores de 1,25 dihidroxivitamina-D, alterando la mineralización ósea¹⁻³. Por tanto, el tratamiento médico de este trastorno tiene como objetivo final mejorar las deformidades óseas y el crecimiento lineal, evitando, en la medida de lo posible, la cirugía correctora. Para ello, la terapia farmacológica más extendida es la combinación de sales de fósforo y alfacalcidol². Sin embargo, este tratamiento no está exento de la aparición de efectos secundarios, como nefrocalcinosis e hiperparatiroidismo. En el momento actual, se están planteando dudas razonables sobre si la presencia de estas complicaciones se debe exclusivamente a un mecanismo iatrogénico o a un mecanismo mixto, con la posible implicación del gen *PHEX* en la secreción de paratohormona^{2,3}.

Se presenta el caso de un niño de 2 años y 6 meses, remitido a la consulta de pediatría para valoración de *genu varum* progresivo desde los 12 meses junto con desaceleración de la velocidad de crecimiento. La madre del caso índice fue diagnosticada de raquitismo de etiología desconocida en la primera infancia (en Bulgaria) y recibió tratamiento con vitamina D (no recuerda la dosis) hasta la adolescencia. Dada la evolución desfavorable de las deformidades óseas, a la edad de 7 años se le practicó una

osteotomía varizante bilateral. Posteriormente, fue trasladada a Moscú, donde a los 12 años, fue de nuevo intervenida quirúrgicamente de una osteotomía varizante y colocación simultánea de osteosíntesis fijadoras para elongación ósea.

La exploración física, cuando acudió a la consulta, fue la siguiente: peso 12 kg (p25), talla 86 cm (p10-25), deformidad de ambos fémures, tibias varas y distancia interrotuliana de 18 cm. Ante la sospecha clínica de raquitismo, se solicitaron las siguientes pruebas complementarias con el propósito de filiar la etiología del mismo: en la telerradiografía de miembros inferiores se observaron epífisis femorales desfleadas junto con fémures arqueados (fig. 1a), siendo evidente el retraso en la osificación (edad ósea de 18 meses) y metafisis en «copa de champán» en la radiografía de mano-muñeca izquierda (fig. 1b). El estudio de metabolismo fosfocálcico mostró unos valores sanguíneos de fósforo muy disminuidos (2,4 mg/dl, VN > 4), junto con una RTP de un 80% (VN > 85%) y unos valores de PTH normales (PTH=16 pg/ml, VN < 65). La madre del caso índice presentaba al diagnóstico hiperparatiroidismo (PTH: 116 pg/ml), sin hipercalcemia ni hipercalcemia, valores de fósforo por debajo de la normalidad (2,1 mg/dl), hiperfosfatemia (RTP de 79%) y una ecografía renal normal. En ambos casos, la función renal era normal y no existía calciuria concomitante. El estudio genético del gen *PHEX* permitió identificar la siguiente mutación en el hijo y en su madre: c.682dupT (p.Ser228PhefsX10). Esta mutación consiste en una duplicación de un nucleótido en el exón 6 del gen *PHEX* que altera la pauta de lectura a partir del codón 228 y da lugar a un codón de parada prematura 10 codones corriente abajo.

Con el diagnóstico de RHF, se inició en el niño terapia con alfacalcidol (47 ng/kg/día) en una dosis diaria nocturna y con fosfato monosódico (70 mg/kg/día), repartido en 4 dosis. Tres meses después, persistían los valores de fosfatasa alcalina muy elevados junto con hipofosforemia. En ese momento, se incrementó la dosis de fósforo a 90 mg/kg/día. Tras 6 meses de terapia médica se detectó mediante ecografía una nefrocalcinosis incipiente. Asimismo, se objetivó una elevación de PTH (250 pg/ml)

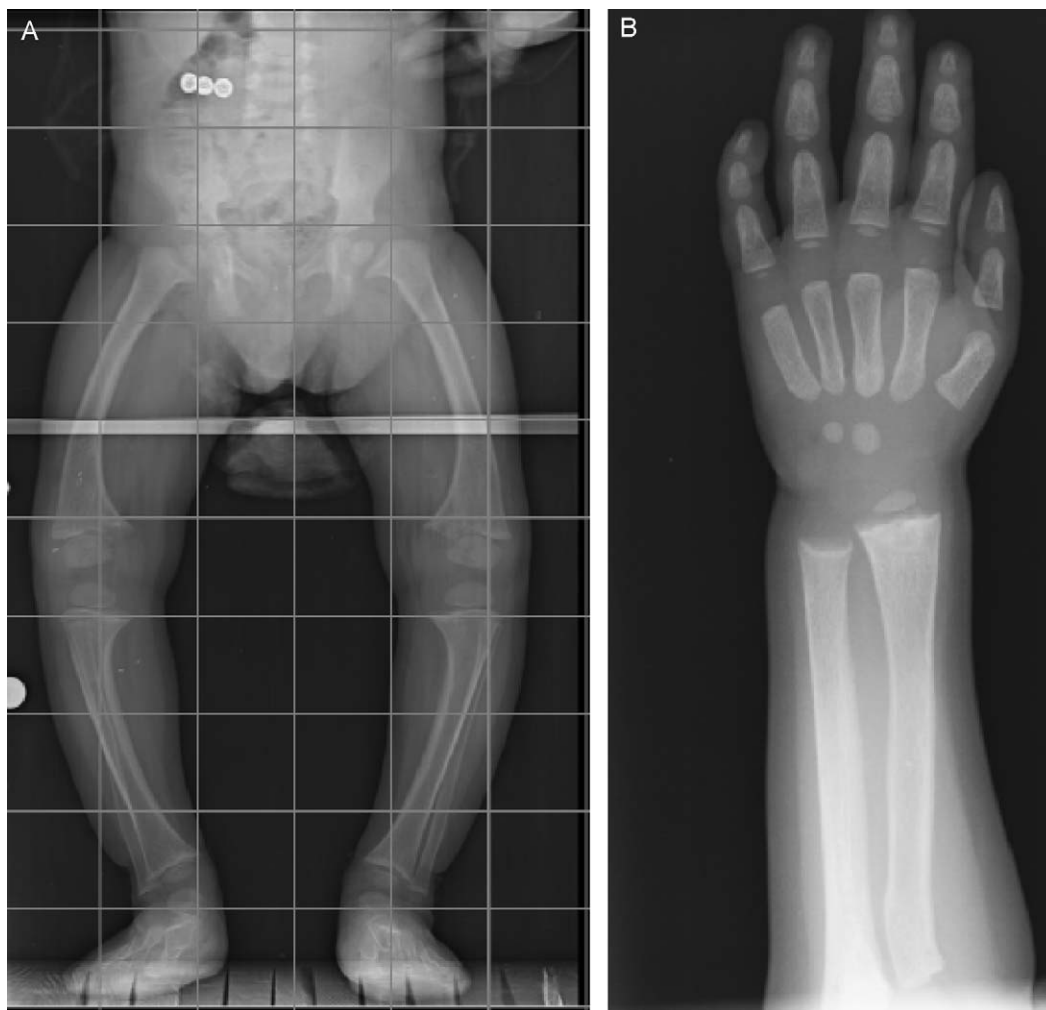


Figura 1. A: ambos fémures arqueados y deformados, con tibias varas. B: metáfisis de cúbito y radio en copa de champán, junto con retraso de la edad ósea en radiografía de mano-muñeca izquierda.

sin hipercalcemia ni hipercalcemia, con una función renal normal y una reabsorción tubular de fosfatos negativa (eliminación masiva de fósforo en orina). Por otro lado, se descartó la presencia de oxaliuria concomitante. Ante la presencia de la nefrocalcinosis e hiperparatiroidismo secundario sin hipercalcemia, junto con la elevación mantenida de fosfatasa alcalina, se decidió disminuir la dosis de fosfato a 50 mg/kg/día (repartida en 4 dosis) y aumentar la de alfacalcidol a 90 mg/kg/día. Tres meses después, se normalizaron los valores de PTH (35 pg/ml) y se descartó la presencia de hipercalcemia e hipercalcemia.

La presencia de hiperparatiroidismo se detecta con relativa frecuencia en sujetos con RHFx. Tradicionalmente, este hecho se explicaba por el tratamiento crónico con fósforo, que produciría una disminución del calcio iónico tras un pico posprandial de fósforo en sangre y, asimismo, impediría una adecuada absorción intestinal de calcio^{2,3}. Sin embargo, en relación con este hecho se plantean las siguientes reflexiones: *a*) hay pacientes afectados de RHFx que han desarrollado hiperparatiroidismo, incluso terciario, sin recibir tratamiento alguno con sales de fósforo, como es el caso de la madre de nuestro caso índice^{4,5}; *b*) en la mayoría de los pacientes se inicia tratamiento concomitante con alfacalcidol o calcitriol para mantener los valores de calcio iónico dentro de la normalidad y evitar el efecto posprandial de la ingesta de fósforo en los valores de calcio y, así, no alterar la secreción de PTH; sin embargo, a pesar de este tratamiento, aparece hiperparatiroidismo,

como en nuestra observación clínica³; *c*) se han descrito alteraciones en el ritmo circadiano de secreción de PTH en sujetos afectados de RHFx, con un aumento de la secreción nocturna, independientemente del tratamiento⁶; *d*) modelos animales de este tipo de raquitismo han mostrado la presencia de hiperparatiroidismo secundario en ausencia de tratamiento alguno⁷, y *e*) finalmente, se ha demostrado la existencia de abundantes valores de ARN mensajero del gen *PHEX* en la glándula paratiroides en 2 pacientes afectados de RHFx, lo que sugiere una posible implicación de este gen en la regulación de la secreción de PTH⁵. Todos estos datos parecen indicar que la terapia con fósforo no es la única causa del hiperparatiroidismo observado en los sujetos con RHFx.

La nefrocalcinosis es una complicación frecuente en el curso del tratamiento de los pacientes con RHFx, con una prevalencia que oscila entre un 47 a un 80% (series amplias)². Se desconoce el mecanismo íntimo que justifique esta prevalencia tan elevada, aunque se han identificado varios factores de riesgo: hipercalcemia, hiperfosfatemia e hiperoxaliuria^{2,8}. En nuestro paciente hemos descartado la presencia de hipercalcemia e hiperoxaliuria; sin embargo, desconocemos el papel que pueda desempeñar la elevación de PTH en la génesis de la nefrocalcinosis en este tipo de pacientes, ya que, al existir un trastorno del ritmo circadiano de ésta, con hipersecreción nocturna⁶, pudiera ser que hubiera episodios de calciuria que pasaran inadvertidos a los controles

rutinarios. Además, desconocemos en qué medida la elevación de PTH observada en estos pacientes puede contribuir al aumento de fosfatúria. Pensamos que uno de los principales factores implicados en la patogenia de la nefrocalcinosis es el grado de fosfatúria existente, ya que en nuestro caso índice la fosfatúria aumentó tras iniciar terapia con fósforo. Además, parece ser que la administración crónica de sales de fósforo condicionaría un aumento en los valores plasmáticos de FGF-23, lo que provocaría un incremento en la fosfatúria⁹. Por tanto, la administración de fósforo oral a dosis elevadas durante períodos prolongados constituiría un factor de riesgo importante en la aparición de nefrocalcinosis^{2,9}. Por ello, el objetivo del tratamiento nunca será normalizar los valores de fósforo en sangre y, por el contrario, lo más importante será restablecer la normalidad en los valores de fosfatasa alcalina y estabilizar la velocidad de crecimiento^{2,3}.

Nuestra observación clínica sugiere que el hiperparatiroidismo asociado al RHFx puede tener un componente mixto: por un lado, iatrogénico, ya que la terapia instaurada con sales de fósforo contribuyó a aumentar los niveles de PTH y, por otro lado, genético, ya que la madre del caso índice presentaba valores notablemente elevados de PTH sin recibir terapia alguna, lo que indica una posible implicación del gen *PHEX* en esta anomalía. Por ello, sería interesante crear una base de datos de pacientes con mutaciones del gen *PHEX* en la que se evaluase si mutaciones más graves desde el punto de vista funcional están relacionadas con mayor prevalencia de hiperparatiroidismo y nefrocalcinosis.

Bibliografía

1. Bastepe M, Jüppner H. Inherited hypophosphatemic disorders in children and the evolving mechanism of phosphate regulation. *Rev Endocr Metab Disord*. 2008;9:171-80.
2. Baroncelli GI, Bertelloni S, Sodini F, Galli L, Vanacore T, Fiore L, et al. Genetic advances, biochemical and clinical features and critical approach to treatment of patients with X-Linked Hypophosphatemic Rickets. *Pediatric Endocrinol Rev*. 2004;1:361-79.
3. Schmitt CP, Mehls O. The enigma of hyperparathyroidism in hypophosphatemic rickets. *Pediatr Nephrol*. 2004;19:473-7.
4. Knudtson J, Halse J, Monn E, Nesland A, Nordal KP, Paus P, et al. Autonomus hyperparathyroidism in X-linked hypophosphataemia. *Clin Endocrinol*. 1995;42:199-203.
5. Blydt-Hansen TD, Tenenhouse HS, Goodyer P. PHEX expression in parathyroid gland and parathyroid hormone dysregulation in X-linked hypophosphatemia. *Pediatr Nephrol*. 1999;13:607-11.
6. Carpenter TO, Mitnick MA, Ellison A, Smith C, Insogna KL. Nocturnal hyperparathyroidism: a frequent feature of X-linked hypophosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;78:1378-83.
7. Kiebzak GM, Roos BA, Meyer Jr RA. Secondary hyperparathyroidism in X-linked hypophosphatemic mice. *Endocrinology*. 1982;111:650-2.
8. Verge CF, Lam A, Simpson JM, Cowell CT, Howard NJ, Silink M. Effects of therapy in X-linked hypophosphatemic rickets. *N Engl J Med*. 1991;325:1843-8.
9. Alon US, Levy-Olomucki R, Moore WV, Stubbs J, Liu S, Quarles LD. Calcimimetics as an adjuvant treatment for familial hypophosphatemic rickets. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:658-64.

Bárbara Hernández García^a, Marcos Morey Villar^b,
Ricardo Escorihuela Esteban^a y Leandro Soriano Guillén^{a,c,*}

^a Servicio de Pediatría, Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^b Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica, Santiago de Compostela, A Coruña, España

^c Unidad de Endocrinología Infantil, Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

*Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: lSORIANO@fjd.esy, leansor4@hotmail.com (L. Soriano Guillén).

doi:10.1016/j.medcli.2009.02.012

Adicción a la gabapentina

Gabapentin abuse

Sr. Editor:

Los nuevos antiepilépticos han abierto un abanico terapéutico amplio en diversos campos de la medicina y concretamente en el de la salud mental. Actúan como moduladores de los sistemas glutamatérgico y gabaérgico, y tienen como ventaja, frente a los antiepilépticos clásicos, una mayor tolerancia¹. La gabapentina es uno de ellos y además de actuar sobre el sistema GABA-glutamato, estimula la neurotransmisión serotoninérgica sin producir efectos adversos cognitivos al tiempo que mejora la arquitectura del sueño². Este fármaco no se metaboliza en el hígado, sino que su eliminación es renal; su cinética es lineal a dosis terapéuticas y con muy pocas interacciones farmacológicas. En general, es bien tolerado y como efectos secundarios más frecuentes se han descrito somnolencia, vértigo, ataxia y fatiga. Se indica en el tratamiento de la epilepsia, la migraña, el dolor y las polineuropatías, mientras que en el campo de la psiquiatría se utiliza de forma coadyuvante en el trastorno bipolar, en los trastornos de la conducta y en las adicciones. Diversos estudios han demostrado su eficacia en la desintoxicación al alcohol, benzodiazepinas, cocaína y opiáceos, con efectos sobre la reducción del *craving* y también sobre el control de la impulsividad^{3,4}.

Pero la gabapentina no es un psicofármaco exento del riesgo de adicción. En el año 2001, Norton⁵ describió a 3 pacientes con síntomas de abstinencia (ansiedad, diaforesis, taquicardia y cuadro confusional) cuando dejaron de tomar de forma abrupta dosis altas de este medicamento. En otro caso, los autores sugirieron que podía presentarse una sintomatología de abstinencia no sólo los primeros días de la retirada de la gabapentina, sino al cabo de varias semanas, como también puede ocurrir con las benzodiazepinas⁶. También se han descrito catatonías y estatus epiléptico tras el abandono brusco de gabapentina^{7,8}.

Recientemente, se han atendido en nuestro hospital a 2 pacientes adictos a la gabapentina. Uno de ellos era un varón de 37 años, con antecedentes de dependencia de diversas sustancias (opiáceos, cannabis y cocaína) y actualmente con dependencia de alcohol, tabaco y benzodiazepinas, y que consultó por estar consumiendo desde hacía 4 meses gabapentina a dosis de hasta 90 comprimidos/día (27 g/día). A la exploración, estaba consciente y orientado, aunque un poco enlentecido y sedado, con constantes vitales normales y exploración física sin hallazgos significativos. El hemograma y la bioquímica fueron normales y en el electrocardiograma se observó una bradicardia sinusal. Se instauró una pauta decreciente de gabapentina, que fue suprimida en 10 días; desde el primer día se inició tratamiento coadyuvante con clonazepam. Al quinto día se inició una pauta de oxcarbacepina, con mantenimiento a 900 mg/día, sin que presentase en ningún momento manifestaciones clínicas de abstinencia.