

TEMA PEDIÁTRICO

Síndrome de exceso de prostaglandina E en niños

Dr. Francisco Velásquez-Forero¹, Dra. Marisa Cabeza Salinas², Dr. Rubén Román-Ramos³

¹Laboratorio de Metabolismo Mineral Óseo, Hospital Infantil de México Federico Gómez y Programa de Doctorado en Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco; ²Departamento de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco; ³Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, México, D. F., México.

Resumen

En 1997 Welch, identificó en un niño el síndrome de hiperprostaglandina E caracterizándolo por calcitriol elevado, hipercalcemia e hiperexcreción urinaria de prostaglandina (PG) E₂. Se hipotetizó que el exceso de PG E, incrementaba la síntesis del calcitriol, aumentaba la absorción de Ca y ocasionaba hipercalcemia.

En este trabajo se analiza la existencia del síndrome clínico reportado por Welch y se revisa la bibliografía experimental y clínica sobre la relación entre las PG de la serie E y la síntesis del calcitriol.

Observaciones experimentales *in vivo* e *in vitro* y varias clínicas sugieren que las PG incrementan la síntesis del calcitriol.

La revisión comprobó que las PG de la serie E incrementan la síntesis del calcitriol reproduciendo el síndrome de exceso de PG E. Esto ha sido poco mencionado.

El síndrome de exceso de la PG E existe en niños. Este síndrome puede manifestarse como único o sobreimpuesto a otra enfermedad.

Palabras clave. Síndrome de exceso de la prostaglandina E; síntesis de calcitriol; hipercalcemia; prostaglandina E₁ e hipercalcemias.

Solicitud de sobretiros: Dr. Francisco Velásquez Forero, Laboratorio de Metabolismo Mineral Óseo, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Edif. Mundet 3er. Piso, Calle Dr. Márquez 162, Col. Doctores, Deleg. Cuauhtémoc, C. P. 06720, México, D. F., México.

Fecha de recepción: 11-11-2005.

Fecha de aprobación: 01-08-2006.

Con los avances de las últimas décadas en el estudio de las enfermedades metabólicas óseas, hoy se cuenta con amplia evidencia de que las prostaglandinas (PG) desempeñan un papel fisiológico importante en el metabolismo del tejido óseo, pero aún se conoce poco acerca de la producción de PG *in vivo* por el esqueleto.

En 1997, Welch¹ identificó el síndrome de exceso de PG E (SEPGE) en un niño, caracterizado por polihidramnios, prematurez, alcalosis y nefrocalcinosis, bioquímicamente caracterizado por paratohormona (PTH) normal, elevación del calcitriol sérico, hipercalciuria e hiperexcreción de PGE₂ en orina. Él consideró esta entidad como una variante del síndrome de Bartter (hipocalemia, alcalosis, hiperreninemia y normotensión), ya que aproximadamente una década antes había detectado hipercalciuria en algunos niños con este síndrome.² Los autores del presente estudio en su laboratorio han desarrollado^{3,4} un modelo experimental *in vivo* e *in vitro* con conejos en el cual se observó (en ambos experimentos) que al agregar PGE₁ había un incremento significativo en la síntesis del calcitriol, con características semejantes a los producidos al agregar PGE₂ en cultivo de riñones de pollo.^{5,6} Hoy se acepta que la actividad de las PG ocurre a través de receptores celulares específicos, habiendo sido varios de ellos identificados y clonados.⁷⁻¹⁵

El calcitriol es una de las principales hormonas que regula el metabolismo del calcio (Ca) y del fósforo (P) en el organismo; su síntesis aumenta principalmente por la activación de la enzima 1- α Hidroxilasa (1 α -OHasa), en situaciones como el crecimiento, el embarazo, la lactancia o cuando el aporte dietario de calcio y de fósforo es deficiente.¹⁶⁻¹⁸ En este último, el incremento en la síntesis del calcitriol es a través de un mecanismo independiente de la PTH.¹⁹

El propósito de esta revisión es analizar la existencia del síndrome clínico reportado por Welch,¹ caracterizado por un exceso de PGE₂ en niños, con base en estudios relacionados con modelos

experimentales y con algunas observaciones en humanos.

Origen y estructura de las PG

Las PG y el tromboxano son conocidos como prostanoides y son el producto de la acción de la enzima fosfolipasa A₂ sobre los ácidos grasos no saturados de 20 carbonos que se localizan en las membranas celulares. Estos compuestos más tarde se convierten en otros prostanoides por la acción de la ciclooxigenasa y sus respectivas sintetetas dentro de las células, para de inmediato liberarse extracelularmente.^{7,8}

La estructura de las PG está compuesta por un anillo ciclopentano y dos cadenas alifáticas, las modificaciones del anillo ciclopentano permiten clasificarlas de la A a la I, siendo la A, B y C no naturales.⁸ Las PG PGG₁ y PGH₁ comparten la estructura del mismo anillo ciclopentano, pero difieren en que por medio de la catalización de la ciclooxigenasa se agrega al carbono 15 un grupo hidroxy-peroxy o un grupo hidroxy, respectivamente (Fig. 1). La PGH₁ bajo la acción catalítica de una sinteteta específica reduce el carbono 11 y agrega un radical ceto en el carbono 9 para originar la PGE₁ (Fig. 1). En forma semejante, una ciclooxigenasa actúa sobre el ácido araquidónico y forma un anillo ciclopentano y la PGG₂ y PGH₂, que comparten la misma estructura pero difieren por la catalización de la ciclooxigenasa que le agrega al carbono 15 un grupo hidroxy-peroxy y un grupo hidroxy, respectivamente (Fig. 2). Sobre la PGH₂ actúa una sinteteta que reduce el carbono 11 y agrega un radical ceto en el carbono 9 para formar la PGE₂ (Fig. 2).

Las PG también se han clasificado con base al número de dobles enlaces en las cadenas alifáticas en tres series: 1, 2 y 3. Las PG de la serie 1 se sintetizan a partir del ácido homo- γ -linolénico (8, 11, 14-eicosatrienoico) como se muestra en la figura 1. Los de la serie 2 se originan del ácido araquidónico (Fig. 2) (5, 8, 11, 14-eicosatetranoico)

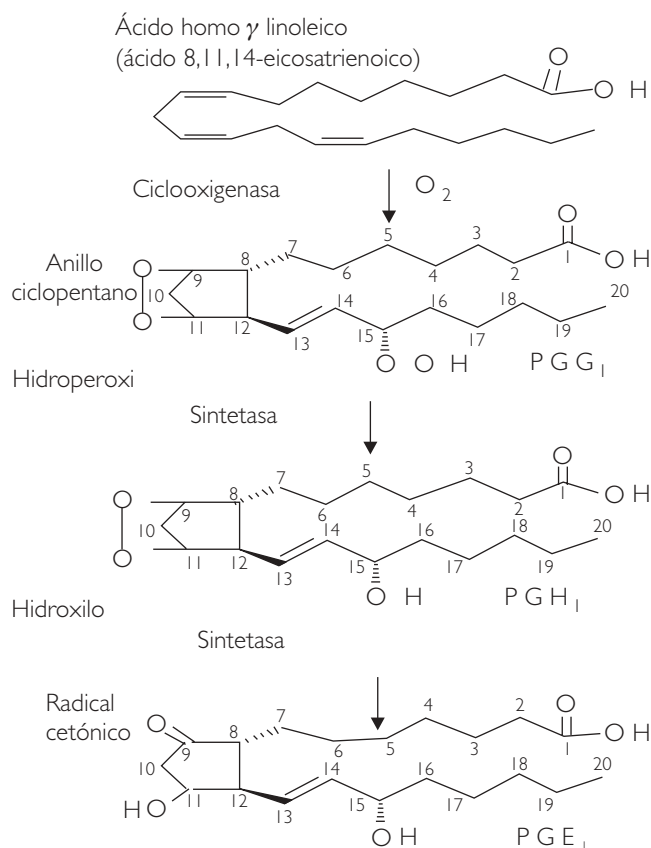


Figura 1. Biosíntesis de prostanoideos a partir del ácido homó γ linoleico. PGG₁ y PGE₁. El primer paso es la conversión del ácido homó γ linoleico a PGG₁ por acción de una ciclooxygenasa formándose un anillo ciclopentano para originar la PGG₁ sobre la cual actúa una enzima sintetasa reduciendo al carbono 15 y formando la PGH₁ sobre ésta actúa otra enzima sintetasa la cual reduce el carbono 11 y forma un radical ceto en el carbono 9 para originar la PGE₁.

y los de la serie 3, a partir del ácido eicosapentaenoico (5, 8, 11, 14, 17-eicosapentaenoico). En los mamíferos las derivadas del ácido araquidónico son las más abundantes.⁸

Receptores de las PG

Las PG fueron consideradas como compuestos hidrofóbicos, que penetraban las membranas celulares alterando el fluido lipídico de éstas.²⁰ Hoy se sabe que esto no es así, sino que cada prostanoide tiene un perfil único de actividad que no se superpone a otros, lo cual indica que individualmente su sitio de acción es específico. Esto se hizo

aparente al desarrollar bioensayos que permitieron comparar en varios tejidos las potencialidades de diferentes prostanoideos y de sus análogos. Siguiendo esta línea y también con estudios bioquímicos y de radioinmunoanálisis, se observó la presencia de múltiples receptores para los prostanoideos en diferentes tejidos y células,²¹⁻²³ que culminó en 1982 con la elaboración de una clasificación.^{9,24} En ella se propuso la presencia específica de receptores para TX, PGI, PGE, PGF y PGD, y nombraron como P al receptor de cada uno de los prostanoideos, posponiendo esta letra a la del nombre que identifica a cada una de ellas así: TP, IP, EP, FP y DP. Posteriormente clasificaron el EP en 4 subtipos: EP₁, EP₂, EP₃ y EP₄.^{9,25} Estos subtipos de receptores responden a agonistas naturales de la PGE₂, pero responden en forma diferente a varios análogos o algunos otros ligandos. La localización cromosómica de la mayoría de los genes que codifican los receptores en ratones y humanos está definida. Los genes que codifican en humanos los receptores EP₁, EP₃, EP₄, FP, IP y TP están mapeados en los cromosomas 19p 13.1, 1p31.2, 5p13.1, 1p31.1, 19q13.3 y 19p13.3 respectivamente.^{26,27}

Propiedades y localización de los receptores de los prostanoideos

Según la transducción de la señal a la que se encuentran acoplados y de sus acciones, los receptores de los prostanoideos se agrupan en tres categorías: 1. Receptores relajantes que incrementan su efecto mediante el aumento del cAMP e inducen la relajación del músculo liso (ejemplos: TP, DP, EP₂ y EP₄); 2. Receptores de tipo contráctil, los cuales movilizan Ca²⁺ y producen la contracción del músculo liso (ejemplos: IP, FP y EP₁); y 3. Receptores inhibidores, que actúan disminuyendo el cAMP e inhiben la relajación del músculo liso (ejemplo: EP₃).²⁸⁻³³

Desde hace aproximadamente tres décadas se sabe que las PG juegan un papel importante en el metabolismo del tejido óseo.^{34,35} La interleucina-1 (IL-1) y TNF α son estimuladores de la forma-

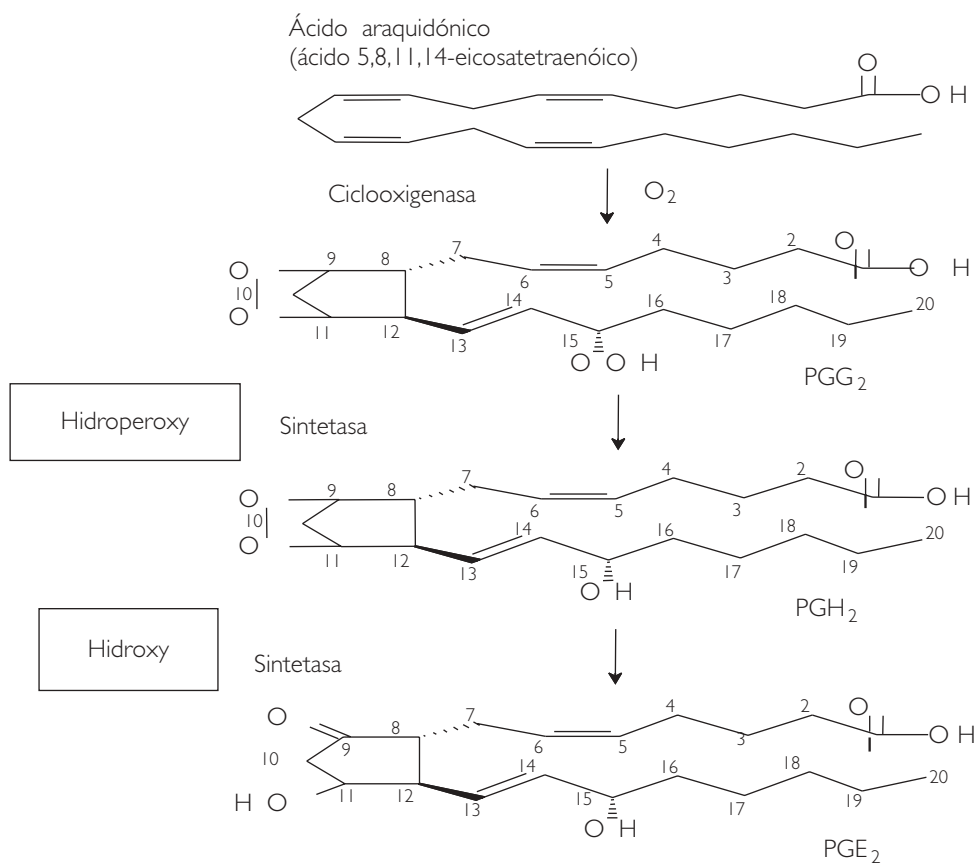


Figura 2. Biosíntesis de prostanoídes a partir del ácido araquidónico. Formación de las prostaglandinas PGG₂, PGH₂ y PGE₂ a partir del ácido araquidónico. El primer paso es la conversión del ácido araquidónico a la PGG₂, este paso es catalizado por una ciclooxigenasa formándose un anillo ciclopentano para originar la PGG₂, sobre la cual actúa una enzima sintetasa que reduce el carbono 15 produciendo la PGH₂, sobre la cual actúa nuevamente una sintetasa que reduce al carbono 11 de la PGH₂ para formar la PGE₂.

ción de PGE₂ en la célula ósea.^{36,37} TGF α y TGF β son reguladores de la citodiferenciación y crecimiento celular y pueden estimular la producción de PG en células óseas a través de la sintetasa (PGHS).³⁸ También se observa incremento de las PG con la PTH.^{39,40} La fuerza mecánica sobre el tejido óseo intacto incrementa la producción de PG.^{41,42} En cultivo de células óseas provenientes de ratas oforectomizadas se incrementa la producción de PG.^{43,44} por incremento en la actividad de la PGHS-2.^{43,45} Las PG de la serie E son de las más potentes activadoras de la resorción ósea.³⁴ Recientemente se demostró que la PGE₁ y la PGE₂ estimulan la citodiferenciación de células parecidas a los osteoclastos en cultivos de células óseas de múridos.^{46,47} Hay observaciones que sugieren que la PGI₂ es producida principalmente por los osteocitos, mientras que la PGE₂ se produce principalmente en los osteoblastos.^{48,49}

La PGE₂ estimula la formación de osteoclastos en cultivos de médula ósea^{46,47} y lo hace a través de los receptores EP₄ y EP₂.⁵⁰⁻⁵³ Entre los receptores de PGE₂, el EP₄, que activa a la adenilciclase, parece ser el receptor que tiene efecto sobre la resorción ósea.⁵⁴ El efecto anabólico de las PG sobre el tejido óseo es una propiedad importante ya que se tienen pocos medicamentos con estas características. La administración prolongada de PGE₁ en niños con malformaciones cardíacas produce hiperostosis cortical.⁵⁵ En perros, la administración de PGE₂ estimula la formación ósea.⁵⁶ La osteopenia que ocasiona la ciclosporina "A" en ratas, se corrige al administrarla combinada con PGE₂.⁵⁷ Estudios experimentales *in vivo* han demostrado que la administración de PG estimula la formación ósea endosteal y periosteal nuevas⁵⁷⁻⁶⁰ y también acelera la formación de callo en las fracturas óseas.⁶¹ El efecto anabólico sobre el tejido

óseo de las PG depende de su efecto mitogénico y del estímulo hacia la citodiferenciación osteoblástica;⁶² esta propiedad anabólica ósea puede ser aprovechada terapéuticamente al administrar PG en pacientes con enfermedades osteopénicas.

Origen y estructura del calcitriol y de sus análogos

La vitamina D existe como ergocalciferol (vitamina D₂) producida en plantas,⁶³ o colecalciferol (vitamina D₃) producida en tejidos animales por acción de radiación ultravioleta (290-330 nm) sobre el 7-dehidrocolesterol en la piel humana.⁶⁴ Ambas vitaminas D son biológicamente inactivas (prohormonas), que deben hidroxilarse en los carbonos-25 y 1 antes de unirse al receptor de la vitamina D (Fig. 3). La 25 hidrolización de la vitamina D ocurre en el hígado catalizada por el citocromo enzimático mitocondrial P450 (P450C25), dando origen a la hidroxivitamina [25(OH)D] que es el metabolito más abundante de la vitamina D, proveniente de la dieta y por la exposición a la luz solar.⁶⁵ En túbulos renales proximales, la 25(OH)D₃ sufre una 1 α -hidroxilación produciendo la 1,25(OH)₂D₃ que es hasta hoy el metabolito más activo de la vitamina D⁶⁶⁻⁶⁸ (Fig. 3).

El calcitriol (1,25[OH]₂D₃) juega un papel central en la homeostasis del Ca y del P, promoviendo su absorción a nivel intestinal, para mantener su concentración plasmática a niveles suficientes para el crecimiento y mineralización ósea. Estos efectos clásicos se llevan a cabo por acción del calcitriol sobre células blanco en intestino, hueso, riñones y glándulas paratiroides. Los receptores del calcitriol (VDR) han sido identificados en varios tejidos: piel, esqueleto, tracto-digestivo, sistema nervioso, sistema inmune, vasos, corazón, pulmones y otros órganos.⁶⁹⁻⁷⁴

Los niveles séricos de calcitriol reflejan su síntesis en el riñón, siendo la productividad de la 1 α -hidroxilasa el marcador limitante para la actividad de la vitamina D. Su actividad está regulada por la PTH, Ca, P y por la misma 1,25[OH]₂D₃.

Hoy se ha observado actividad de la 1 α -hidroxilasa en otros tejidos como en los keratocitos,⁷⁵ macrófagos⁷⁶ y en las células trofoblásticas de la placenta.⁷⁷

Otra enzima en el metabolismo de la vitamina D, que puede hidroxilizar la 25 OHD, es la 24-hidroxilasa (encontrada en varios tejidos).⁷⁸ Esta enzima puede catalizar la 24-hidroxilación de 25 OHD a 24, 25(OH)D₃ y también en la 1,25(OH)₂D₃ a 1,24,25 (OH)₃D₃ (Fig. 3). Estos dos metabolitos pueden ser iniciadores de la inactivación del calcitriol. En 1990, el gene de la 25-hidroxilasa fue clonado y purificado en las células hepáticas de rata.^{79,80} En 1991 el gene que codifica a la 24-hidroxilasa fue también clonado y purificado de las mitocondrias de células renales de la rata.⁸¹⁻⁸³ En 1997, cuatro grupos de investigadores simultáneamente clonaron el gene que codifica a la 1 α -hidroxilasa^{76,84-87} pero hasta la fecha no ha sido posible purificar la enzima (1 α -hidroxilasa).⁷⁵ En la actualidad se mide la actividad de la 1 α -hidroxilasa en forma indirecta, en ensayos que la cuantifican relacionándola con la cantidad de calcitriol producido.^{88,89}

El calcitriol ejerce su acción sobre blancos celulares a través de vías moleculares. Se han identificado dos vías que son mediadoras de la acción de la vitamina D: una vía genómica ejerciendo una acción con el receptor de la vitamina D (VDR)⁹⁰⁻⁹³ y otra vía no genómica en la que su acción se ejerce sobre un receptor localizado en la superficie celular.⁹⁴⁻⁹⁷

Se observa incremento del calcitriol sérico en pacientes con hipocalcemia, hipofosfatemia, hiperparatiroidismo, intoxicación exógena de vitamina D y en terapia con furosemide, y ahora su incremento sérico es un marcador importante del SEPGA en niños.^{1,2} Experimentalmente, en cultivo de células tubulares renales de pollos y conejos, se ha observado que al agregar PGE₂ y PGE₁ se estimula la actividad de la 1 α -hidroxilasa, incrementando la síntesis del calcitriol.³⁻⁶ El calcitriol tiene importantes aplicaciones terapéuticas

en varias enfermedades graves.⁹⁸⁻¹¹³ Desafortunadamente, este potencial terapéutico del calcitriol se ha visto limitado debido a la hipercalcemia tóxica que ocasiona. En las últimas décadas se han desarrollado análogos de la vitamina D, que han disminuido significativamente la hipercalcemia tóxica, conservando sus propiedades terapéuticas.¹¹⁴⁻¹¹⁹

Aspectos clínicos y bioquímicos del síndrome Welch¹ y Restrepo y col.² observaron en algunos niños con síndrome de Bartter (hipocalemia, alcalosis, hiperreninemia, aldosteronismo y normotensión) datos de hipercalcemia y excreción urinaria elevada de PG.¹²⁰ Subsecuentemente se reportan varios casos de síndrome de Bartter asociados a hipercalcemia, hidramnios y prematuridad.^{2,121,122} Más adelante aparecen reportes en los que la hipercalcemia en niños con síndrome de Bartter, se reduce al aplicar inhibidores de las PG del tipo de la indometacina, sin explicación clara para su causa.^{2,120,122} En 1975, Seyberth y col.¹²³ informan de seis pacientes con tumores sólidos del tipo carcinoma que presentaron hipercalcemia y excreción elevada de metabolitos de la PGE en la

orina, que desaparecieron con tratamiento de inhibidores de las PG (aspirina, indometacina). En 1984, Houser y col.¹²⁴ encuentran un niño con una entidad parecida al síndrome de Bartter con hipercalcemia y excreción urinaria elevada de PGE₂, que se corrigió con terapia inhibidora de las PG.

En 1985, Seyberth y col.¹²⁰ mencionan que la hipocalemia con hipercalcemia e hiperprostaglandinuria en niños prematuros, es un síndrome diferente al síndrome de Bartter, ya que la suspensión de la actividad de la PGE₂ con indometacina, mejora significativamente a los niños afectados.

En 1989, Restrepo y col.² observan en seis niños con síndrome de Bartter con hipercalcemia e incremento en la excreción urinaria de PGE₂, nefrocalcinosis sin datos de raquitismo ni de hiperparatiroidismo. Todos presentaron altos niveles séricos de calcitriol y respondieron a la terapia con inhibidores de las PG. Los estudios metabólicos del calcio en estos niños sugieren que la hipercalcemia es por exceso de absorción intestinal de calcio. Estos autores concluyen que la asociación de hipercalcemia e hipercalcemia al síndrome de Bartter es debida a anomalías de la vitamina D.

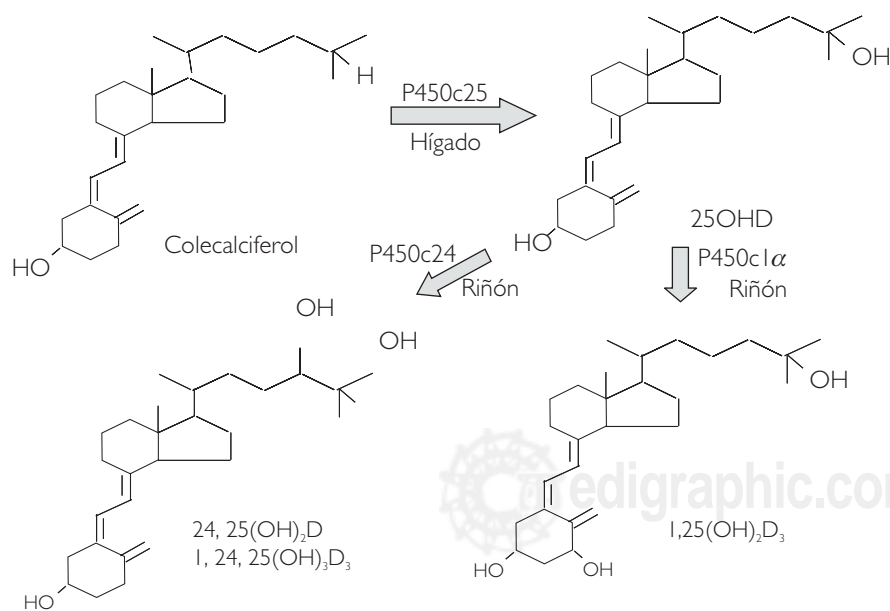


Figura 3. Biosíntesis de la vitamina D₃. Se muestra la vitamina D₃ (coleciferol) el cual en el hígado por acción de la enzima P450c25 se hidroxila el carbono 25 produciéndose el 25(OH)D₃, la cual en riñón puede sufrir una hidroxilación en el carbono 1 por acción de la P450c1α originando el calcitriol (1,25[OH]₂D₃), o por otro lado el 25(OH)D₃ puede ser hidroxilada en el carbono 24 por la P450c24 también en riñón y produciéndose la 24,25(OH)₂D₃ y la 1, 24, 25 (OH)₃ D₃.

Cuadro 1. Alteraciones clínicas y bioquímicas del SEPGE

PTH: →
 1,25(OH)₂D₃: ↑
 Calcio sérico: ↑
 Calciuria: ↑
 PGE urinaria: ↑
 Litiasis o nefrocalcinosis: ±
 Presentación única o sobreimpuesta a otras entidades

Flecha ↑: aumentada; Horizontal →: normal; ±: presente o ausente
 PTH: paratohormona
 PGE: prostaglandina E

Cuadro 2. Fisiopatología del SEPGE

PGE ↑, ⇒ 1αOHsa ↑
 1αOHsa ↑, ⇒ calcitriol ↑
 Calcitriol ↑, ⇒ hipercalcemia
 Calcemia ↑, ⇒ hipercalciuria

PGE: prostaglandinas E; 1,25(OH)₂D₃: calcitriol; 1αOHsa: 1α hidroxilasa; ↑: aumentado; ⇒: lleva

A fines de 1997, por primera vez Welch¹ reporta en un niño pre-púber el síndrome caracterizado por exceso de PGE con hipercalciuria, y lo considera una variante del síndrome de Bartter. El embarazo había presentado polihidramios, parto prematuro y estadio perinatal sin complicaciones, excepto por pérdida de electrolitos que requerían suplementos de sodio y cloruro de potasio, con frecuentes deshidrataciones y alteraciones metabólicas del tipo de la hipocalcemia con alcalosis, elevación en la actividad de la renina y de la aldosterona plasmática, diuresis hipotónica con disminución de la absorción del cloro en túbulos renales distales, con acentuadas hipercalcemias e hipercalciurias. Los niveles plasmáticos de PTH (molécula media), fueron normales pero los niveles séricos del calcitriol siempre fueron elevados, así como la excreción urinaria de PGE₂. Una electrosonografía renal revela nefrocalcinosis, el estudio radiográfico óseo no muestra raquitismo, pero

sí osteopenia. Con todos estos datos, se estableció el diagnóstico de SEPGE (Cuadro 1) en un paciente con síndrome de Bartter manifestado desde la edad perinatal. Se inicia terapia a base de indometacina y cloruro de potasio durante 10 años, con lo cual los niveles de calcitriol, calcemia y calciuria permanecen dentro de valores normales. Estas anormalidades reaparecen al discontinuar la indometacina. El niño se ubica en el percentil 25 tanto en talla como en peso. Welch¹ comenta que las alteraciones del Ca en este niño se deben al incremento del calcitriol al estimular la absorción intestinal del Ca y al incremento de la resorción ósea local por la PG. También menciona que *in vitro* se observa que la PGE₂ estimula la actividad de 1α-OHsa, incrementando la producción del calcitriol, de tal manera que la PGE₂ podría estar alterando el metabolismo del Ca a través de ambos mecanismos.³⁻⁶

Casi simultáneamente al reporte de Welch,¹ un grupo de investigadores encontraron en 20 niños con “hipercalciuria idiopática” un incremento de la PGE₂ en orina, con un aumento simultáneo del calcitriol sérico y con una PTH normal. Ellos sugieren que la PGE₂ juega un papel importante en la patogénesis de la hipercalciuria, ya que incrementa la síntesis del calcitriol.¹²⁵

Los estudios experimentales mencionados y las observaciones en humanos son muy sugestivos de que las PG incrementan la síntesis del calcitriol, ocasionando hipercalcemias e hipercalciurias. Esto motiva a los autores del presente trabajo a estudiar el efecto *in vivo* e *in vitro* de la PGE₁ sobre la síntesis del calcitriol. En ambos modelos experimentales se comprueba que al agregar PGE₁ exógena por vía endovenosa o adicionada al cultivo de túbulos proximales del riñón de conejos, se incrementa significativamente la síntesis del calcitriol,^{3,4} en forma semejante a lo reportado previamente *in vitro* con la PGE₂.^{5,6} Ante el hallazgo de que la PGE₁ estimula la síntesis del calcitriol en forma similar a la PGE₂, se desarrolla un modelo experimental en conejos en el que al inyectar intravenosamente PGE₁ se produce un aumento sig-

nificativo de la calcemia, magnesemia y calciuria, manteniendo las hormonas calciotropas en niveles basales, excepto por un incremento significativo del calcitriol. Estos resultados comprueban que la PGE_1 incrementa la síntesis del calcitriol, ocasionando hipercalciuria y reproduciendo el SEPGE en conejos (Cuadro 2). Se trata de un hallazgo adicional al conocimiento de la fisiopatología del síndrome.¹²⁶ Llama la atención que a pesar del peso experimental y clínico de los resultados que corroboran que las PG incrementan la síntesis del calcitriol, esto ha sido poco mencionado en revisiones recientes.

La causa del SEPGE en niños, no ha sido bien explicada, pero con base a los datos bioquímicos obtenidos en animales y en humanos, se puede inferir que las PG de la serie E estimulan la actividad de la 1α -OHasa renal, hidrolizando la $25(OH)D_3$ e incrementando la producción de calcitriol, que produce una hiperabsorción intestinal de Ca y explica la hipercalciuria en estos pacientes (Cuadro 1).

Con estos hallazgos experimentales y por diferentes observaciones clínicas, los autores piensan que el SEPGE existe y que su fisiopatología está caracterizada por un incremento anormal en los niveles de PGE. Éste se puede presentar en forma independiente como SEPGE primario (hipercalciurias idiopáticas),¹²⁵ o sobreimpuesto a otras entidades, SEPGE secundario (síndrome de Bartter, y en neoplasias epiteliales).^{1,2,123} Este síndrome debe sospecharse en los pacientes que cursan con hipercalcemias e hipercalciurias no explicables por ninguna de las causas conocidas (hiperparatiroidismo, proteína relacionada con la PTH, neoplasias, hiperabsorción intestinal de Ca, hipercalciuria de

origen renal, prolongada inmovilización, terapia con furosemide, enfermedades granulomatosas, hipertiroidismo, osteogénesis imperfecta, artritis reumatoide juvenil, etc.). En estos pacientes con hipercalcemias e hipercalciurias aparentemente idiopáticas se debe hacer un estudio metabólico óseo completo, enfatizando el estudio bioquímico del Ca, con hormonas calciotropas y niveles de PG (Cuadro 2). De esa manera se puede identificar el SEPGE y establecer la terapia específica.

Conclusiones

Esta revisión sobre el SEPGE en niños nos lleva a confirmar su existencia.

El SEPGE se caracteriza por un incremento en los niveles de PG, de calcitriol, de la calcemia y de la calciuria, en pacientes con manifestación única o superpuesta a otras entidades.

Su patogénesis se basa en modelos experimentales o clínicos caracterizados por el exceso de los niveles de PGE, lo que incrementa la síntesis del calcitriol. Este hecho produce un aumento en la absorción intestinal de Ca, ocasionando hipercalcemia e hipercalciuria.

El SEPGE generalmente se corrige con inhibidores de la ciclooxigenasa o de sus sintetasas 1 y 2, con antiinflamatorios de tipo no esteroideos como la indometacina, aspirina, etc.

Agradecimientos

El autor agradece a Sandra Olivas su ayuda en la preparación del manuscrito.

THE HYPERPROSTAGLANDIN E SYNDROME IN CHILDREN

In 1997, Welch identified in a child the hyperprostaglandin E syndrome, which is characterized by raised calcitriol, hypercalciuria and urinary hyperexcretion of PGE_2 . Welch hypothesized that hyperprostaglandin E increases the synthesis of calcitriol, increasing Ca absorption which causes hypercalciuria.

In this work analyze the existence of the clinical syndrome reported by Welch.

We review the experimental and clinical bibliography on the relationship between prostaglandins (PG) E and the calcitriol synthesis.

Observations *in vivo*, *in vitro* and in many clinical studies, showed that PG E, increased the calcitriol synthesis.

The review of medical literature proved that the PG E increases the synthesis of calcitriol and reproduces the hyperprostaglandin E syndrome. This has been rarely mentioned.

The hyperprostaglandin E syndrome exists in children. This syndrome could be present as a unic entity or superimposed to other pathologies.

Key words. Hyperprostaglandin E syndrome; calcitriol synthesis; hypercalciuria; prostaglandin E.

Referencias

1. Welch T. The hyperprostaglandin E syndrome: a hypercalciuric variant of Bartter's syndrome. *J Bone Miner Res.* 1997; 12: 1753.
2. Restrepo R, Welch T, Hug G, Clark K, Bergstrom W. Hypercalciuria with Bartter's syndrome: evidence for an abnormality of vitamin D metabolism. *J Pediatr.* 1989; 115: 397-404.
3. Velásquez-Forero F, Valencia P, de León G, Llach F. Prostaglandin E₁ increases the biosynthesis of calcitriol in rabbits. *J Am Soc Nephrol (abstracts).* 2004; 15: 737A; SU-PO949.
4. Velásquez-Forero F, Valencia P, de León G, Llach F. Prostaglandin E₁ increases *in vitro* synthesis of calcitriol in renal tubular cell cultures in the rabbits. *J Am Soc Nephrol (abstracts).* 2004; 15: 737A; SU-PO948.
5. Treschel U, Taylor C, Bonjour J, Fleisch H. Influence of prostaglandins and of cyclic nucleotides on the metabolism of 25-hydroxyvitamin D₃ in primary chick kidney cell culture. *Biochem Biophys Res Commun.* 1980; 9: 1210-6.
6. Wark J, Larkins R, Eisman J, Wilson K. Regulation of 25-hydroxy-vitamin D-1 α -hydroxylase in chick isolated renal tubules: effects of prostaglandin E₂ furosemide and acetylsalicylic acid. *Clin Sci (Lond).* 1981; 61: 53-9.
7. Kraemer S, Meade E, de Witt D. Prostaglandin endoperoxide synthase gene structure: identification of the transcriptional start site and 5'-flanking regulatory sequences. *Arch Biochem Biophys.* 1992; 293: 391-400.
8. Narumiya S, Sugimoto Y, Ushikubi F. Prostanoid receptors: structures, properties and functions. *Physiol Rev.* 1999; 79: 1193-226.
9. Coleman R, Kennedy I, Humphrey P, Bunce K, Lumpley P. Prostanoids and their receptors. En: Emmett JC, editor. *Comprehensive medicinal chemistry. Membranes and receptors.* Oxford, UK: Pergamon Press; 1990 Vol. 3. p. 643-714.
10. Coleman R, Grix S, Head S, Louttit J, Mallett A, Sheldrick. A novel inhibitory receptor in piglet saphenous vein. *Prostaglandins.* 1994; 47: 151-68.
11. Hirata M, Hayashi Y, Ushikubi F, Yokota Y, Kageyama R, Nakanishi S, et al. Cloning and expression of cDNA for a human thromboxane A₂ receptor. *Nature.* 1991; 349: 617-20.
12. Funk C, Furci L, Fitzgerald GA, Grygorczyk R, Rochette C, Bayne MA, et al. Cloning and expression of a cDNA for the human prostaglandin E receptor EP₁ subtype. *J Biol Chem.* 1993; 268: 26767-72.
13. Katsuyama M, Nishigaki N, Sugimoto Y, Morimoto K, Negishi M, Narumiya S, et al. The mouse prostaglandin E receptor EP₂ subtype: cloning, expression, and Northern blot analysis. *FEBS Lett.* 1995; 372: 151-6.
14. Regan J, Bailey T, Donello J, Pierce K, Peppri D, Zhang D, et al. Molecular cloning and expression of human EP₃ receptors: evidence of three variants with differing carboxyl termini. *Br J Pharmacol.* 1994; 112: 377-85.
15. Foord S, Marks B, Stolz M, Bufflier E, Fraser N, Lee M. The structure of the prostaglandin EP₄ receptor gene and related pseudogenes. *Genomics.* 1996; 35: 182-8.
16. Wong M, Sriussadaporn S, Tembe V, Favus M. Insulin-like growth factor I increases renal 1,25(OH)₂D₃ biosynthesis during low-P diet in adult rats. *Am Physiol Soc.* 1997; F698-F703.
17. Favus M. Intestinal absorption of calcium, magnesium and phosphorus. En: Coe FL, Favus MJ, editores. *Disorders of bone and mineral metabolism.* New York: Raven Press; 1992. p. 57-81.
18. Wilz D, Gray R, Dominguez J, Lemann J. Plasma 1,25-(OH)₂-vitamin D concentrations and net intestinal calcium, phosphorus and magnesium absorption in humans. *Ann J Clin Nutr.* 1979; 32: 2052-60.
19. Hughes M, Brumbaugh P, Haussler M, Wergedal J, Baylink D. Regulation of serum 1,25-dihydroxyvitamin D₃ by calcium and phosphate in the rat. *Science.* 1975; 190: 578-9.

20. Bito L. Accumulation and apparent active transport of prostaglandins by some rabbit tissues *in vitro*. *J Physiol*. 1972; 221: 371-87.
21. Andersen N, Eggerman T, Harker L, Wilson C, De B. On the multiplicity of platelet prostaglandin receptors. I. Evaluation of competitive antagonism by aggregometry. *Prostaglandins*. 1980; 19: 711-35.
22. Gardnier P, Collier H. Specific receptors for prostaglandins in airways. *Prostaglandins*. 1980; 19: 819-41.
23. Pickles V. The myometrial actions of six prostaglandins: consideration of a receptor hypothesis. En: Bergstrom S, Samuelson B, editores. Nobel symposium. *Prostaglandins*. Stock-Holm: Almquist & Wicksell; 1967. Vol. 2. p. 79-83.
24. Kennedy I, Coleman R, Humphrey P, Levy G, Lumley P. Studies on the characterization of prostanoid receptors: a proposed classification. *Prostaglandins*. 1982; 24: 667-89.
25. Ushikubi F, Nakajima M, Hirata M, Okuma M, Fujiwara M, Naruyima S. Purification of the thromboxane A₂/prostaglandin H₂ receptor from human blood platelets. *J Biol Chem*. 1989; 264: 16496-501.
26. Nusing R, Hirata M, Kakizuka A, Eki T, Ozawa K, Narumiya S. Characterization and chromosomal mapping of the human thromboxane A₂ receptor gene. *J Biol Chem*. 1993; 268: 25253-9.
27. Duncan A, Andersen L, Funk C, Abramovitz M, Adam M. Chromosomal localization of the human prostanoids receptor gene family. *Genomics*. 1995; 25: 740-2.
28. Toh H, Ichikawa A, Narumiya S. Molecular evolution of receptors for eicosanoids. *FEBS Lett*. 1995; 361: 17-21.
29. Honda Z, Nakamura M, Miki I, Minami M, Watanabe T, Seyama Y, et al. Cloning by functional expression of platelet-activating factor receptor from guinea-pig lung. *Nature*. 1991; 349: 342-6.
30. Nakamura M, Honda Z, Izumi T, Sakanaka C, Mutoh H, Minami M, et al. Molecular cloning and expression of platelet-activating factor receptor from human leukocytes. *J Biol Chem*. 1991; 266: 20400-5.
31. Fiore S, Maddox J, Perez H, Serhan C. Identification of a human cDNA encoding a functional high affinity lipoxin A₄ receptor. *J Exp Med*. 1994; 180: 253-60.
32. Yokomizo T, Izumi T, Chang K, Takawa T, Shimizu T. A G-protein-coupled receptor for leukotriene B₄ that mediates chemotaxis. *Nature*. 1997; 387: 620-4.
33. Regan J, Bailey T, Pepperl K, Pierce A, Bogadurdus J, Bonello C, et al. Cloning of a novel human prostaglandin receptor with characteristics of pharmacologically defined EP₂ subtype. *Mol Pharmacol*. 1994; 46: 213-20.
34. Raisz L, Martin T. Prostaglandins in bone and mineral metabolism. En: *Bone Miner Res, Annual 2*. Amsterdam: Excerpta Medica; 1983. p. 286-310.
35. Bergmann P, Shoutens A. Prostaglandins and bone. *Bone*. 1995; 16: 485-8.
36. Sato K, Kasono K, Fuji Y. Tumor necrosis factor type- α (cachectin) stimulates mouse osteoblast-like cells (MC3T3-E1) to produce macrophage-colony stimulating activity and prostaglandin E₂. *Biochem Biophys Res Commun*. 1987; 145: 323-9.
37. Kimble R, Matayoshi A, Vannice J, Kung V, Williams C, Pacifici R. Simultaneous block of interleukin-1 and tumor necrosis factor is required to completely prevent bone loss in the early postovariectomy period. *Endocrinology*. 1995; 126: 3054-61.
38. Harrison J, Lorenzo J, Kawaguchi H, Raisz L, Pilbeam C. Stimulation of prostaglandin E₂ production by interleukin-1 α and transforming growth factor α in osteoclastic MC3T3-E1 cells. *J Bone Miner Res*. 1994; 9: 817-23.
39. Klein-Nulend J, Fall P, Raisz L. Comparison of the effects of synthetic human parathyroid hormone (PTH-(1-34))-related peptide of malignancy and bovine PTH-(1-34) on bone formation and resorption in organ culture. *Endocrinology*. 1990; 126: 7991-4.
40. Klein-Nulend J, Pilbeam C, Harrison J, Fall P, Raisz L. Mechanism of regulation of prostaglandin production by parathyroid hormone, interleukin-1, and cortisol in cultured mouse parietal bones. *Endocrinology*. 1991; 128: 2503-10.
41. Lanyon L. Control of bone architecture by functional load bearing. *J Bone Miner Res*. 1992; 7: S369-S75.
42. Chow J, Chambers T. Indomethacin has distinct early and late actions on bone formation induced by mechanical stimulation. *Am J Physiol*. 1994; 267: E287-E92.
43. Feyen J, Raisz L. Prostaglandin production from sham operated oophorectomized rats: Effect of 17 β -estradiol *in vivo*. *Endocrinology*. 1987; 121: 819-21.
44. Miyaura C, Kusano K, Masuzawa T, Chaki O, Onoe Y, Aoyagi M, et al. Endogenous bone-resorption factors in estrogen deficiency: Cooperative effects of IL-1 and IL-6. *J Bone Miner Res*. 1995; 10: 1365-73.
45. Kawaguchi H, Pilbeam C, Vargas S, Morse E, Lorenzo J, Raisz L. Ovariectomy enhances and estrogen replacement inhibits the activity of marrow factors which stimulate prostaglandin production in cultured mouse calvarie. *J Bone Miner Res*. 1995; 9: B133.
46. Akatsu T, Takahashi N, Debari K, Morita I, Murota S, Nagata N, et al. Prostaglandins promote osteoclast-like cell formation by mechanism involving cyclic adenosine 3', 5' monophosphate in mouse bone marrow cell cultures. *J Bone Miner Res*. 1989; 4: 29-35.
47. Collins D, Chambers T. Effect of prostaglandins E₁, E₂ and F_{2 α} on osteoclast formation in mouse bone marrow cultures. *J Bone Miner Res*. 1991; 6: 157-64.

48. Rawlinson S, Mohan S, Baylink D, Lanyon L. Exogenous prostacyclin, but not prostaglandin E₂ produces similar responses in both G6PD activity and RNA production as mechanical loading, and increases, IGF-2 release, in adult cancellous bone in culture. *Calcif Tissue Int.* 1993; 53: 324-9.
49. Zaman G, Suswillo R, Cheng M, Lanyon L. Effect of strain and strain-related prostanoids on mRNA expression of c-fos, IGF-I & IGF-II and TGFβ. *J Bone Miner Res.* 1995; 9: 295.
50. Ono K, Akatsu T, Murakami T, Nishikawa M, Yamamoto M, Kugai N, et al. Important role of EP4, a subtype of prostaglandin (PG) E receptor, in osteoclast formation from mouse marrow cells induce by PGE₂. *J Endocrinol.* 1998; 158: R1-5 corrigendum 159: 527.
51. Li X, Okada Y, Pilbeam C, Lorenzo J, Kennedy C, Breyer R, et al. Knockout of the murine prostaglandin EP2 receptor impairs osteoclastogenesis *in vitro*. *Endocrinology.* 2000; 141: 2054-61.
52. Sakuma Y, Tanaka K, Suda M, Yasoda A, Natsui K, Tanaka I, et al. Crucial involvements of the EP4 subtype of prostaglandin E receptor in osteoclast formation by proinflammatory cytokines and lipopolysaccharide. *J Bone Miner Res.* 2000; 15: 218-27.
53. Suzawa T, Miyaura C, Inada M, Maruyama T, Sugimoto Y, Ushikubi F, et al. The role of prostaglandin E receptor subtypes (EP1, EP2, EP3 and EP4) in bone resorption: analysis using specific agonists for respective EPs. *Endocrinology.* 2000; 141: 1554-9.
54. Tomita M, Li X, Okada Y, Woodiel F, Young R, Pilbeam C, et al. Effects of selective prostaglandin EP4 receptor antagonist on osteoclast formation and bone resorption *in vitro*. *Bone.* 2002; 30: 159-63.
55. Woo K, Emery J, Peabody J. Cortical hyperostosis: A complication of prolonged prostaglandin infusion in infants awaiting cardiac transplantation. *Pediatrics.* 1994; 93.
56. Li X, Jee W, Li Y, Buckendahl P. Transient effects of subcutaneously administered prostaglandin E₂ on cancellous and cortical bone in young adult dogs. *Bone.* 1990; 11: 353-64.
57. Katz I, Jee W, Joffe I, Stein B, Takizawa M, Jacobs T, et al. Prostaglandin E₂ Alleviates cyclosporin A-induced bone loss in the rat. *J Bone Miner Res.* 1992; 7: 1191-200.
58. Jee W, Ueno K, Deng Y, Wooldbury D. The effects of prostaglandin E₂ in growing rats: Increased metaphyseal hard tissue and corticoendosteal bone formation. *Calcif Tissue Int.* 1985; 37: 148-56.
59. Nordin R, Jee W, High W. The role of prostaglandins in bone *in vivo*. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1990; 41: 139-49.
60. Takada M, Yamamoto I, Kigami Y, Ohnaka Y, Morita R. Chronic intramedullary infusion of prostaglandin E₂ stimulates bone formation both in the bone marrow and in the periosteum. *Endocr J.* 1995; 42: 323-30.
61. Engesaeter L, Sudmann B, Sudmann E. Fracture healing in rats inhibited by locally administered indomethacin. *Acta Orthop Scand.* 1992; 63: 330-3.
62. Scutt A, Bertram P. Bone marrow cells are targets for the anabolic actions of prostaglandin E₂ on bone: induction of a transition from nonadherent to adherent osteoblast precursors. *J Bone Miner Res.* 1995; 10: 474-87.
63. Askew F, Bourdillon R, Bruce H, Jenkins R, Webster T. The distillation of vitamin D. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 1931; 107: 76-90.
64. Windaus A, Schenck F, von Wender F. Uber das antirachitisch wirksame Bestrahlungsprodukt aus 7-dehydro-cholesterin. *Z Physiol.* 1936; 241: 100-3.
65. Blunt J, de Luca H, Schones H. 25-Hydroxycholecalciferol. A biologically active metabolite of vitamin D₃. *Biochemistry.* 1968; 7: 3317-22.
66. Fraser D, Kodicek E. Unique biosynthesis by kidney of a biological active vitamin D metabolite. *Nature.* 1970; 228: 764-6.
67. Holc M, Schnoes H, de Luca H, Sudda T, Cousins R. Isolation and identification of 1,25-dihydroxy-cholecalciferol. A metabolite of vitamin D active intestine. *Biochemistry.* 1971; 10: 2799-804.
68. Lawson D, Fraser D, Kodicek E, Morris H, Williams D. Identification of 1,25-dihydroxycholecalciferol, a new kidney hormone controlling calcium metabolism. *Nature.* 1971; 230: 228-30.
69. Demay M, Kierman M, de Luca H. Sequences in the human parathyroid hormone gene that bind the 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor and mediates transcriptional repression in response to 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992; 89: 8097-101.
70. Navah-Many T, Marx R, Koshet E, Pike J, Silver J. Regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in the parathyroid *in vivo*. *J Clin Invest.* 1990; 86: 1968-75.
71. Merke J, Hugel U, Zlotkowski A, Szabo A, Bommer J, Mall G, et al. Diminished parathyroid 1,25-(OH)₂D₃ receptors in experimental uremia. *Kidney Int.* 1987; 32: 350-3.
72. Brown A, Dusso A, Lopez-Hilkeer S, Lewis-Finch J, Grooms P, Slatopolsky E. 1,25(OH)₂D receptors are decreased in parathyroid glands from chronically uremic dogs. *Kidney Int.* 1989; 35: 19-23.
73. Denda M, Finch J, Brown AJ, Nishi Y, Kubodera N, Slatopolsky E. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ and 22-oxacalcitriol prevent the decrease in vitamin D receptor content in the parathyroid glands of uremic rats. *Kidney Int.* 1996; 50: 34-9.
74. Fu G, Lin D, Zhang M, Bikle D, Shackleton C, Miller W, et al. Cloning of human 25-hydroxyvitamin D-1α-

- hydroxylase and mutations causing vitamin D-dependent rickets type I. *Mol Endocrinol.* 1997; 11: 1961-70.
75. Portale A, Miller W. Human 25-hydroxyvitamin D-1 α -hydroxylase: cloning, mutations and gene expression. *Pediatr Nephrol.* 2000; 14: 620-5.
 76. Reichel H, Koeffler H, Norman A. Production of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ by hematopoietic cells. *Prog Clin Biol Res.* 1990; 332: 81-97.
 77. Halhali A, Díaz L, Sánchez I, Garabedian M, Bourges H, Larrea F. Effects of IGF-I on 1,25-dihydroxyvitamin D₃ synthesis by human placenta in culture. *Mol Hum Reprod.* 1999; 5: 771-6.
 78. Su P, Rennert H, Shayiq R. A cDNA encoding a rat mitochondrial cytochrome P450 catalyzing both the 26-hydroxylation of cholesterol and 25-hydroxylation of vitamin D₃: gonadotropic regulation of the cognate mRNA in ovaries, DNA. *Cell Biol.* 1990; 9: 657-65.
 79. Ohyama Y, Noshiro M, Okuda K. Cloning and expression of cDNA encoding 25-hydroxyvitamin D₃ 24-hydroxylase. *FEBS Lett.* 1991; 278: 195-8.
 80. Chen K, Prah J, de Luca H. Isolation and expression of human 1,25-dihydroxyvitamin D₃ 24-hydroxylase cDNA. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992; 90: 4543-7.
 81. Chen K, de Luca H. Cloning of the human 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃-24-hydroxylase gene promoter and identification of two vitamin D-responsive elements. *Biochim Biophys Acta.* 1995; 1263: 1-9.
 82. Fu G, Portale A, Miller W. Complete structure of the human gene the vitamin D-1 α -hydroxylase, P450c1 α . *Cell Biol.* 1997; 12: 1499-507.
 83. Monkawa T, Yoshida Y, Wakino S. Molecular cloning of cDNA and genomic DNA for human 25-hydroxyvitamin D₃ 1 α -hydroxylase. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997; 239: 527-33.
 84. Shinki T, Shimada H, Wakino S. Cloning and expression of rat 25-hydroxyvitamin D₃-1 α hydroxylase Cdna. *Proc Natl Acad USA.* 1997; 94: 12920-5.
 85. St-Arnaud R, Messerlian S, Moir J, Omdahl J, Glorieux F. The 25-hydroxyvitamin D 1-alpha-hydroxylase gene maps to the pseudovitamin D-deficiency rickets (PDDR) disease locus. *J Bone Miner Res.* 1997; 12: 1552-9.
 86. Takeyama K, Kitanaka S, Sato T, Kobori M, Yanagisawa J, Kato S. 25-Hydroxyvitamin D₃ 1 α -hydroxylase and vitamin D synthesis. *Science.* 1997; 277: 1827-30.
 87. Langman C, Favus M, Bushinsky D, Coe F. Effects of dietary calcium restriction on 1,25-dihydroxyvitamin D₃ net synthesis by rat proximal tubules. *J Lab Clin Med.* 1985; 106: 286-92.
 88. Wong M, Sriussadaporn S, Tembe V, Favus M. Insulin-like growth factor I increases renal 1,25(OH)₂D₃ biosynthesis during low-P diet in adult rats. *Am Physiol Soc.* 1997; F698-F703.
 89. Christakos S, Friedlander E, Frandsen B, Norman A. Studies on the mode of action of calciferol. XIII. Development of a radioimmunoassay for vitamin D-dependent chick intestinal calcium-binding protein and tissue distribution. *Endocrinology.* 1979; 104: 1495-503.
 90. Pike J. Vitamin D₃ receptors. Structure and function in transcription. *Ann Rev Nutr.* 1991; 11: 189-216.
 91. Minghetti P, Norman A. 1,25(OH)₂-Vitamin D₃ receptors: Gene regulation and genetic circuitry. *FASEB J.* 1988; 2: 3043-53.
 92. Glass C, Rose D, Rosenfeld M. Nuclear receptor coactivators. *Curr Opin Cell Biol.* 1997; 9: 222-32.
 93. Norman A, Song X, Zanella L, Bula C, Okamura W. Rapid and genomic biological responses are mediated by different shapes of the agonist steroid hormone, 1 α ,25(OH)₂ vitamin D₃. *Steroids.* 1991; 64: 120-8.
 94. Baran D, Quail J, Ray R, Leszyk J, Honeyman T. Identification of the membrane protein that binds 1 α ,25dihydroxyvitamin D₃ and is involved in the rapid actions of the hormone. *Bone.* 1998; 23 Supl: S176.
 95. Li Y, Meuse J, Guo J, Bringham F, Demay M. Analysis of rapid cellular response to vitamin D treatment in mouse osteoblasts lacking the vitamin D receptor. *Bone.* 1998; 23 Supl: S263.
 96. Nemere I, Dormanen M, Hammon M, Okamura W, Norman A. Identification of specific binding protein for 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ in basal-lateral membranes of chick intestinal epithelium and relationship to transcaltachia. *J Biol Chem.* 1994; 269: 23750-6.
 97. Brown A, Dusso A, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am Physiol Soc.* 1999; F157-F75.
 98. Schwarz U, Amann K, Orth S, Simonaviciene A, Wesels S, Ritz E. Effect of 1,25(OH)₂ vitamin D₃ on glomerulosclerosis in subtotaly nephrectomized rats. *Kidney Int.* 1998; 53: 1696-705.
 99. Hariharan S, Hong S, Hsu A, Gartside P, Ooi B. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on mesangial cell proliferation. *J Lab Clin Med.* 1991; 117: 423-9.
 100. Konety B, Lavelle J, Pirtskalaishvili G, Dhir R, Meyers S, Nguyen T, et al. Effects of vitamin D (calcitriol) on transitional cell carcinoma of the bladder *in vitro* and *in vivo*. *J Urol.* 2001; 165: 253-8.
 101. Celli A, Treves C, Stio M. Vitamin D receptor in SH-SY5Y human neuroblastoma cells and effect of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on cellular proliferation. *Neurochem Int.* 1999; 34: 117-24.
 102. Tanaka Y, Wu A, Ikekaya N, Iseki K, Kawai M, Kobayashi Y. Inhibition of HT-29 human colon cancer growth under the capsule of severe combined immune-deficient mice by an analogue of 1,25-dihydroxyvitamin D₃, DD-003. *Cancer Res.* 1994; 54: 5148-53.

103. Lillevang S, Rosenkvist J, Andersen C, Larsen S, Kemp E, Kristen T. Single and combined effects of the vitamin D analogue KH1060 and cyclosporin A on mercuric-chloride-induced autoimmune disease in the BN rat. *Clin Exp Immunol.* 1992; 88: 301-6.
104. Lemire J. The role of vitamin D in immunosuppression. Lesson from autoimmunity and transplantation. En: Feldman D, Pike JW, Glorieux FH, editores. *Vitamin D.* San Diego, CA: Academic; 1997. p. 1167-81.
105. Jordan S, Shibuka R, Mullen Y. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ prolongs skin survival in mice. En: Norman AW, Schaefer K, Grigoleit HG, von Herrath D, editores. *Vitamin D: molecular, cellular and clinical endocrinology.* Berlin, Germany: de Gruyter; 1988. p. 346-7.
106. Veyron P, Pamphile R, Binderup L, Touraine J. Two novel vitamin D analogues. KH 1060 CB 966, prolongs skin allograft survival in mice. *Transplant Immunol.* 1993; 1: 72-6.
107. Veyron P, Pamphile R, Binderup L, Touraine J. New 20-epi-vitamin D₃ analogues: Immunosuppressive effects on skin allograft survival. *Transplant Proc.* 1995; 27: 450.
108. Lemire J, Archer D, Khulkarni A, Uskokovic M, Stepkowi S. Prolongation of the survival of murine cardiac allografts by the vitamin D₃ analogue 1,25-dihydroxy-delta-16-cholecalciferol. *Transplantation.* 1992; 54: 762-3.
109. Jordan S, Nigata M, Mullen Y. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ prolongs rat cardiac allograft survival. En: Norman A, Schaefer K, Grigolcit H, von Herrath D, editores. *Vitamin D: molecular, cellular and clinical endocrinology.* Berlin, Germany: de Gruyter; 1988. p. 334-5.
110. Johnsson C, Tufveson G. A vitamin D analogue with immunosuppressive effects on heart and small bowel grafts. *Transplant Int.* 1994; 7: 392-7.
111. Lewin E, Olgard K. The *in vivo* effect of a new, *in vitro*, extremely potent vitamin D₃ analogue KH1060 on the suppression of renal allograft rejection in the rat. *Calcif Tissue Int.* 1994; 54: 150-4.
112. Johnsson C, Binderup L, Tufveson G. The effects of combined treatment with the novel vitamin D analogue MC 1288 and cyclosporine A on cardiac allograft survival. *Transplant Immunol.* 1995; 3: 245-50.
113. Llach F, Velásquez-Forero F. Secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure: pathogenic and clinical aspects. *Am J Kidney Dis.* 2001; 38: S20-S33.
114. Binderup L, Kragballe K. Origin of the use of calcitriol in psoriasis treatment. *Rev Contemp Pharmacother.* 1992; 3: 401-9.
115. Slatopolsky E, Finch J, Ritter C, Brown A. A new analog of calcitriol, 19-nor-1,25(OH)₂D₂, suppresses parathyroid gland hormone secretion in uremic rats in the absence of hypercalcemia. *Am J Kidney Dis.* 1995; 26: 852-60.
116. Slatopolsky E, Finch J, Ritter C, Takahashi F. Effects of 19-nor-1,25(OH)₂D₂, a new analogue of calcitriol, on secondary hyperparathyroidism in uremic rats. *Am J Kidney Dis.* 1998; 32: S40-S7.
117. Frazao S, Bower J, Kelley B, Rodriguez H, Norris K, Robertson J, et al. Intermittent doxercalciferol (1 alpha-hydroxyvitamin D₃) therapy for secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis.* 2000; 36: 550-661.
118. Maung H, Elangovan L, Frazao J, Bower J, Kelley B, Acchiardo S, et al. Efficacy and side effects of intermittent intravenous and oral doxercalciferol (1alpha-hydroxyvitamin D₂) in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. A sequential comparison. *Am J Kidney Dis.* 2001; 37: 532-43.
119. Weber K, Goldber M, Stangsainger M, Erben R. 1αhydroxyvitamin D₂ is less toxic but not bone selective relative to 1α hydroxvitamin D₃ in ovariectomized rats. *J Bone Miner Res.* 2001; 16: 639-44.
120. Seyberth H, Rascher W, Scheweer H, Kuhl P, Mehls O, Sharer K. On genital hypokalemia with hypercalciuria in preterm infants: a hyperprostaglandinuric tubular syndrome different from Bartter's syndrome. *J Pediatr.* 1985; 107: 694-701.
121. McCredie D, Rotenberg E, Williams A. Hypercalciuria in potassium-losing nephropathy: a variant of Bartter's syndrome. *Aust Pediatr J.* 1974; 10: 286-95.
122. Dillon MJ, Shah V, Mitchell MD. Bartter's syndrome, 10 cases in childhood-results of long-term indomethacin therapy. *QJ Med.* 1979; 48: 429-46.
123. Seyberth J, Sergen D, Morgan J, Sweetman B, Potts J Jr, Oates J. Prostaglandins as mediators of hypercalcemia associated with certain types of cancer. *N Engl J Med.* 1975; 293: 1278-83.
124. Houser M, Zimmerman B, Davidman M, Smith C, Sinaiko A, Fish A. Idiopathic hypercalciuria associated with hyperreninemia and high urinary prostaglandin E. *Kidney Int.* 1984; 26: 176-82.
125. Hasanoglu A, Ercan Z, Buyan N, Memioglu N, Hasanoglu E. Parathormone, 1,25 dihydroxyvitamin D and prostaglandin E₂ correlation in children with idiopathic hypercalciuria. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1997; 56: 235-7.
126. Velásquez-Forero F. Síndrome de exceso de prostaglandina E en conejos. *Nefrologia.* 2005; 25: 83-9.

