

Si quiere conocer más acerca de
la hipofosfatemia ligada al cromosoma X...

Kyowa KIRIN HUB

Averigüe más en:



Kyowa KIRIN

Paseo de la Castellana 259-C, Planta 23, 28046 Madrid, España
Tel.: +34 91 534 37 10. Fax: +34 91 535 21 97
www.kyowa-kirin.com

KKI/ES/XLH/0168 Agosto 2021

50 preguntas clave en

HIPOFOSFATEMIA LIGADA AL CROMOSOMA X

COORDINADOR:

FERNANDO SANTOS RODRÍGUEZ



Kyowa KIRIN

50 preguntas clave en

HIPOFOSFATEMIA LIGADA AL CROMOSOMA X

COORDINADOR:

FERNANDO SANTOS RODRÍGUEZ

Material para uso exclusivo del profesional de la salud.

© copyright de la presente edición: Kyowa Kirin
© copyright de la colección 50 preguntas clave: P. Permanyer



Impreso en papel totalmente libre de cloro



Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO
Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)

Autores

José Jesús Broseta Monzó

*Sección de Diálisis
Servicio de Nefrología y Trasplante Renal
(SNiTR)
Institut Clínic de Nefrologia i Urologia (ICNU)
Hospital Clínic de Barcelona
Barcelona*

Marta Gil Calvo

*Unidad de Nefrología Pediátrica
Complejo Hospitalario Universitario
de Santiago de Compostela
Santiago de Compostela, A Coruña*

Juan Rafael Muñoz Castañeda

*Servicio de Nefrología
Hospital Universitario Reina Sofía
Universidad de Córdoba
Instituto Maimónides de Investigación
en Biomedicina de Córdoba (IMIBIC)
Córdoba*

Manuel Parrón Pajares

*Servicio de Radiología Pediátrica
Unidad Multidisciplinar de Displasias
Esqueléticas (UMDE)
Hospital Universitario La Paz
Madrid*

Mariano Rodríguez Portillo

*Servicio de Nefrología
Hospital Universitario Reina Sofía
Universidad de Córdoba
Instituto Maimónides de Investigación
en Biomedicina de Córdoba (IMIBIC)
Córdoba*

Fernando Santos Simarro

*Genética Clínica
Instituto de Genética Médica
y Molecular (INGEMM)
Hospital Universitario La Paz
Madrid*

Abreviaturas

| | | | |
|------------------|--|----------------|---|
| ARNm | ácido ribonucleico mensajero | PA | presión arterial |
| array-CGH | arrays de hibridación genómica comparada | PC | perímetro cefálico |
| BPI | <i>Brief Pain Inventory</i> | PGD | diagnóstico genético preimplantacional |
| Ca | calcio | PHEX | <i>Phosphate Regulating Endopeptidase Homolog, X-Linked</i> |
| CNV | <i>copy number variants</i> | PTH | hormona paratiroidea |
| DMO | densidad mineral ósea | RGI-C | <i>Radiographic Global Impression of Change</i> |
| EQ-5D-5L | <i>5-level EuroQol 5-dimension</i> | RM | resonancia magnética |
| ERC | enfermedad renal crónica | RSS | <i>Rickets Severity Score</i> |
| FA | fosfatasa alcalina | SF-36 | <i>36-Item Short Form Health Survey</i> |
| FAM20C | <i>family with sequence similarity 20, member C</i> | SIBLING | <i>small integrin-binding ligand, N-linked glycoproteins</i> |
| FGF23 | factor de crecimiento fibroblástico 23 | SNV | <i>single nucleotide variants</i> |
| FGF | factores de crecimiento fibroblástico | TC | tomografía computarizada |
| FGFR | receptor del FGF23 | TFGe | tasa de filtrado glomerular estimado |
| FIV | fecundación <i>in vitro</i> | TmP/TFG | reabsorción tubular máxima de fósforo por filtrado glomerular |
| GH | hormona de crecimiento | WES | <i>Whole Exome Sequencing</i> |
| ICSI | inyección intracitoplasmática | WGS | <i>Whole Genome Sequencing</i> |
| iFGF23 | forma intacta del FGF23 | WOMAC® | <i>Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index</i> |
| IGV | visor genómico | XLH | hipofosfatemia ligada al cromosoma X |
| IMC | índice de masa corporal | XLHR | raquitismo hipofosfatémico ligado al X |
| MLPA | <i>Multiple Ligation-dependant Probe Amplification</i> | | |
| Na-Pi 2 | contranportadores de sodio-fósforo | | |
| NGS | secuenciación masiva o <i>next generation sequencing</i> | | |
| P | fósforo | | |

Índice

| | |
|--|-----------|
| Prólogo | IX |
| <i>F. Santos Rodríguez</i> | |
| Capítulo 1 | |
| Fisiopatología y patogenia | 1 |
| <i>J.R. Muñoz Castañeda y M. Rodríguez Portillo</i> | |
| Capítulo 2 | |
| Base genética y asesoramiento genético | 9 |
| <i>F. Santos Simarro</i> | |
| Capítulo 3 | |
| Valoración radiológica | 15 |
| <i>M. Parrón Pajares</i> | |
| Capítulo 4 | |
| Tratamiento médico y control clínico y bioquímico | 23 |
| <i>M. Gil Calvo</i> | |
| Capítulo 5 | |
| Carga de la enfermedad | 31 |
| <i>J.J. Broseta Monzó</i> | |

Prólogo

Esta monografía, titulada *50 preguntas clave en hipofosfatemia ligada al cromosoma X*, responde a una idea e iniciativa del Departamento Médico de Kyowa Kirin Farmacéutica S.L. y pretende dar respuesta de forma breve y clara a interrogantes que actualmente se plantean con frecuencia en relación con el diagnóstico y tratamiento de pacientes con hipofosfatemia ligada al cromosoma X (XLH).

La publicación se estructura en cinco capítulos sobre fisiopatología y patogenia, base y asesoramiento genéticos, valoración radiológica, tratamiento médico y control clínico y bioquímico, y carga de la enfermedad para el paciente. Están escritos por profesionales expertos en el tema de diferentes especialidades y áreas de dedicación, lo que garantiza la aproximación multidisciplinar que exige esta enfermedad. Otros aspectos terapéuticos, como las medidas ortopédicas, odontológicas, rehabilitadoras, etc., aunque sin duda importantes, quedan fuera del ámbito de esta monografía.

El comienzo del siglo XXI trajo consigo la demostración del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23) como causante de la fuga renal de fosfato en diversas enfermedades con hipofosfatemia crónica, entre ellas la XLH¹. Se consiguió así identificar la tan buscada «fosfatona», sustancia humoral circulante capaz de provocar hipofosfatemia en un ratón sano al «unirlo» quirúrgicamente, mediante experimentos de parabiosis, a un ratón *Hyp* (el modelo experimental de la enfermedad)². Este hallazgo supuso un hito en la comprensión de los mecanismos patogénicos y fisiopatológicos que conducen a la XLH, pero la forma por la que la alteración génica (*vide infra*) causa el aumento de las concentraciones de FGF23, el papel de este en la homeostasis del metabolismo mineral, su relación con la vitamina D y la hormona paratiroidea y los efectos del exceso de FGF23 sobre el hueso, sobre el crecimiento y sobre otros órganos aún están pendientes de ser aclarados. La solución de estos interrogantes, abordados en el capítulo 1 de esta monografía, no solo es de máximo interés desde el punto de vista fisiológico o bioquímico, sino que entraña consecuencias importantes para afrontar problemas clínicos en el diagnóstico y seguimiento de pacientes pediátricos y adultos con XLH.

En la actualidad se sabe que la XLH es una enfermedad de origen genético, causada por la pérdida de función del gen *PHEX* y transmitida según una herencia dominante ligada al X³. El capítulo 2 de la monografía va más allá en el conocimiento de la base genética de la XLH para dar respuesta a preguntas que surgen con frecuencia en la práctica diaria y para las que el clínico no especializado en genética frecuentemente no tiene una respuesta bien fundada y convincente: ¿es la enfermedad más grave en varones que en mujeres?, ¿es predecible el fenotipo por la mutación subyacente?, ¿cómo

puede optimizarse el rendimiento de los estudios genéticos?, ¿cuál sería la aplicación de estos para el diagnóstico prenatal y de preimplantación? La variabilidad fenotípica de la XLH, una característica de explicación no clara que también se presenta en otras enfermedades monogénicas, dificulta el diagnóstico, puede explicar las diferencias entre prevalencia estimada y observada, y debe tenerse muy en cuenta para establecer comparaciones entre cohortes de enfermos, así como para ofrecer asesoramiento genético. La investigación de la historia familiar mediante la construcción de árboles genealógicos debe formar parte de la historia clínica rutinaria de estos pacientes.

Los estudios de imagen son claves en el diagnóstico y control evolutivo de la XLH, no solo para identificar las lesiones radiológicas de raquitismo y de osteomalacia que traducen el defecto de mineralización en el hueso en crecimiento o del adulto, respectivamente, sino también para establecer un diagnóstico diferencial entre la XLH y otros tipos de raquitismo, y para valorar las deformidades esqueléticas, las alteraciones de la dentición y otros hallazgos secundarios o asociados a la XLH y a efectos indeseables de su tratamiento. Además de estos temas relevantes, en el capítulo 3 se expone en detalle la forma de calcular el score de Thacher⁴, una escala de puntuación utilizada internacionalmente que permite cuantificar la gravedad del raquitismo. Esta herramienta es de particular utilidad para valorar las alteraciones radiográficas en estudios multicéntricos. Pretende minimizar la variabilidad entre diferentes apreciaciones personales y aumentar la objetividad en la valoración del efecto de las intervenciones terapéuticas, por ejemplo, en los ensayos clínicos recientes con burosumab⁵.

Aunque en los últimos años se han publicado guías elaboradas por expertos sobre el tratamiento tradicional de los pacientes con XLH con suplementos de fosfato y derivados 1 α -hidroxilados de la vitamina D^{6,7}, el capítulo 4 ofrece una visión muy práctica y actualizada sobre la pauta de administración de estos medicamentos en la XLH y sobre la forma de monitorizar la respuesta de los enfermos a los mismos de acuerdo a consideraciones de eficacia terapéutica y de seguridad. Es también de alto interés la descripción del tratamiento con burosumab, anticuerpo monoclonal totalmente humano contra FGF23 recientemente comercializado en España, sobre el que existe aún limitada información sobre su empleo en la clínica diaria, fuera de los estrictos criterios de selección y seguimiento de los ensayos clínicos⁸. La disponibilidad de este medicamento supone un importante avance en la estrategia terapéutica de la XLH, ya que va dirigido contra el mecanismo fisiopatológico de la enfermedad. La administración de burosumab consigue la normalización de la concentración sérica de fosfato, tiene efectos positivos sobre las lesiones radiológicas y bioquímicas del raquitismo y aumenta la velocidad de crecimiento de los niños con XLH⁵. Son necesarios estudios a largo plazo que permitan valorar su efecto sobre la talla final y sobre el conjunto de manifestaciones crónicas de la XLH, así como acumular experiencia clínica acerca de las dianas y objetivos del tratamiento, su forma de evaluarlos y la optimización de los ajustes terapéuticos en el curso evolutivo de estos enfermos.

En consonancia con lograr el mejor control clínico y metabólico, una adecuada atención a los pacientes con XLH exige conocer el impacto de la enfermedad sobre la vida diaria de los enfermos y de sus familias. La XLH es una enfermedad invalidante que puede repercutir profundamente en la esfera social, en el desempeño laboral, en el bienestar psíquico y en las relaciones afectivas de las personas que la padecen. El capítulo 5 analiza la «carga» de la XLH en la vida diaria desde una amplia perspectiva. Es prioritario que los esfuerzos de los médicos y del personal sanitario responsables de la atención a estos pacientes se dirijan a aliviar las preocupaciones reales de estos, a solucionar sus dificultades y a facilitar su integración social. Esta transferencia entre actividad y dedicación de los profesionales y necesidades percibidas por los pacientes debe constituir un pilar básico de la asistencia, investigación e innovación tecnológica en la XLH.

La mejor comprensión de la base genética y molecular y la posibilidad de un nuevo abordaje terapéutico, con ventajas evidentes sobre el tratamiento convencional, han propiciado una rápida progresión en el manejo de la XLH en los últimos años. Estos avances originan, a su vez, nuevos interrogantes y dilemas que, previsiblemente, se irán respondiendo satisfactoriamente en los próximos años. Esta monografía pretende ahora ofrecer, con un estilo directo y conciso, información actualizada que será de utilidad al clínico en la atención diaria de los pacientes con XLH.

BIBLIOGRAFÍA

1. The ADHR Consortium. Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nat Genet.* 2000;26:345-8.
2. Meyer RA Jr, Meyer MH, Gray RW. Parabiosis suggests a humoral factor is involved in X-linked hypophosphatemia in mice. *J Bone Miner Res.* 1989;4:493-500.
3. The HYP Consortium. A gene (PEX) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Nat Genet.* 1995;11:130-6.
4. Thacher TD, Pettifor JM, Tebben PJ, Creo AL, Skrinar A, Mao M, et al. Rickets severity predicts clinical outcomes in children with X-linked hypophosphatemia: Utility of the radiographic Rickets Severity Score. *Bone.* 2019;122:76-81.
5. Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA, Boot AM, Högl W, Linglart A, et al. Burosumab therapy in children with X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med.* 2018;378:1987-98.
6. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KL. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res.* 2011;26:1381-8.
7. Haffner D, Emma F, Eastwood DM, Duplan MB, Bacchetta J, Schnabel D, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15:435-55.
8. Padidela R, Cheung MS, Saraff V, Dharmaraj P. Clinical guidelines for burosumab in the treatment of XLH in children and adolescents: British paediatric and adolescent bone group recommendations. *Endocr Connect.* 2020;9:1051-6.

Fernando Santos Rodríguez

*Servicio de Nefrología Pediátrica
Hospital Universitario Central de Asturias
Universidad de Oviedo
Oviedo*

Fisiopatología y patogenia

J.R. Muñoz Castañeda y M. Rodríguez Portillo

¿QUÉ ES LA HIPOFOSFATEMIA LIGADA AL CROMOSOMA X?

Las siglas XLH en inglés corresponden a *X-linked hypophosphatemia*, enfermedad denominada en castellano hipofosfatemia ligada al cromosoma X o raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X. Este desorden hereditario se debe a una mutación que afecta a la función del gen *PHEX*. La mutación de este gen se presenta con una frecuencia media de 1 de cada 20.000 y se transmite siguiendo una herencia dominante ligada al cromosoma X, aunque también existen mutaciones *de novo* que afectan a su función y permiten el desarrollo de la enfermedad.

El raquitismo encontrado en los pacientes con XLH se debe, por tanto, a una patología congénita ligada al cromosoma X que produce un aumento del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23), hormona que produce una pérdida excesiva de fósforo en la orina y una disminución de la producción de la vitamina D activa, el calcitriol. La disminución de fósforo y calcitriol causa un defecto de mineralización ósea y raquitismo.

El defecto de mineralización de los huesos disminuye el crecimiento de los mismos produciendo raquitismo y deformidades como cur-

vatura de las extremidades inferiores, *genu varo* o *genu valgo* e hiperlordosis lumbar¹.

¿QUÉ ES *PHEX*?

La XLH se produce por defectos de la función del gen *PHEX* (*Phosphate Regulating Endopeptidase Homolog, X-Linked* [*PHEX*, OMIM: #300550]), que se encuentra ligado al cromosoma X²; se expresa predominantemente en los osteoblastos y codifica una enzima que degrada de forma local proteínas conocidas como *SIBLING* (*small integrin-binding ligand, N-linked glycoproteins*). Dentro de estas proteínas se encuentran la proteína FGF23, que tiene un importante efecto fosfatúrico, y la osteopontina, que produce una inhibición de la mineralización ósea. La inactivación de *PHEX* incrementa los niveles de FGF23 (hormona fosfatúrica) y de osteopontina.

Aún no se conoce cómo el defecto en *PHEX* conduce al incremento del FGF23. Se sabe que el FGF23 no es sustrato de la endopeptidasa que codifica *PHEX*. También se conoce que la mutación de *PHEX* impide la degradación postraduccional del FGF23; de ahí sus altos niveles y la elevada fosfatúria².

Para entender el origen de la hipofosfatemia grave derivada del aumento sérico del FGF23 de los pacientes con XLH se hace necesario conocer mejor qué es el FGF23.

¿QUÉ ES EL FACTOR DE CRECIMIENTO FIBROBLÁSTICO 23 Y CÓMO SE REGULA?

La familia de factores de crecimiento fibroblástico (FGF) la conforman 22 proteínas (del FGF1 al FGF23, exceptuando el FGF15, que no existe en humanos). El FGF23 es una glicoproteína compuesta por 251 aminoácidos con un peso molecular de 32 kDa. La proteína madura conserva una porción N-terminal (20 kDa) y un fragmento COOH-terminal (c-terminal, 12 kDa) capaz de interactuar con la proteína Klotho, la cual actúa como cofactor del receptor del FGF23 (FGFR)³.

Para entender el efecto de *PHEX* sobre el FGF23 hay que señalar que de forma fisiológica la forma intacta del FGF23 (iFGF23) puede ser degradada hacia la forma c-terminal e inactiva. Para que iFGF23 no se degrade a cFGF23 necesita una glicosilación en la región comprendida entre los aminoácidos 176 y 179. La enzima UDP-galactosiltransferasa transfiere residuos de N-acetil-galactosamina a la proteína de FGF23. Esta glicosilación impide la escisión proteolítica por parte de proteasas como la *family with sequence similarity 20, member C* (FAM20C). Por tanto, a nivel sistémico, el FGF23 puede circular en la sangre de dos formas distintas: de iFGF23, conservando sus funciones biológicas, y en forma de COOH-terminal o cFGF23, que no parece desarrollar por sí sola actividad fosfatúrica.

Klotho es una proteína transmembrana expresada predominantemente en el riñón, aunque también se expresa en la glándula paratiroides, que actúa como correceptor del FGF23.

Los niveles de FGF23 aumentan de acuerdo a la ingesta de fósforo promoviendo la fosfatúria y disminuyendo la fosfatemia a través de la internalización de los receptores sodio-fósforo (Na-Pi 2) presentes en el túbulo proximal, lo cual disminuye la reabsorción renal de fósforo. El FGF23 también reduce la absorción intestinal de fósforo a través de la inhibición de la enzima 1α -hidroxilasa, que permite la síntesis de vitamina D³.

Regulación y funciones del factor de crecimiento fibroblástico 23

Son varios los factores asociados con la regulación del FGF23. La vitamina D, el calcio (Ca), la hormona paratiroidea (PTH) o el propio fósforo (P) participan activamente en su regulación.

Vitamina D

La 1,25 dihidroxi-vitamina D, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, o calcitriol, es uno de los principales reguladores del FGF23. La administración de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ incrementa la absorción intestinal de fósforo y calcio, y regula la producción de FGF23. También se sabe que la conversión, a nivel óseo, de calcidiol a calcitriol aumenta la producción de FGF23³.

Fósforo

La exposición prolongada a una dieta alta en fósforo se asocia a un incremento del FGF23. Por el momento, se desconocen los mecanismos por los cuales el hueso reconoce el exceso de fósforo y que conllevan el incremento de FGF23.

Hormona paratiroidea y calcio

Los niveles elevados de PTH favorecen la producción de FGF23 en los osteoblastos. El calcio también regula los niveles circulantes de FGF23. En animales con función renal normal, la estimulación del FGF23 por el fósforo es abolida cuando los niveles de calcio descienden por debajo de 8 mg/dl. La hipocalcemia inhibe la producción de FGF23, quizás para que con el FGF23 descendido no se inhiba la producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y se evite el empeoramiento de la hipocalcemia³.

Existen otros elementos que modifican los niveles de FGF23 como la inflamación, la ferropenia, la eritropoyetina, la adiponectina, la insulina o la aldosterona⁴.

Para entender la regulación de FGF23 y la patogenicia de la XLH es necesario también conocer previamente la regulación del fósforo y el calcio.

¿CÓMO SE REGULAN EL CALCIO Y EL FÓSFORO?

El fósforo es un elemento esencial para un gran número de funciones celulares y, a nivel fisiológico, su concentración sérica oscila en el adulto aproximadamente entre 2,5 y 4,5 mg/dl, aunque varía dependiendo de la edad (es más alto en niños que en adultos), las fluctuaciones durante el día (los valores más bajos se obtienen a mediodía), la estación del año, el pH o el tipo de dieta (una ingesta rica en carbohidratos o un aporte de soluciones glucosadas en pacientes en ayunas puede disminuir la fosfatemia al inducir la entrada de fósforo a la célula).

Se estima que el contenido total de fósforo en el organismo es de unos 700-800 g, de los cuales el 85% se encuentran en el hueso en forma de depósitos de hidroxiapatita y el resto se distribuye en tejidos blandos, bien de forma inorgánica, bien formando parte de macromoléculas como fosfolípidos, fosfoproteínas o nucleótidos. En la sangre, el fósforo puede circular de tres formas diferentes: ionizado (55%), formando complejos con sales de sodio, calcio y/o magnesio (35%) o unido a proteínas (10%)⁵.

Para los pacientes con XLH estimular la absorción de fósforo es muy importante. Esta absorción depende tanto de un transporte pasivo que aumenta tras la ingesta como de un transporte activo estimulado por la vitamina D. Este es uno de los motivos por los que los pacientes con XLH son tratados con vitamina D. Dicha absorción se produce en el intestino delgado. Las dos terceras partes del fósforo ingerido se excretan por la orina y el tercio restante se elimina en las heces. Sabemos que la presencia de altos niveles de Ca^{2+} , Mg^{2+} o Al^{3+} en el tracto gastrointestinal puede limitar la absorción de fósforo.

Si la función renal es normal, se filtra una importante cantidad de fósforo que si se eliminara produciría rápidamente una depleción de fósforo. Sin embargo, el túbulo proximal reabsorbe la mayor parte de este fósforo filtrado. El FGF23 reduce la reabsorción de fósforo e incrementa la fosfaturia.

Parte del fósforo ingerido se deposita en el hueso para permitir su mineralización junto con el calcio. En los pacientes con XLH los niveles excesivos de FGF23 hacen que la disponibilidad de fósforo para mineralizar el hueso sea menor, lo cual termina afectando a la estructura y crecimiento del hueso.

Así, en los pacientes con XLH, incluso a pesar de una dieta rica en fosfatos y de los tratamientos para incrementar los niveles y la absorción de fósforo, existe una hipofosfatemia crónica.

La hipofosfatemia puede cursar con una amplia variedad de síntomas sobre el sistema nervioso central, problemas hematológicos, debilidad muscular, fallo respiratorio, rabdomiólisis, insuficiencia cardíaca y trastornos óseos y metabólicos.

La homeostasis del fósforo está estrechamente controlada por otros elementos relacionados con la regulación del metabolismo mineral como es el caso de la PTH⁶.

¿QUÉ ES LA HORMONA PARATIROIDEA Y CÓMO SE REGULA?

La PTH es secretada por la glándula paratiroides y es responsable principalmente del control del calcio. El receptor sensor del calcio presente en las células paratiroides mide la concentración de Ca^{2+} en el espacio extracelular y, si es bajo, se estimula la síntesis y liberación de PTH.

La PTH participa en la regulación de la homeostasis mineral mediante los siguientes mecanismos:

- Disminuye la reabsorción de fósforo en los túbulos renales.
- Incrementa la reabsorción de calcio en los túbulos renales.
- Libera calcio y fósforo de los huesos.
- Estimula la producción renal de calcitriol, que estimula la absorción intestinal de calcio y fósforo.

La PTH promueve también fosfaturia disminuyendo la presencia de los cotransportadores de sodio-fósforo (Na-Pi 2a y Na-Pi 2c), promoviendo

su internalización en las células del túbulo proximal y reduciendo con ello el fósforo sérico⁶.

Los pacientes con XLH pueden tener niveles moderadamente altos de PTH. Las causas de este incremento pueden ser varias. Hay que recordar que el aumento de FGF23 causa fosfaturia e hipofosfatemia, pero también reduce la producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Las paratiroides tienen receptores de calcitriol con la misión de inhibir la proliferación de células paratiroides y reducir la generación de PTH. Por lo tanto, una reducción de calcitriol puede causar hiperparatiroidismo. La deficiencia de calcitriol o el uso de dosis demasiado bajas de vitamina D activa (calcitriol o paricalcitol) parecen estar asociados con la aparición de hiperparatiroidismo secundario.

Por otro lado, el sensor de calcio que se encuentra en la membrana de las células paratiroides es otro receptor que, cuando se activa por la elevación de calcio extracelular, frena la actividad de la célula paratiroidea. El aumento de fósforo en el plasma interfiere con la activación del sensor de calcio en las paratiroides. La administración de dosis muy altas de fósforo (tratamiento habitual de la XLH) puede estimular la proliferación de las paratiroides y la producción de PTH. Un hiperparatiroidismo terciario (autónomo), que se caracteriza por altos niveles de PTH e hipercalcemia, se desarrolla en pacientes de larga evolución que han mantenido tratamientos prolongados con altas dosis de fosfato. La autonomía de las paratiroides complica aún más la XLH al estimular la fosfaturia y agrava más aún la hipofosfatemia; además causa hipercalcemia e hipercalciuria, que puede contribuir a la generación de nefrocalcinosis y supone mayor riesgo de afectación esquelética.

Finalmente, se ha sugerido que la pérdida de función del gen *PHEX* conduce a la escisión o degradación anormal del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de PTH en la glándula paratiroidea, y ello podría ser un factor en la aparición de hiperparatiroidismo.

Algunos autores han reportado que la administración de calcimiméticos (moduladores de la actividad del receptor de calcio) reduce los niveles elevados de PTH en la XLH.

¿QUÉ ES EL CALCITRIOL Y CÓMO SE REGULA?

El sustrato para la producción de vitamina D es adquirido a través de la dieta. El calcidiol, precursor de la vitamina D, es un metabolito que tiene una vida media larga y es hidroxilado en el riñón por la 1α -hidroxilasa convirtiéndose en $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ o calcitriol. La vitamina D se degrada por acción de la 24-hidroxilasa.

Los niveles altos de FGF23 descienden la expresión de la enzima 1α -hidroxilasa disminuyendo la producción de calcitriol; además, el FGF23 incrementa la expresión de la enzima 24-hidroxilasa, que metaboliza el calcitriol. En definitiva, ambas acciones contribuyen a disminuir los niveles circulantes de vitamina D, lo cual contribuye a disminuir la absorción intestinal de fósforo y, con ello, se favorece la hipofosfatemia. Como ya se ha comentado, el calcitriol incrementa la absorción intestinal de fósforo mejorando la expresión del cotransportador Na-Pi 2b⁶. Por este motivo, los pacientes con XLH suelen ser tratados con calcitriol.

¿CÓMO INTERACCIONAN ESTOS ELEMENTOS ENTRE SÍ?

La regulación del calcio y el fósforo solo se entendía de una forma parcial hasta el descubrimiento del FGF23 (Fig. 1). Se sabe que el FGF23 aumenta la fosfaturia y reduce la producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Para entender la estrecha relación entre el calcio, el fósforo, la PTH, el calcitriol y el FGF23 es mejor suponer una situación en la que una de las variables cambia. Pensemos en una situación de hipocalcemia. Las paratiroides responden rápidamente a una disminución del calcio sérico incrementando la secreción de PTH. La PTH actúa sobre el hueso para aumentar la salida de calcio. Con la liberación de calcio del hueso también se libera fósforo. La PTH actúa también en los riñones aumentando la reabsorción tubular de calcio para que el calcio liberado por el hueso se mantenga en el espacio extracelular. Con esto, el calcio se ha normalizado; pero hay que tener en

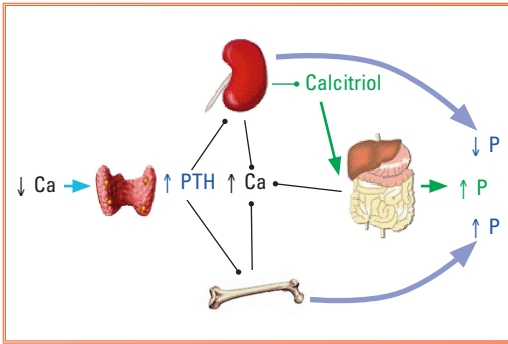


Figura 1. Metabolismo mineral sin FGF23.

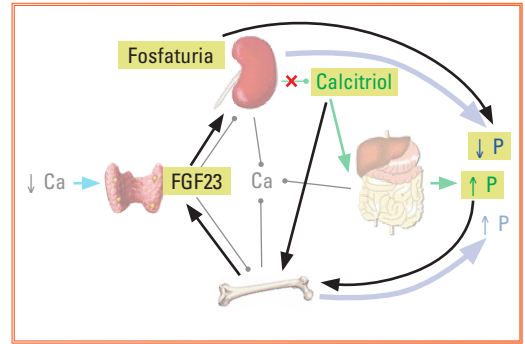


Figura 2. Metabolismo mineral con FGF23.

cuenta también que la PTH produce fosfatúria, por lo que el fósforo liberado por el hueso no se debería acumular en el espacio extracelular; sin embargo, ante una situación de deficiencia mantenida de calcio, la PTH elevada estimula la producción renal de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, que a su vez estimula la absorción intestinal de calcio. Este sistema regulador parece ser adecuado para controlar el calcio sérico; sin embargo, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ no solo aumenta la absorción intestinal de calcio, sino que también estimula la absorción de fósforo. No parece lógico que un sistema hormonal sincronizado para corregir la hipocalcemia correcta concluya con una normalización del calcio pero con un exceso de fosfato en el organismo. Cuando el calcio está corregido, el exceso de fósforo y el de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ estimulan el FGF23, que reduce la producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y estimula la fosfatúria, evitando con ello la acumulación de fosfato. Se ilustra, pues, que existe una coordinación entre la PTH, el calcitriol y el FGF23 para mantener los niveles de calcio y fósforo (Fig. 2)⁷.

Sin embargo, en algunas patologías como la XLH este estrecho equilibrio entre calcio, fósforo, PTH, calcitriol y FGF23 se ve alterado dando lugar a alteraciones del metabolismo mineral. En concreto, como se ilustra en la figura 3, en el caso de la XLH, la mutación en el gen *PHEX* determina un aumento en la producción de FGF23, que reduce la expresión de los cotransportadores de Na-Pi (Na-Pi 2a y Na-Pi 2c) en el túbulo proximal. De esta manera, el fosfato

filtrado no es reabsorbido causando un incremento de la fosfatúria, que resulta en hipofosfatemia. Por otro lado, también a nivel renal, el FGF23 inhibe la expresión de la enzima 1α -hidroxilasa, responsable de la generación de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, encargada de estimular la absorción intestinal de calcio y fósforo, contribuyendo a la hipofosfatemia. Todo esto se traduce en una muy reducida mineralización ósea que, en el hueso en proceso de crecimiento, resulta en raquitismo. No se sabe con exactitud si existe un efecto directo del FGF23 sobre el hueso, pero en algunos trabajos se sugiere que es posible que el exceso de FGF23 pueda promover defectos óseos y contribuir al desorden óseo presente en los pacientes con XLH.

¿CÓMO FUNCIONA EL HUESO?

La XLH es una enfermedad que afecta directamente al crecimiento del hueso. Para entender los cambios que acontecen en el raquitismo hipofosfatémico ligado al X es necesario conocer la fisiología del hueso. En la mayoría de los huesos en formación se generan estructuras constituidas por cartílago a partir de las cuales se produce la osificación de los huesos. El proceso de crecimiento del hueso es característico y se conoce como crecimiento por aposición. Durante este proceso, la osificación empieza a formarse desde el centro hacia los márgenes del hueso. De esta manera, la diáfisis anteriormente cartilaginosa se convierte

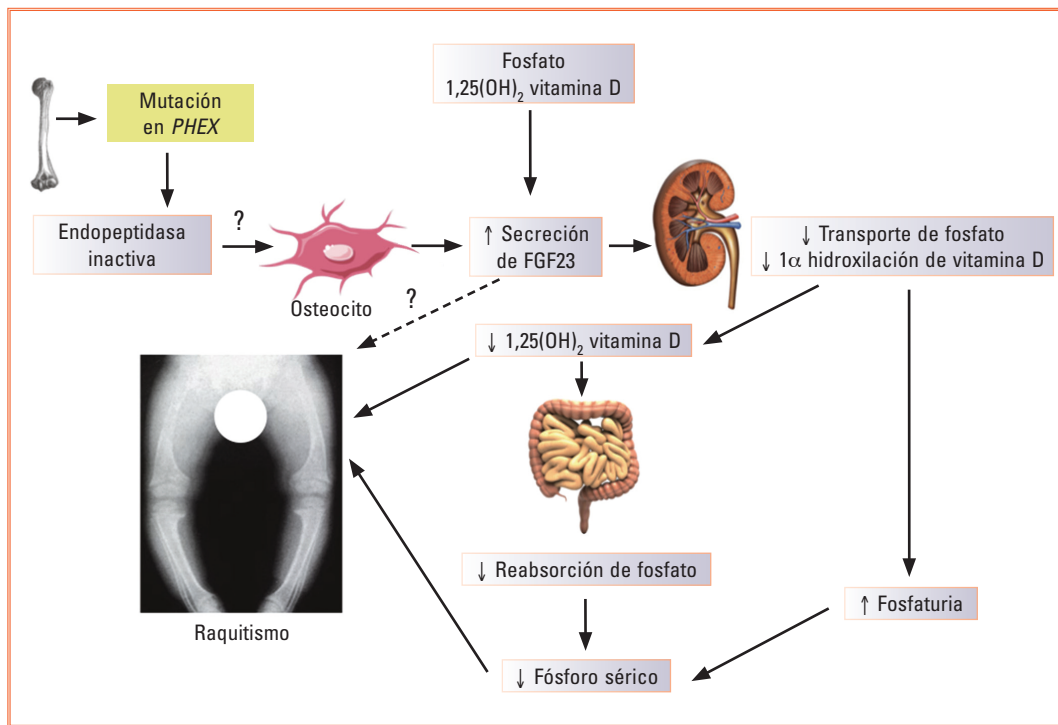


Figura 3. Fisiopatología de la XLH.

en hueso compacto para alojar posteriormente la médula ósea en la cavidad medular. En los extremos del hueso, donde se encuentran las zonas conocidas como epífisis, existe aún un área compuesta por cartílago, denominada placa epifisaria, a partir de la cual el hueso crece. Las placas epifisarias se mantienen desde el desarrollo del niño hasta la edad adulta, donde desaparecen⁸ (Fig. 4).

En el hueso existen fundamentalmente dos tipos de células: osteoblastos y osteoclastos. Los osteoblastos son células formadoras de hueso, mientras que los osteoclastos son células cuya función es la resorción ósea; el proceso de resorción seguido de formación ósea se conoce como remodelado óseo. En individuos sanos y adultos se produce una renovación anual media de entre el 5 y el 10% del hueso total.

El remodelado óseo afecta principalmente al hueso trabecular o esponjoso, que corresponde a

la parte interna del hueso. El hueso cortical envuelve al trabecular y es más rígido, resistente y menos activo⁹.

¿CÓMO AFECTA LA HIPOFOSFATEMIA LIGADA AL CROMOSOMA X AL METABOLISMO ÓSEO Y A LA PLACA DE CRECIMIENTO?

El hueso de los pacientes con XLH tiene un defecto de mineralización generalizado y osteomalacia. Se ha documentado que la XLH se asocia a un hipocrecimiento disarmónico más acusado en el segmento inferior del cuerpo¹⁰. Respecto a la pérdida de densidad mineral ósea (DMO) de los pacientes con XLH, se ha comprobado que tampoco es equitativa en toda la masa ósea. Así, se ha reportado un incremento de la DMO en la columna vertebral frente a un descenso de la DMO en el radio. Esto podría reflejar un efecto

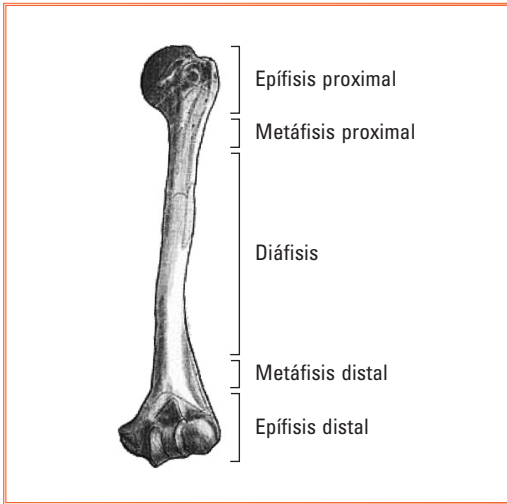


Figura 4. Partes de un hueso largo.

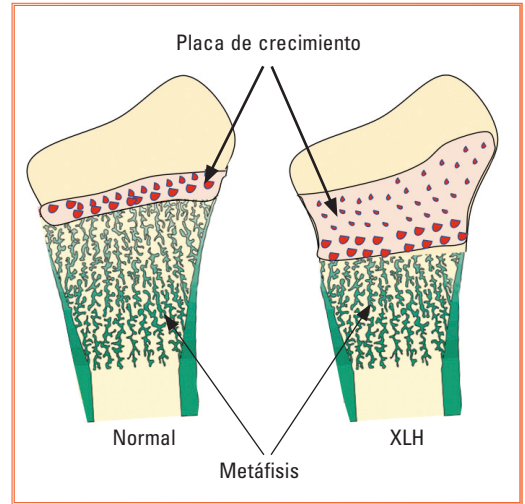


Figura 5. Placa de crecimiento normal vs. ratón *Hyp*.

diferencial de la enfermedad en el esqueleto axial frente al apendicular, o en el hueso trabecular (predominante en la columna vertebral) frente al hueso cortical (predominante en el antebrazo).

Si el defecto de mineralización no es corregido en los primeros estadios del crecimiento, cuando el niño comienza a caminar, las extremidades inferiores sufrirán deformaciones que conducirán a manifestaciones de *genu varo* o *genu valgo* e hiperlordosis lumbar. Este defecto de mineralización puede hacerse extensible al esmalte dentario dando lugar a la generación de abscesos dentales.

El modelo animal de ratones *Hyp* reproduce las características genotípicas y fenotípicas de la XLH (Fig. 5). En estos ratones se ha evidenciado que el exceso de FGF23 que conduce a hipofosfatemia y los bajos niveles de calcitriol no solo afectan a la mineralización, sino que producen alteraciones importantes en la placa de crecimiento de los huesos largos. La placa de crecimiento se encuentra en la metáfisis de los huesos largos y está compuesta por cartílago, también llamado cartílago de crecimiento. Este cartílago consta de sucesivas capas de condrocitos en proliferación y condrocitos hipertróficos.

El área de condrocitos hipertróficos cercana a la metáfisis mineraliza, lo cual conduce a la apoptosis de los condrocitos. Esta mineralización del cartílago de la placa de crecimiento es el requisito previo para una posterior invasión por los vasos sanguíneos, que permite el reemplazo del cartílago de la placa de crecimiento por tejido óseo.

En el modelo de ratones *Hyp* la proliferación de condrocitos disminuye y la zona de condrocitos hipertróficos en la placa de crecimiento es más ancha. Dado que la mineralización es menor por el descenso de fósforo, no se produce la apoptosis de los condrocitos y la unión entre cartílago y hueso se hace irregular. En pacientes con XLH este hecho se refleja a nivel radiográfico por el ensanchamiento de la placa de crecimiento y la pérdida de un borde claro entre el cartílago de crecimiento y la metáfisis ósea.

Finalmente, resulta paradójico comprobar que, de forma concomitante al déficit de mineralización que acontece tanto en el hueso como en los dientes, los pacientes con XLH tienen un incremento de la mineralización de tejidos extraóseos como las inserciones de tendones y ligamentos. Muchos pacientes adultos con XLH sufren

este tipo de entesopatías en varios puntos, que cursan frecuentemente con dolor y una considerable disminución de la calidad de vida¹¹.

¿QUÉ OTRAS POTENCIALES COMPLICACIONES PUEDEN TENER UNOS NIVELES ALTOS DE FACTOR DE CRECIMIENTO FIBROBLÁSTICO 23?

Los receptores de FGF23 se expresan en una amplia variedad de órganos. Por tanto, el exceso de FGF23 encontrado en los pacientes con XLH podría conducir a cambios en la función de estos órganos. Estos efectos han sido divididos en efectos clásicos y no clásicos, según correspondan o no con la existencia o ausencia de Klotho y del tipo de FGFR expresado por el órgano objetivo.

Efectos clásicos

Glándula paratiroides

El FGF23 inhibe la producción y secreción de PTH, pero este efecto desaparece cuando la proliferación de las células paratiroides está estimulada por el bajo calcitriol o la elevación de fósforo.

Efectos no clásicos

Corazón

El FGF23 afecta tanto directa como indirectamente al tejido cardíaco. En pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) existen altos niveles de FGF23, que se correlacionan con el desarrollo de hipertrofia del ventrículo izquierdo.

Hígado

El FGF23 promueve la síntesis hepática de proteína C reactiva e interleucina 6. Es posible que el

efecto del FGF23 sobre los hepatocitos esté mediado por la acción sobre las células de Kupffer, responsables en gran medida de la producción de citocinas inflamatorias a nivel hepático.

Sistema inmunitario

En pacientes con ERC, el incremento de FGF23 se correlaciona con un mayor porcentaje de infecciones. El FGF23 reduce la capacidad de respuesta de los neutrófilos mediante la inactivación de citocinas y de $\beta 2$ -integrinas responsables de la activación, la adhesión y la migración transendotelial de los neutrófilos. Además, el FGF23 reduce la expresión del marcador CD11b, disminuye la capacidad de quimiotaxis propia de los neutrófilos y regula la adhesión leucocitaria. También se pueden ver afectados las células *natural killer*, los macrófagos, los granulocitos y las células de la médula ósea⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Beck-Nielsen SS, Mughal Z, Haffner D, Nilsson O, Levchenko E, Ariceta G, et al. FGF23 and its role in X-linked hypophosphatemia-related morbidity. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):58.
2. Quarles LD. FGF23, PHEX, and MEPE regulation of phosphate homeostasis and skeletal mineralization. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003;285:E1-E9.
3. Mace ML, Olgaard K, Lewin E. New Aspects of the Kidney in the Regulation of Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) and Mineral Homeostasis. *Int J Mol Sci.* 2020;21:8810.
4. Rodelo-Haad C, Santamaria R, Muñoz-Castañeda JR, Pendón-Ruiz de Mier MV, Martín-Malo A, Rodríguez M. FGF23, Biomarker or Target? *Toxins (Basel).* 2019;11(3):175.
5. Fuente R, Gil-Peña H, Claramunt-Taberner D, Hernández O, Fernández-Iglesias A, Alonso-Durán L, et al. X-linked hypophosphatemia and growth. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18:107-15.
6. Jacquillet G, Unwin J. Physiological regulation of phosphate by vitamin D, parathyroid hormone (PTH) and phosphate (Pi). *Pflugers Arch.* 2019;471:83-98.
7. Rodríguez M, López I, Muñoz J, Aguilera-Tejero E, Almaden Y. FGF23 and mineral metabolism, implications in CKD-MBD. *Nephrologia.* 2012;32(3):275-8.
8. Robinson ME. Mineralized tissues in hypophosphatemic rickets. *Pediatric Nephrology.* 2020;35:1843-54.
9. Salhotra A, Shah HN, Levi B, Longaker MT. Mechanisms of bone development and repair. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020;21(11):696-711.
10. Cheung M, Roschger P, Klaushofer K, Veilleux LN, Roughley P, Glorieux FH, et al. Cortical and Trabecular Bone Density in X-Linked Hypophosphatemic Rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(5):E954-E961.
11. Santos F, Fuente R, Mejía N, Mantecon L, Gil-Peña H, Ordoñez FA. Hypophosphatemia and growth. *Pediatr Nephrol.* 2013;28:595-603.

Base genética y asesoramiento genético

F. Santos Simarro

¿CUÁL ES LA CAUSA DE LA HIPOFOSFATEMIA LIGADA AL X?

La hipofosfatemia ligada al cromosoma X (XLH; MIM 307800) está causada por mutaciones en el gen *PHEX*, localizado en el cromosoma X, región Xp22.2-Xp22.1. Los estudios iniciales mapearon el gen en la región Xp22¹⁻³, y en 1995 Francis, et al., mediante estrategias de clonación posicional, identificaron por primera vez tanto deleciones como mutaciones puntuales en el gen *PHEX* en cuatro familias diferentes⁴. *PHEX* está compuesto por 22 exones, 2.250 pares de bases. La proteína codificada por este gen, de 749 aminoácidos, es una endopeptidasa transmembrana que pertenece a la familia de las endopeptidasas de membrana integral dependientes del zinc de tipo II. Se cree que la proteína está involucrada en la mineralización del hueso y la dentina y en la reabsorción del fosfato renal a través de la regulación del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23) provocando, por mecanismos no bien conocidos, un aumento de su actividad.

¿CUÁL ES EL PATRÓN DE HERENCIA DE LA HIPOFOSFATEMIA LIGADA AL CROMOSOMA X?

La XLH se transmite de acuerdo a un patrón de herencia ligado al cromosoma X dominante. De acuerdo a este patrón de herencia, un varón

afectado con una variante en hemicigosis en *PHEX* transmite la variante patogénica a todas sus hijas y a ninguno de sus hijos, mientras que una mujer afectada con una variante en heterocigosis en *PHEX* transmite la variante patogénica al 50% de su descendencia, y pueden estar afectados tanto varones como mujeres (Fig. 1).

¿CUÁL ES LA PENETRANCIA Y LA EXPRESIVIDAD DE LA HIPOFOSFATEMIA LIGADA AL CROMOSOMA X?

La penetrancia, es decir, la probabilidad de que un afectado manifieste la enfermedad, es del 100%, tanto en varones como en mujeres⁵. Sin embargo, existe una gran variabilidad en la gravedad de las manifestaciones incluso entre miembros de una misma familia (expresividad variable).

¿INFLUYE LA INACTIVACIÓN DEL CROMOSOMA X EN LA VARIABILIDAD FENOTÍPICA DE LA HIPOFOSFATEMIA LIGADA AL CROMOSOMA X EN LAS MUJERES?

La inactivación del cromosoma X es el mecanismo por el cual, en las mujeres, un cromosoma X (de origen materno o paterno) se inactiva aleatoriamente en diferentes tejidos. Esta inactivación

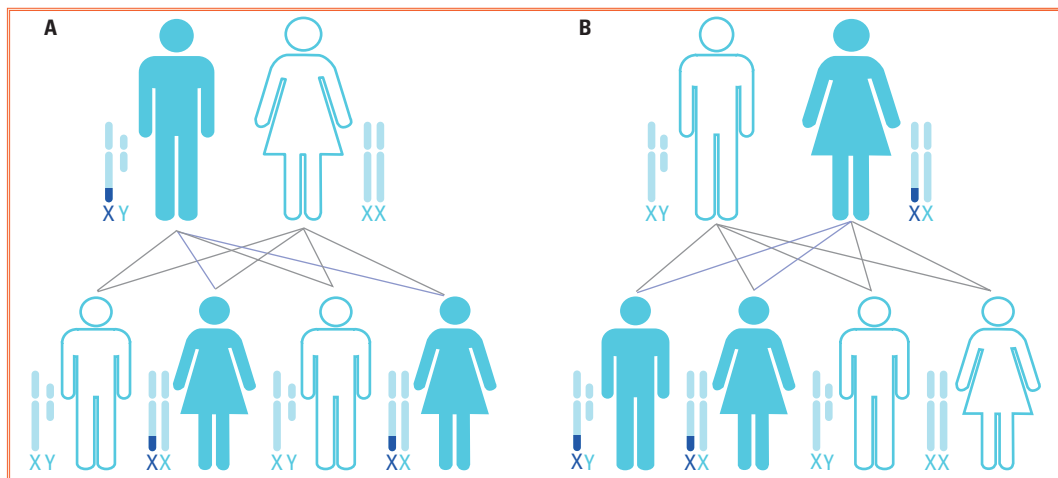


Figura 1. Árboles genealógicos familiares que ilustran el patrón de herencia dominante ligado al cromosoma X de la XLH, con un 50% de posibilidad de transmisión a la descendencia. Imagen que muestra a un varón afectado, que transmitirá la XLH a todas sus hijas y a ninguno de sus hijos (A), e imagen que muestra a una mujer afectada, que transmitirá la XLH a la mitad de sus hijos, independientemente del sexo (B).

es permanente a lo largo de la vida, se mantiene en las células hijas y permite compensar el efecto tóxico de la dosis doble de los genes del cromosoma X⁶.

En 1996 Orstavik, et al.⁷ compararon el patrón de inactivación del cromosoma X en 12 mujeres con XLH frente a 30 controles sanas, sin encontrar diferencias en el mismo. Pese a que la inactivación de las células de la sangre no tiene por qué reflejar el patrón de inactivación del cromosoma X en las células renales, concluyeron que probablemente las diferencias en las manifestaciones no se debían a una diferencia en el patrón de inactivación. Owen, et al. en 2009⁸ describieron una familia con diagnóstico de XLH en la que un varón afectado tuvo dos gemelas monocigóticas, una afectada y otra sana. Justificaron la diferencia en la expresión clínica y bioquímica por el patrón de inactivación del cromosoma X; sin embargo, en esta familia no se pudo identificar una mutación en *PHEX*, por lo que otros mecanismos genéticos o no genéticos podrían explicar la diferencia en las manifestaciones entre ambas hermanas. Con las evidencias actuales, las diferencias en el patrón de inactivación del cromosoma X no parecen ser la causa de la variabilidad

fenotípica observada en diferentes miembros de una misma familia con XLH.

¿QUÉ TIPO DE VARIANTES EN *PHEX* DAN LUGAR A LA HIPOFOSFATEMIA LIGADA AL CROMOSOMA X?

Se han descrito hasta el momento más de 500 mutaciones inactivantes en el gen *PHEX* (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=PHEX>). La mayoría de ellas, el 60-80%, son variantes puntuales (*single nucleotide variants* [SNV]). Se han descrito SNV de truncamiento (tipo sin sentido [*nonsense*] o de desplazamiento del marco de lectura [*frameshift*]); también se han descrito variantes que afectan al correcto procesamiento de la proteína (*splicing*) y variantes de cambio de aminoácido (*missense*). Estas variantes se han descrito a lo largo de todo el gen, y la mayoría de ellas son privadas, es decir, específicas de cada familia. Además de SNV, en un 20-40% de los casos se han descrito pequeñas deleciones o duplicaciones que afectan al gen completo o solamente a algunos exones del mismo (*copy number variants* [CNV])⁹⁻¹¹. La probabilidad de identificar

la mutación causal varía entre las series publicadas, pero se estima en cerca del 90% en los casos familiares y en alrededor del 75% en los casos esporádicos.

¿QUÉ TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS SON LAS MÁS ÚTILES PARA EL DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE LA HIPOFOSFATEMIA LIGADA AL CROMOSOMA X?

Teniendo en cuenta la alta frecuencia tanto de variantes puntuales como de pequeñas deleciones/duplicaciones, el estudio molecular ha de contemplar técnicas de secuenciación y técnicas que permitan evaluar la dosis génica¹².

En relación con las técnicas de secuenciación, existen dos abordajes posibles:

- Secuenciación Sanger o tradicional: permite detectar mutaciones puntuales (SNV) y deleciones o inserciones de unos pares de bases en un gen de interés o un fragmento del mismo; es decir, son estudios dirigidos, en el caso de una sospecha de XLH, al gen *PHEX*. La secuenciación Sanger no permite identificar grandes deleciones o duplicaciones, y actualmente está siendo sustituida por la secuenciación masiva. Su uso está aún extendido para el estudio de otros miembros familiares cuando la mutación ya ha sido identificada en el caso índice.
- Secuenciación masiva o *next generation sequencing* (NGS) (Fig. 2): al contrario que la secuenciación Sanger, permite secuenciar, de forma paralela, millones de fragmentos de ADN, lo que posibilita el análisis tanto de genes únicos como de múltiples genes simultáneamente. Se pueden realizar diferentes abordajes: estudios dirigidos a un conjunto de genes mediante paneles personalizados (de genes asociados al raquitismo, por ejemplo), estudios del exoma completo (*Whole Exome Sequencing* [WES]), que permiten secuenciar la región codificante de todos los genes, lo cual supone el 2-3% de la información genética, donde se estima que se localizan alrededor del 85% de las mutaciones que

causan enfermedad, o la secuenciación del genoma completo (*Whole Genome Sequencing* [WGS]), que actualmente, por su coste y complejidad de interpretación de la variación genómica del ADN no codificante, es aún de uso casi exclusivo en investigación.

Las técnicas que permiten evaluar las dosis génicas son:

- *Multiple Ligation-dependant Probe Amplification* (MLPA) (Fig. 3): método cuantitativo muy fiable que se basa en la hibridación de sondas específicas a una región de interés del ADN y su posterior ligación y amplificación, permitiendo detectar pequeñas deleciones/duplicaciones de un tamaño de uno o varios exones hasta del gen completo. Al igual que la secuenciación Sanger, es un estudio dirigido a una región genómica de interés. Para más información sobre la técnica, puede visitarse la web MRC-Holland: www.mlpa.com/.
- *Microarrays*: permiten detectar pérdidas y/o ganancias de material genético. Existen diversos tipos de *microarrays*, pero los más extendidos en el diagnóstico clínico son los *arrays* de hibridación genómica comparada (*array-CGH*). En general, no son útiles para la detección de pequeñas deleciones/duplicaciones intragénicas; en estos casos es más útil recurrir al MLPA.

¿EXISTE UNA CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO?

A pesar de que diferentes estudios han intentado evaluar una posible relación entre el tipo y/o la localización de la variante con las manifestaciones clínicas, no existe una correlación genotipo-fenotipo clara¹³.

¿CUÁLES SON LAS INDICACIONES PARA REALIZAR UN ESTUDIO GENÉTICO?

- Confirmar el diagnóstico, sobre todo en aquellos casos con manifestaciones clínicas, radiológicas o bioquímicas no concluyentes.

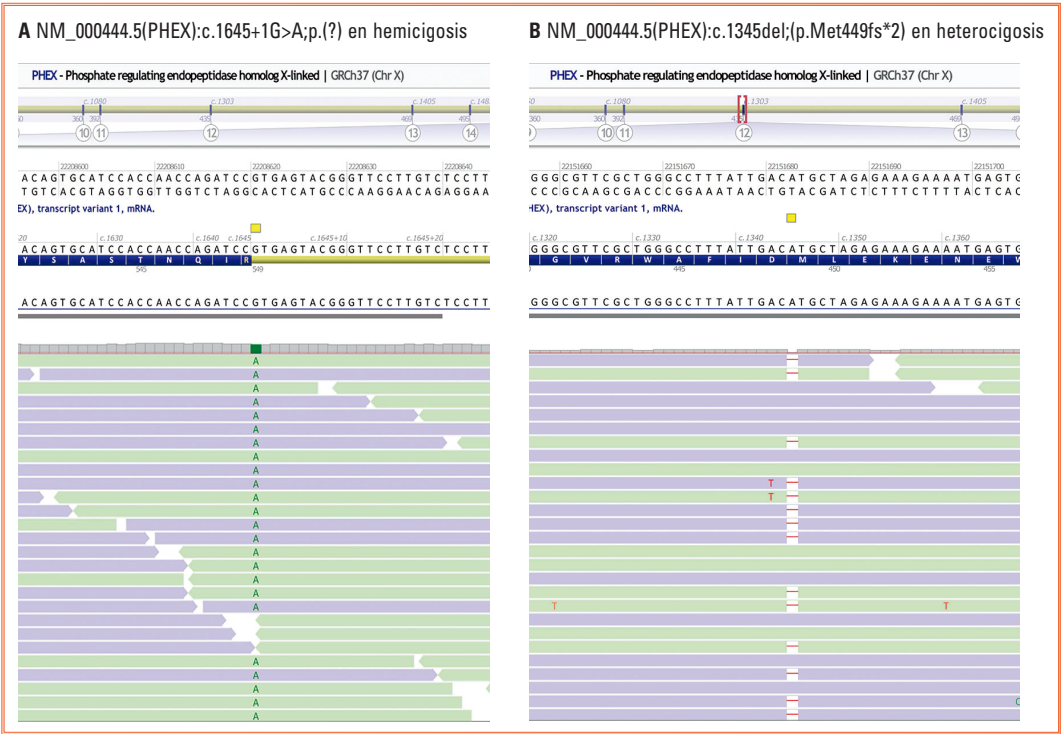


Figura 2. Ejemplo de estudios de secuenciación masiva del gen *PHEX*. Visor genómico (IGV) (A) que muestra una variante puntual de splicing en hemicigosis en un varón con XLH. IGV (B) que muestra una variante puntual de pérdida de un solo aminoácido generando una variante frameshift en heterocigosis en una mujer con XLH (cortesía de K. Heath).

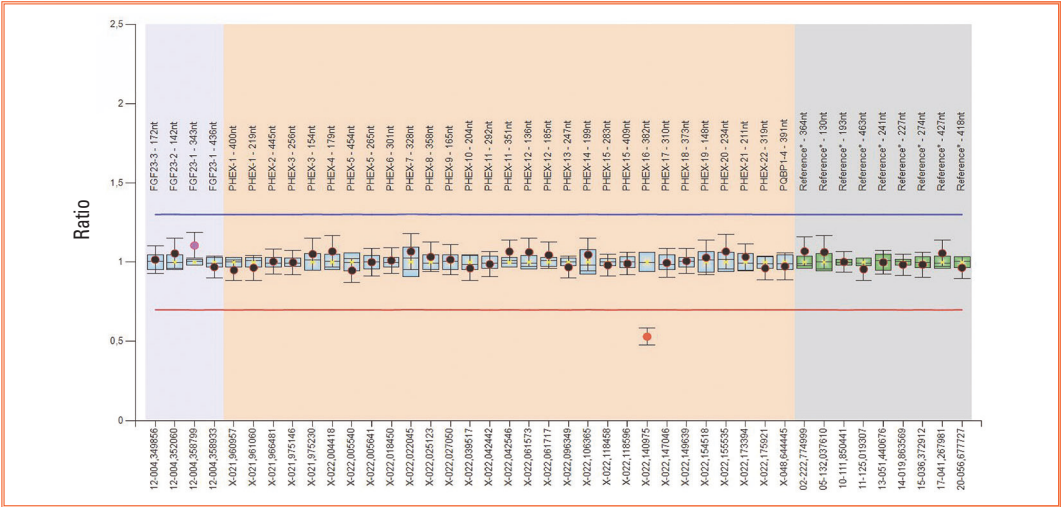


Figura 3. Ejemplo de un MLPA de un paciente con XLH causado por una delección en heterocigosis de una única sonda correspondiente al exón 16 del gen *PHEX* (cortesía de K. Heath).

- Ofrecer asesoramiento genético tanto al paciente como a su familia.
- Identificar a otros miembros de la familia que puedan estar afectados.
- Ofrecer un diagnóstico prenatal/preimplantacional a aquellas parejas en edad reproductiva.

¿ES POSIBLE REALIZAR UN DIAGNÓSTICO GENÉTICO PRENATAL?

Es posible, siempre y cuando se conozca de antemano el defecto molecular en la familia. Existen dos alternativas: por una parte, la biopsia corial, que se realiza entre las semanas 11 y 13 de gestación y consiste en la extracción de una muestra de trofoblasto por vía transcervical o transabdominal; por otra, la amniocentesis, que se realiza habitualmente entre las semanas 15 y 17 de gestación y en la que se extrae una muestra del líquido amniótico que rodea al feto con una aguja bajo control ecográfico. En ambos casos, es posible obtener ADN del material extraído para realizar el diagnóstico molecular de una variante ya conocida en *PHEX*. El riesgo de aborto de ambas pruebas se estima en un 0,5-1% y solo permiten conocer si el feto ha heredado o no la alteración genética, pero no sirven para predecir gravedad de las manifestaciones ni por supuesto para realizar una manipulación de la información genética.

¿ES POSIBLE REALIZAR UN DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL?

Para la realización del diagnóstico genético preimplantacional (PGD) también es imprescindible conocer de antemano la mutación responsable de la XLH en la familia. Es una técnica que permite la selección de embriones libres de una anomalía cromosómica o de una alteración genética determinada, previamente identificada en la familia, obtenidos mediante un procedimiento de reproducción asistida (fecundación *in vitro* [FIV] / inyección intracitoplasmática [ICSI]). En las primeras fases del embarazo (estadio de ocho células

en el ser humano) es posible extraer una o dos células sin generar daño en el embrión para realizar el diagnóstico genético y posteriormente proceder a implantar en la madre los embriones libres de la alteración genética. La tasa de éxito del procedimiento completo se estima en un 15-20%. Esta es una prestación que oferta el sistema público de salud cumpliendo determinados requisitos. Por ejemplo, en la Comunidad de Madrid, se ofrece actualmente a parejas con una edad menor de 40 años la mujer y 55 el varón, sin hijos sanos previos, y hasta un máximo de tres intentos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Read AP, Thakker RV, Davies KE, Mountford RC, Brenton DP, Davies M, et al. Mapping of human X-linked hypophosphataemic rickets by multilocus linkage analysis. *Hum Genet.* 1986;73:267-70.
2. Thakker RV, Davies KE, Read AP, Tippet P, Wooding C, Flint T, et al. Linkage analysis of two cloned DNA sequences, DXS197 and DXS207, in hypophosphatemic rickets families. *Genomics.* 1990;8:189-93.
3. Thakker RV, Read AP, Davies KE, Whyte MP, Weksberg R, Glorieux F, et al. Bridging markers defining the map position of X linked hypophosphataemic rickets. *J Med Genet.* 1987;24:756-60.
4. Francis F, Hennig S, Korn B, Reinhardt R, de Jong P, Poustka A, et al. A gene (PEX) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Nat Genet.* 1995;11:130-6.
5. Sabbagh Y, Tenenhouse HS, Econs MJ, Auricchio A. Mendelian hypophosphatemias. The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease (OMMBID). Vol. 197. Nueva York: McGraw-Hill; 2014.
6. Lyon MF. Gene Action in the X-chromosome of the Mouse (*Mus musculus* L.). *Nature.* 1961;190:372-3.
7. Orstavik KH, Orstavik RE, Halse J, Knudtson J. X chromosome inactivation pattern in female carriers of X linked hypophosphataemic rickets. *J Med Genet.* 1996;33:700-3.
8. Owen CJ, Habeb A, Pearce SHS, Wright M, Ichikawa S, Sorenson AH, et al. Discordance for X-linked hypophosphataemic rickets in identical twin girls. *Horm Res.* 2009;71:237-44.
9. Morey M, Castro-Feijóo L, Barreiro J, Cabanas P, Pombo M, Gil M, et al. Genetic diagnosis of X-linked dominant Hypophosphatemic Rickets in a cohort study: tubular reabsorption of phosphate and 1,25(OH)₂D serum levels are associated with PHEX mutation type. *BMC Med Genet.* 2011;12:116.
10. Ruppe MD, Brosnan PG, Au KS, Tran PX, Dominguez BW, Northrup H. Mutational analysis of PHEX, FGF23 and DMP1 in a cohort of patients with hypophosphatemic rickets. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;74:312-8.
11. Gaucher C, Walrant-Debray O, Nguyen TM, Esterle L, Garabédian M, Jehan F. PHEX analysis in 118 pedigrees reveals new genetic clues in hypophosphatemic rickets. *Hum Genet.* 2009;125:401-11.
12. Santos-Simarro F, Vallespín-García E, Palomares-Bralo M. Nuevas metodologías en el estudio de enfermedades genéticas y sus indicaciones. *Pediatría Integral.* 2019;XXIII:241-8.
13. Haffner D, Emma F, Eastwood DM, Duplan MB, Bacchetta J, Schnabel D, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15:435-55.

Valoración radiológica

M. Parrón Pajares

¿QUÉ ES EL RAQUITISMO Y CUÁLES SON SUS SIGNOS RADIOLÓGICOS?

El crecimiento lineal del hueso ocurre en las fisis por osificación endondral. Los condrocitos se organizan en columnas, rodeadas por matriz, y sufren una progresiva diferenciación en capas: germinal, proliferativa, hipertrófica y de calcificación provisional, donde ocurre la mineralización¹.

En el raquitismo se produce una alteración en la mineralización del hueso en crecimiento y en la maduración y apoptosis del cartílago, que conlleva un ensanchamiento y fragmentación de la fisis, que puede verse en la histología y en las radiografías². El signo radiológico más precoz es la pérdida de la zona de calcificación provisional, que es una fina línea esclerosa en la metáfisis. La metáfisis aparece borrada, desflecada e irregular, con un aumento del espacio entre metáfisis y epífisis. En fases más avanzadas la metáfisis se hace cóncava y se expande transversalmente, con morfología «en copa» (Fig. 1)^{3,4}. Estos hallazgos son más evidentes en las fisis con mayor crecimiento: radio, cúbito y fémur distales, tibia proximal y distal, húmero proximal y uniones costocondrales⁵.

Además, en el raquitismo se produce un retraso en la aparición de los centros de osificación secundarios. Aunque también existe osteopenia, la disminución de la mineralización ósea es un hallazgo difícil de valorar en radiografía, ya que

depende de la técnica y tiene una alta variabilidad interobservador^{4,6}. Otros signos son fracturas en tallo verde, incurvaciones de huesos largos, reacciones periósticas, craneotabes (por huesos blandos y deformables), retraso en el cierre de las fontanelas y «rosario costal» por el ensanchamiento de las uniones costocondrales.

¿EN QUÉ SE DIFERENCIAN EL RAQUITISMO NUTRICIONAL Y LA HIPOFOSFATEMIA LIGADA AL CROMOSOMA X?

Los hallazgos del raquitismo sobre la placa de crecimiento son similares en la hipofosfatemia ligada al cromosoma X (XLH) y en el raquitismo nutricional, aunque en la XLH las manifestaciones radiográficas son algo menos marcadas que en el raquitismo nutricional. Sin embargo, dichas alteraciones se corrigen con más lentitud con el tratamiento convencional y persiste cierto grado de alteración en la fisis a pesar del mismo⁵. A diferencia del raquitismo nutricional, en la XLH el hueso cortical con frecuencia está engrosado y no se aprecian signos de reabsorción ósea. Además, existen otros hallazgos «extrafisarios», como se verá en el resto del texto. Es importante destacar que la repercusión clínica de la XLH es superior, ya que los efectos de la enfermedad persisten toda la vida y producen un deterioro musculoesquelético crónico⁷.

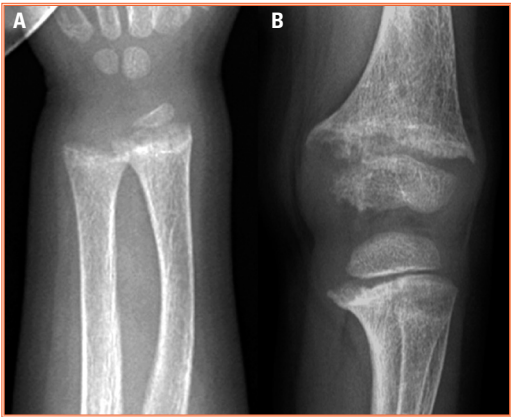


Figura 1. Hipofosfatemia ligada al cromosoma X. En la radiografía de la muñeca izquierda (A) las metáfisis distales del cúbito y del radio muestran una pérdida de la zona de calcificación provisional y son irregulares, anchas y parcialmente cóncavas. Según la escala RSS, esto equivale a 1,5 puntos para el cúbito y 1,5 puntos para el radio, lo que hace un total de 3 puntos para la muñeca. La radiografía de la rodilla izquierda (B) muestra la metáfisis de ambos cóndilos femorales fragmentada, irregular, con el margen metafisario no visible, pero la epífisis no está demasiado separada de la metáfisis, por lo que equivale a 2 puntos. La tibia muestra hallazgos similares solo en la meseta tibial medial, lo que equivale a 1 punto. El total de la rodilla son 3 puntos. La puntuación RSS total de este paciente es de 6 puntos.

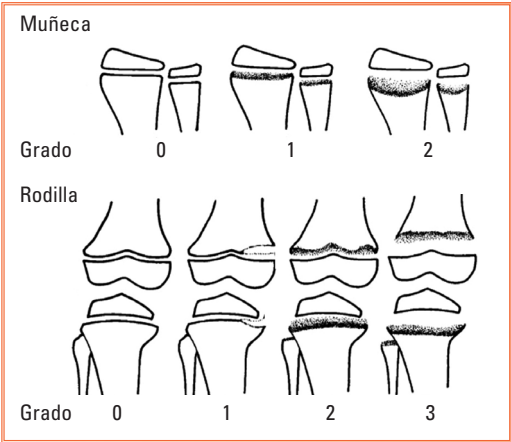


Figura 2. Esquema que muestra los grados de los cambios radiográficos del raquitismo según la escala de puntuación de gravedad del raquitismo o RSS (adaptado de Thacher, et al.³).

Tabla 1. Escala RSS modificada de muñeca y rodilla

| Muñeca | |
|---|--|
| Grados para el cúbito y el radio por separado | |
| 0 | Placa de crecimiento normal sin signos de raquitismo |
| 0,5 | Radiotransparencia del margen metafisario sin desflecamiento ni irregularidad |
| 1 | Placa de crecimiento ensanchada, irregularidad del margen metafisario, sin deformación cóncava |
| 1,5 | Concavidad metafisaria parcial o desflecamiento incompleto del margen metafisario |
| 2 | Concavidad metafisaria con márgenes desflecados |
| Total muñeca (entre 0 y 4 puntos) = grado del radio (entre 0 y 2 puntos) + grado del cúbito (entre 0 y 2 puntos) | |
| Rodilla | |
| Grados para el fémur y la tibia por separado | |
| 0 | Placa de crecimiento normal sin signos de raquitismo |
| 1 | Radiotransparencia parcial, margen liso de la metáfisis visible |
| 2 | Radiotransparencia parcial, margen liso de la metáfisis NO visible |
| 3 | Radiotransparencia completa. La epífisis aparece ampliamente separada de la metáfisis |
| Multiplicador de fémur y tibia | |
| × 0,5 | si está afectado solo un cóndilo o una meseta |
| × 1 | si están afectados los dos cóndilos o las dos mesetas |
| Total rodilla (entre 0 y 6) = (grado fémur [entre 0 y 3] × multiplicador) + (grado tibia [entre 0 y 3] × multiplicador) | |
| Puntuación total (entre 0 y 10) | |
| = grado muñeca (entre 0 y 4) + grado rodilla (entre 0 y 6) | |

Adaptado de Thacher, et al.⁵

¿CÓMO SE PUEDE VALORAR EL RAQUITISMO?

La escala más utilizada es la puntuación de gravedad del raquitismo o *Rickets Severity Score* (RSS) de Thatcher, inicialmente descrita para el raquitismo nutricional pero que ha sido utilizada en la XLH, dadas las similitudes radiográficas. Es un método reproducible, con una elevada fiabilidad interobservador e intraobservador, que permite su uso en la investigación y en la práctica clínica^{3,5,8,9}.

En la RSS se utilizan radiografías anteroposteriores de ambas rodillas y posteroanteriores de ambas muñecas, y se valoran por separado el cúbito, el radio, el fémur y la tibia. Se puntúa la peor de las dos rodillas y la peor de las dos muñecas. La puntuación oscila entre 0 y 10; el 10 indica la mayor gravedad y el 0, la ausencia de alteraciones. La técnica radiográfica debe ser cuidadosa, ya que puede condicionar los hallazgos (por ejemplo, si el plano de la fisis no es perpendicular al plano de la radiografía, los márgenes metafisarios del radio y del cúbito pueden aparecer cóncavos). Con frecuencia se detectan alteraciones en un solo cóndilo femoral o una sola meseta tibial, que típicamente afectan al lado de carga (zona medial en *genu varum* y zona lateral en *genu valgum*). Por eso, en las rodillas se aplica un factor multiplicador según exista afectación de un solo cóndilo o meseta tibial ($\times 0,5$) o de ambos cóndilos o mesetas tibiales ($\times 1$)³. En la XLH se ha propuesto una modificación en la RSS original para permitir el uso de incrementos de 0,5 grados en la muñeca en vez de incrementos de 1 grado (Figs. 1 y 2; Tabla 1)⁵.

Los valores de la RSS en la XLH en niños suelen oscilar entre 0 y 5, más limitados que en el raquitismo nutricional, donde la RSS puede oscilar entre 0 y 10^{5,8}.

Las limitaciones de este método son que está desarrollado en niños con fisis abiertas, pero es menos útil cuando las fisis están próximas a cerrarse y no puede aplicarse una vez cerradas. También puede existir cierto grado de

subjetividad al categorizar radiografías límite o en la asignación de grados contiguos. La RSS no evalúa otros hallazgos como fracturas o deformidad de los miembros, que pueden tener una importante clínica repercusión y condicionar el tratamiento³.

¿SE PUEDE EVALUAR LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO POR IMAGEN?

Uno de los objetivos del tratamiento es conseguir la desaparición del raquitismo, con la normalización de la fosfatasa alcalina y de los signos radiográficos. El signo radiológico más precoz de curación es la visualización de la zona de calcificación provisional en la metafisis⁷.

La respuesta radiográfica al tratamiento puede evaluarse con los cambios en el grado de la RSS, que ha demostrado una buena correlación con los valores de fosfatasa alcalina^{3,5}.

Existe otro método, denominado impresión radiográfica global del cambio o *Radiographic Global Impression of Change* (RGI-C), para evaluar la evolución en las radiografías de las rodillas y muñecas. Inicialmente se describió en la hipofosfatasa, pero también ha sido empleada en la XLH^{5,10}. Es un método cualitativo y puede ser complementario a la RSS. Utiliza una escala de siete puntos:

- Las puntuaciones negativas de -3, -2 y -1 indican un empeoramiento grave, moderado y mínimo, respectivamente.
- Una puntuación de 0 indica la ausencia de cambios.
- Las puntuaciones positivas de +1, +2 y +3 indican una mejoría mínima, sustancial y completa/casi completa, respectivamente.

Las radiografías de seguimiento se deben adaptar a cada paciente. En general, puede ser útil realizar las radiografías de rodillas y muñecas en el momento del diagnóstico, al año de iniciar el tratamiento y después cada dos años. Estas radiografías permiten, además, valorar la edad ósea en los casos en los se asocie retraso del crecimiento⁷.

ADEMÁS DE LA RADIOGRAFÍA, ¿QUÉ OTRAS PRUEBAS DE IMAGEN PUEDEN VALORAR EL RAQUITISMO?

En la actualidad la radiografía sigue siendo la exploración radiológica de referencia para el diagnóstico y la valoración de la gravedad del raquitismo.

Algunos estudios han utilizado la resonancia magnética (RM) para la evaluación del raquitismo. En la RM la fisis normal es una fina lámina de cartílago de aproximadamente 1,5 mm de grosor, hiperintensa en T2. Está separada de la esponjosa vascular primaria de la metáfisis, también hiperintensa, por una fina línea hipointensa, que es la zona de calcificación provisional. En el raquitismo se identifica un ensanchamiento de la fisis, de al menos el 50% (mayor de 1,5 mm), con la zona de calcificación provisional discontinua o irregular. Estos hallazgos se correlacionan con niveles altos de fosfatasa alcalina, por lo que se plantea su utilidad como marcadores de la actividad. También podría utilizarse la RM para la valoración de la mineralización como respuesta al tratamiento^{1,11}. Aunque es un método prometedor, su utilidad aún no está validada por estudios comparativos y con un número significativo de pacientes. Su principal ventaja es que no utiliza radiación ionizante y el principal inconveniente, que necesita la colaboración del paciente, por lo que requiere sedación en niños no colaboradores. Además, es una prueba más cara y menos disponible que la radiografía.

La densitometría ósea es una exploración poco útil en estos pacientes, ya que no permite el diagnóstico ni de raquitismo ni de osteomalacia. Incluso en pacientes pediátricos puede demostrar un aumento de la densidad mineral ósea como mecanismo compensatorio ante un hueso «más blando»⁷.

¿QUÉ COMPLICACIONES DEL RAQUITISMO PUEDEN APARECER EN LAS PRUEBAS DE IMAGEN?

Las deformidades de los miembros inferiores son una de las principales complicaciones

del raquitismo asociado a la XLH. Con frecuencia el primer motivo de consulta es la incurvación de los miembros inferiores en un niño que comienza la deambulación. Las deformidades más frecuentes son las angulares en el plano coronal, que suelen aparecer sobre los dos años de edad, generalmente *genu varum* y *coxa vara*, aunque también puede aparecer *genu valgum* o deformidad «en manga de viento» (combinación de *genu varum* en una rodilla y *genu valgum* en la otra). Con frecuencia se asocia un componente torsional (anteversión o retroversión), que suele aparecer algo más tarde, sobre los 4-5 años^{7,12}. La progresiva incurvación de las piernas y la rotación anteromedial de la tibia conllevan una mayor sobrecarga mecánica sobre el compartimento medial de la rodilla, que es el más frecuentemente afectado¹.

Aunque los tratamientos médicos pueden mejorar estas deformidades, un porcentaje importante de pacientes requiere cirugía. Las osteotomías más agresivas generalmente se retrasan hasta la finalización del crecimiento y permiten la corrección de las deformidades en los tres planos del espacio. No obstante, en casos de deformidades angulares graves durante la infancia se pueden realizar cirugías más conservadoras, como la hemiepifisiodesis, que induce un crecimiento diferencial correctivo en la placa de crecimiento^{7,13}. La telerradiografía de los miembros inferiores en bipedestación es la prueba de elección para valorar estas deformidades, especialmente cuando se considera el tratamiento quirúrgico (Fig. 3).

También pueden producirse fracturas, aunque son menos frecuentes en el raquitismo asociado a la XLH que en el nutricional grave⁶.

¿QUÉ OTROS HALLAZGOS SE PUEDEN ENCONTRAR EN LA HIPOFOSFATEMIA LIGADA AL CROMOSOMA X EN LA INFANCIA?

Algunos niños con XLH desarrollan deformidades craneales, la más frecuente de las cuales es la dolicocefalia con prominencia frontal por el cierre precoz de la sutura sagital. Más raramente

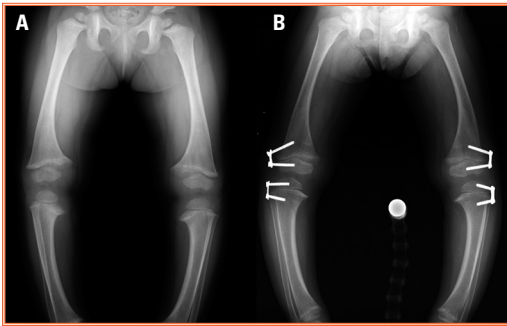


Figura 3. Telerradiografía de los miembros inferiores en un paciente con XLH (A) que muestra una afectación metafisaria de raquitismo principalmente a los compartimentos mediales de las rodillas, con una deformidad en varo. A pesar del tratamiento farmacológico, la deformidad persistió y se realizó una hemiepifisiodesis externa (B) para la corrección del genu varum.

se asocia a sinostosis de otras suturas. También se describen pacientes con cierre precoz de suturas pero sin deformidad craneal asociada. Algunos pacientes desarrollan una malformación de Chiari I, con el consiguiente riesgo de compromiso neurológico^{14,15}. Aunque la craneosinostosis se puede diagnosticar con la radiografía, la prueba más sensible para la detección y la planificación quirúrgica es la tomografía computarizada craneal con reconstrucciones volumétricas (Fig. 4). Recientemente se están desarrollando secuencias de RM para la valoración del hueso, aunque no están disponibles en todos los centros. La RM cerebral y/o medular está indicada ante la sospecha clínica de hipertensión endocraneal para descartar malformación de Chiari I oiringomielia⁷.

Los pacientes con XLH también sufren defectos en los tejidos dentarios que provocan la formación de abscesos en ausencia de caries, periodontitis, pérdida de piezas dentarias y anomalías en la erupción en la infancia. Los hallazgos radiográficos son unas cámaras pulpares mayores de lo normal, la reducción de la densidad de las trabéculas óseas, la pérdida de la lámina dura y radiolucencias periapicales (abscesos)^{7,16}. Algunos autores proponen la realización de una ortopantomografía a los

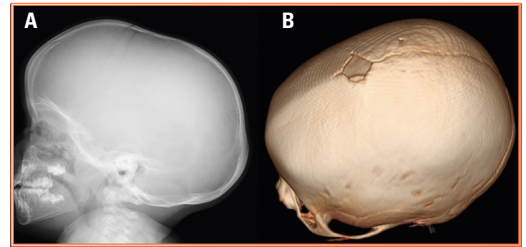


Figura 4. Alteraciones craneales en pacientes con XLH. Radiografía lateral del cráneo (A) que presenta un aumento del diámetro anteroposterior del cráneo (dolicocefalia) con prominencia frontal por el cierre precoz de la sutura sagital. Reconstrucción volumétrica de la tomografía computarizada (TC) craneal de otro paciente (B), que muestra un cierre precoz de las suturas coronales, pero que no se asocia a una deformidad craneal significativa, salvo una ligera prominencia frontal con una pequeña cresta media (probablemente por el cierre precoz de la sutura metópica).

cinco años de edad y siempre que existan sospecha de enfermedad dentaria a lo largo de la vida⁷.

¿QUÉ HALLAZGOS RADIOLÓGICOS SE PUEDEN ENCONTRAR EN LA HIPOFOSFATEMIA LIGADA AL CROMOSOMA X EN ADULTOS?

Aunque tradicionalmente la XLH ha sido considerada una enfermedad pediátrica, realmente es una entidad crónica, con afectación de múltiples órganos a lo largo de toda la vida.

Además de las alteraciones dentarias, la talla baja desproporcionada y las deformidades de los miembros inferiores, el hallazgo fundamental de la XLH en adultos es la osteomalacia. Esta se caracteriza por un acúmulo de osteoide no mineralizado, que empeora la calidad del hueso. Como consecuencia, se producen con frecuencia fracturas con traumatismos de baja energía y pseudofracturas. Estas pseudofracturas son bandas radiotransparentes perpendiculares a la cortical, que en ocasiones progresan a fracturas completas. Los lugares en los que ocurren con más frecuencia son las costillas, el pubis, la escápula, la cortical interna del fémur proximal y los metatarsianos^{9,17}. Si

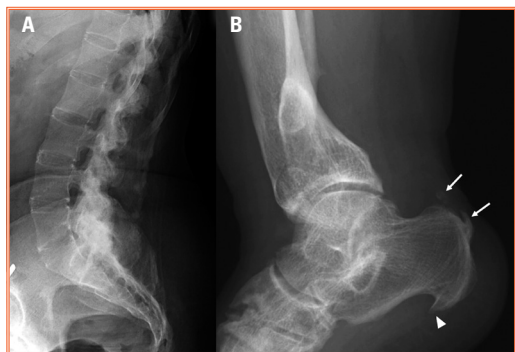


Figura 5. Hallazgos radiográficos en una paciente adulta con XLH. La radiografía lateral de la columna lumbar (A) muestra una calcificación parcial de los discos intervertebrales y de los ligamentos espinales, que condiciona una estenosis de canal con repercusión clínica. En la radiografía lateral del tobillo (B) se aprecia una entesopatía calcificante en la inserción del tendón de Aquiles (flechas) y un espolón calcáneo (punta de flecha).

existe una alta sospecha clínica de fractura por insuficiencia y no se identifica en la radiografía, se pueden utilizar la gammagrafía o la RM como métodos de detección más sensibles¹².

La mayoría de los adultos presentan una entesopatía por una mineralización paradójica del fibrocartilago en las inserciones de tendones y ligamentos. Generalmente ocurre a partir de la tercera década de la vida. Los lugares de aparición más frecuente y precoz son los espolones calcáneos y la entesopatía aquilea^{7,9,18}. La entesopatía paraespinal y la calcificación de los ligamentos espinales pueden provocar una estenosis de canal (Fig. 5)¹².

Muchos pacientes adultos desarrollan una artrosis precoz en la columna, las caderas y las rodillas^{7,9}.

¿SE PUEDEN DETECTAR COMPLICACIONES SECUNDARIAS AL TRATAMIENTO MEDIANTE PRUEBAS DE IMAGEN?

El tratamiento convencional con fosfato y vitamina D puede ocasionar hiperparatiroidismo, hipercalcemia y nefrocalcinosis.

La nefrocalcinosis en la ecografía aparece como una hiperecogenicidad de las pirámides renales secundaria al depósito de calcio. Para el seguimiento es útil el empleo de la escala en cuatro grados, de menor a mayor gravedad⁹. Se recomienda la realización de una ecografía renal previa al tratamiento y cada 1-2 años durante el tratamiento activo, ya que su detección o progresión puede condicionar el tratamiento⁷.

También se han descrito calcificaciones en otros tejidos blandos, como el ojo, el miocardio o las válvulas cardíacas, en pacientes con hiperparatiroidismo secundario o terciario o en tratamiento con altas dosis de calcitriol y fosfato¹⁶.

¿CON QUÉ SE DEBE HACER EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL RADIOLÓGICO?

El principal diagnóstico diferencial de la XLH en la infancia es con otras formas de raquitismo, como el nutricional u otros raquitismos genéticos.

Las lesiones metafisarias clásicas «en asa de cubo» o «en esquina» del traumatismo no accidental pueden recordar al raquitismo, más en la fase de curación. En el raquitismo la zona de calcificación provisional y el collar metafisario se pierden, a diferencia de lo que ocurre en las lesiones por maltrato^{2,19}.

En niños menores de un año el extremo distal del cúbito puede ser cóncavo como variante anatómica, por lo que este hallazgo aislado no es suficiente para diagnosticar un raquitismo⁴.

En el diagnóstico diferencial radiológico se deben incluir displasias óseas con afectación metafisaria, como las tipo Schmid o Jansen, o la hipofosfatasa.

La afectación ósea por leucemia puede manifestarse como bandas radiolucientes metafisarias, aunque la línea de calcificación provisional suele estar conservada.

Las deformidades de los miembros inferiores de la XLH no se deben confundir con la incurvación fisiológica en niños. En el neonato es normal el *genu varum*, que se rectifica cuando comienza la deambulación. Posteriormente las rodillas se

desvían en valgo, con un máximo a los 3-4 años, que finalmente se realinean con pérdida de parte del valgo sobre los siete años²⁰.

La enfermedad de Blount es un trastorno del crecimiento de la porción medial de las metafisis proximales de las tibias, que se desvían en varo. A diferencia del raquitismo, la enfermedad de Blount afecta exclusivamente a la tibia medial, pero no a la porción lateral de la tibia ni a otros huesos como el fémur o el peroné.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lempicki M, Rothenbuhler A, Merzoug V, Franchi-Abella S, Chaussain C, Adamsbaum C, et al. Magnetic Resonance Imaging Features as Surrogate Markers of X-Linked Hypophosphatemic Rickets Activity. *Horm Res Paediatr*. 2017;87(4):244-53.
2. Chesney RW. Rickets or abuse, or both? *Pediatr Radiol*. 2008;38(11):1217-8.
3. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, Lawson JO, Manaster BJ, Reading JC. Radiographic scoring method for the assessment of the severity of nutritional rickets. *J Trop Pediatr*. 2000;46(3):132-9.
4. Oestreich AE. Concave distal end of ulna metaphysis alone is not a sign of rickets. *Pediatr Radiol*. 2015;45(7):998-1000.
5. Thacher TD, Pettifor JM, Tebben PJ, Creo AL, Skrinar A, Mao M, et al. Rickets severity predicts clinical outcomes in children with X-linked hypophosphatemia: Utility of the radiographic Rickets Severity Score. *Bone*. 2019;122:76-81.
6. Slovis TL, Chapman S. Evaluating the data concerning vitamin D insufficiency/deficiency and child abuse. *Pediatr Radiol*. 2008;38(11):1221-4.
7. Haffner D, Emma F, Eastwood DM, Duplan MB, Bacchetta J, Schnabel D, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphatemia. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(7):435-55.
8. Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA, Boot AM, Högl W, Linglart A, et al. Burosumab Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia. *N Engl J Med*. 2018;378(21):1987-98.
9. Insogna KL, Briot K, Imel EA, Kamenický P, Ruppe MD, Portale AA, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial Evaluating the Efficacy of Burosumab, an Anti-FGF23 Antibody, in Adults With X-Linked Hypophosphatemia: Week 24 Primary Analysis. *J Bone Miner Res*. 2018;33(8):1383-93.
10. Whyte MP, Fujita KP, Moseley S, Thompson DD, McAlister WH. Validation of a Novel Scoring System for Changes in Skeletal Manifestations of Hypophosphatemia in Newborns, Infants, and Children: The Radiographic Global Impression of Change Scale. *J Bone Miner Res*. 2018;33(5):868-74.
11. Ecklund K, Doria AS, Jaramillo D. Rickets on MR images. *Pediatr Radiol*. 1999;29(9):673-5.
12. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan De Beur SM, Insogna KL. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res*. 2011;26(7):1381-8.
13. Pavone V, Testa G, Gioiatta Iachino S, Evola FR, Avondo S, Sessa G. Hypophosphatemic rickets: etiology, clinical features and treatment. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2015;25(2):221-6.
14. Currarino G. Sagittal synostosis in X-linked hypophosphatemic rickets and related diseases. *Pediatr Radiol*. 2007;37(8):805-12.
15. Vega RA, Opalak C, Harshbarger RJ, Fearon JA, Ritter AM, Collins JJ, et al. Hypophosphatemic rickets and craniosynostosis: A multicenter case series. *J Neurosurg Pediatr*. 2016;17(6):694-700.
16. Beck-Nielsen SS, Mughal Z, Haffner D, Nilsson O, Levchenko E, Ariceta G, et al. FGF23 and its role in X-linked hypophosphatemia-related morbidity. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):58.
17. Peris P. Diagnóstico y tratamiento de la osteomalacia por el reumatólogo. *Reumatol Clin*. 2011;7 Suppl 2:S22-7.
18. Liang G, Katz LD, Insogna KL, Carpenter TO, Macica CM. Survey of the enthesopathy of X-linked hypophosphatemia and its characterization in Hyp mice. *Calcif Tissue Int*. 2009;85(3):235-46.
19. Oestreich AE. Distinguishing child abuse fractures from rickets. *Pediatr Radiol*. 2018;48(3):305-7.
20. Espandar R, Mortazavi SMJ, Baghdadi T. Angular deformities of the lower limb in children. *Asian J Sports Med*. 2010;1(1):46-53.

Tratamiento médico y control clínico y bioquímico

M. Gil Calvo

¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO MÉDICO DE LA HIPOFOSFATEMIA LIGADA AL X?

El raquitismo hipofosfatémico ligado al X (XLHR) se denominó inicialmente raquitismo resistente a la vitamina D debido a la falta de respuesta terapéutica a la vitamina D. El reconocimiento posterior de que la pérdida renal de fósforo (P) era la principal anomalía fisiopatológica condujo al uso de sales de fósforo, lo que resultó en una corrección parcial de las lesiones esqueléticas, si bien condujo a su vez al hiperparatiroidismo. La combinación de metabolitos activos de la vitamina D con una dosis equilibrada de fósforo se convirtió desde entonces en el plan terapéutico¹.

Aunque este enfoque se ha usado para el tratamiento de la hipofosfatemia ligada al cromosoma X (XLH) desde principios de la década de 1980, es engorroso, no corrige completamente las anomalías esqueléticas y se asocia con talla baja persistente y toxicidad considerable¹⁻⁵. Además, no trata específicamente la fisiopatología subyacente de la hipofosfatemia inducida por el exceso de factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23)⁶.

El desarrollo de burosumab, un anticuerpo monoclonal recombinante humano IgG1 contra FGF23, es un tratamiento prometedor en pacientes con XLH. Los ensayos clínicos indican que burosumab mejora la reabsorción tubular renal de fósforo (TmP/TFG, umbral máximo de reabsorción

tubular renal de fósforo en relación al filtrado glomerular), aumentando los niveles de fósforo sérico. También aumenta el valor sérico de 1,25 dihidroxi-vitamina D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$), y disminuye los niveles de fosfatasa alcalina (FA)^{5,6}. Además, mejora el crecimiento lineal y la capacidad funcional física, y reduce el dolor y la gravedad del raquitismo en niños con XLH⁷⁻¹⁰. En adultos, además de las mejoras bioquímicas, cura la osteomalacia, acelera la curación de fracturas y seudofracturas, reduce la rigidez, aumenta los niveles de actividad y sensación de bienestar, y tiene potencial para alterar significativamente la historia natural de la enfermedad^{5,8,11-13}.

¿EN QUÉ CONSISTE EL TRATAMIENTO?

Véase tabla 1.

Tratamiento convencional

El tratamiento convencional consiste en sales de fósforo y vitamina D activa. El fósforo solo puede dar lugar a hiperparatiroidismo secundario y mayor pérdida renal de fósforo^{4,5,14}.

Dosis en niños

Las dosis varían con la edad y la gravedad del fenotipo, y no hay consenso sobre la dosis óptima⁴.

Tabla 1. Tratamiento médico de la XLH

| | Tratamiento convencional | | | Burosumab |
|---------|--|----------------------------------|------------------------------|---|
| | Sales de fósforo (fósforo elemental) | Vitamina D activa | | |
| | | Calcitriol | Alfacalcidol | |
| Niños | 20-60 mg/kg/día Divididos en 4-6 dosis | 20-30 ng/kg/día 1-2 veces/día | 30-50 ng/kg/día 1 vez/día | Inicio: 0,8 mg/kg/día cada 2 semanas Se puede aumentar la dosis hasta que el fósforo esté en el rango de la normalidad (máximo: 2 mg/kg; 90 mg/día) |
| Adultos | 750-1.600 mg/día Divididos en 2-4 dosis | 0,5-0,75 µg/día 1-2 veces/día | No empleado | 1 mg/kg/día cada 4 semanas (máximo: 90 mg/día) |

Adaptado de Haffner, et al.⁴. Según la última actualización de la ficha técnica de burosumab¹⁵.

- Sales de fósforo: 20-60 mg/kg/día de fósforo elemental en 4-6 dosis/día. Cuando se normalice la FA, se baja a 3-4 dosis/día.
 - Cuanto antes se inicie el tratamiento, mejores serán los resultados⁹.
 - Los niveles de fósforo no se normalizan con los suplementos orales.
 - Hay varias formas de presentación.
 - No se debe administrar el fósforo junto con suplementos de calcio o alimentos ricos en calcio porque la precipitación en el tracto intestinal reduce su absorción⁴.
- Vitamina D activa (calcitriol o alfacalcidol): junto con el fósforo, para corregir la deficiencia de 1,25(OH)₂D, prevenir el hiperparatiroidismo secundario e incrementar la absorción de fósforo en el intestino⁴.
 - La dosis óptima varía de un paciente a otro. Los requerimientos son más altos durante la infancia temprana y la pubertad.
 - Grandes dosis de vitamina D activa se asocian con un aumento del riesgo de hipercalcemia y nefrocalcinosis⁴.
 - La dosis se puede ajustar en base a los niveles de FA, hormona paratiroidea (PTH) y calciuria.
 - Dosis de calcitriol: 20-30 ng/kg/día en 1-2 dosis^{1,4}.
 - Dosis de alfacalcidol: 30-50 ng/kg/día en 1 dosis. Se administra una dosis mayor

que el calcitriol porque tiene menor biodisponibilidad y menor número de dosis al tener una vida media más larga.

- Una dosis única nocturna puede ayudar a prevenir la absorción de calcio excesiva tras el aporte de alimentos y así la hipercalcemia⁴.

Las deficiencias de 25 hidroxivitamina D (25(OH)D) en niños y adultos con XLH deben ser corregidas con vitamina D nativa^{4,8}.

Dosis en adultos

- Sales de fósforo: 750-1600 mg/día de fósforo elemental repartidos en 2-4 dosis diarias⁴. Se inicia una semana después de la vitamina D¹.
 - Vitamina D activa: calcitriol 0,5-0,75 µg/día en 1-2 dosis⁴.
- Debe valorarse interrumpir el tratamiento convencional tras una cirugía ortopédica si se prevé reposo en cama o movilización sin carga a largo plazo para evitar hipercalcemia y/o hipercalcemia por incremento de la resorción ósea⁴.

Tratamiento con burosumab

En el momento actual, el burosumab está aprobado por la Agencia Europea del Medicamento para el tratamiento de la XLH en niños y adolescentes de 1 a 17 con signos radiográficos de enfermedad ósea, y en adultos¹⁵.

Una semana antes de iniciar el tratamiento se debe suspender el tratamiento con fósforo y vitamina D activa, y comprobar que los niveles de fósforo sérico en ayunas estén por debajo de los valores de referencia ajustados a la edad^{16,17}:

- < 3 meses: 4,80-7,40 mg/dl.
- 3 meses-1 año: 4,80-6,81 mg/dl.
- 1-5 años: 4,61-6,50 mg/dl.
- 6-12 años: 3,59-5,79 mg/dl.
- 13-20 años: 2,29-4,49 mg/dl.
- Adultos: 2,63-4,64 mg/dl.

No debe administrarse el tratamiento en presencia de daño renal grave, dado que estos pacientes tienen riesgo de desarrollar hiperfosfatemia.

La dosis inicial en niños y adolescentes de 1 a 17 años es de 0,8 mg/kg¹⁵, en inyección subcutánea, cada dos semanas. Si los niveles de fósforo sérico en ayunas se mantienen por debajo del límite inferior de la normalidad para la edad, se puede aumentar la dosis de forma escalonada en incrementos de 0,4 mg/kg hasta una dosis máxima de 2 mg/kg (máximo: 90 mg)¹⁵.

La dosis inicial en adultos es de 1 mg/kg, en inyección subcutánea, cada cuatro semanas, hasta una dosis máxima de 90 mg¹⁵.

En ambos casos, la dosis debe redondearse a los 10 mg más próximos¹⁵. No se debe ajustar la dosis de burosumab con una frecuencia superior a cada cuatro semanas y se recomiendan intervalos de al menos dos meses⁴.

Respecto a la dosis de mantenimiento, si los niveles de fósforo sérico en ayunas están dentro de los valores de referencia para la edad, se debe mantener la misma dosis. Si están por encima de esos valores, se debe suspender la siguiente dosis y se debe volver a valorar el fósforo sérico en ayunas en cuatro semanas en el caso de los niños y adolescentes de 1 a 17 años y en dos semanas en el de los adultos; y si los valores de fósforo sérico en ayunas caen por debajo de los valores de referencia, se puede volver a administrar burosumab a la mitad de la dosis previa (en adultos hasta un máximo de 40 mg cada cuatro semanas)¹⁵.

El tratamiento se puede administrar con un margen de tres días antes o después de la fecha

programada. Si un paciente se salta una dosis, se debe reanudar la administración lo antes posible a la dosis prescrita¹⁵.

¿CUÁLES SON LAS INDICACIONES DEL TRATAMIENTO MÉDICO?

El tratamiento está indicado desde el momento del diagnóstico en los pacientes en crecimiento a partir del año de edad⁶. En los niños diagnosticados por antecedentes familiares de XLH, el hallazgo de fosfato sérico bajo, con un aumento de la actividad de la fosfatasa alcalina, es suficiente para confirmar el diagnóstico e iniciar el tratamiento³.

El tratamiento en los niños debe mantenerse, por lo menos, hasta el final del crecimiento^{1,3,5}.

En cuanto a los adultos, el tratamiento se recomienda en los adultos sintomáticos (dolor, fracturas/seudofracturas espontáneas, enfermedad dental o evidencia bioquímica de osteomalacia)^{1,3,4,9,14}.

Los pacientes programados para una cirugía ortopédica o dental deben ser tratados desde seis meses antes del procedimiento para promover la mineralización ósea^{1,3,4}.

Además, el tratamiento (convencional) debe mantenerse o reiniciarse en situaciones de aumento de la demanda de fósforo y calcio, como durante el embarazo, para asegurar una adecuada mineralización del esqueleto fetal, o la lactancia, para prevenir el empeoramiento del déficit de fósforo en el organismo materno^{1,3,4,14}.

El tratamiento convencional no parece influir en la pérdida de audición o la entesopatía y formación de osteofitos^{1,4}. Tampoco hay evidencia de que el tratamiento convencional en adultos asintomáticos mejore los resultados¹⁴.

¿QUÉ TRATAMIENTO UTILIZAR?

El burosumab es, en general, el tratamiento de elección para los niños con XLH no tratados o con beneficios limitados con el tratamiento convencional³; este último, en niños con XLH, probablemente debería limitarse a las siguientes circunstancias:

- Cuando el burosumab no está disponible³.
- En menores de un año, por la falta de indicación para estas edades (ensayo NCT04188964, en curso).
- En niños con un fenotipo suficientemente leve, porque el burosumab podría no ofrecer un mayor beneficio³.
- Si el burosumab estuviera contraindicado, por ejemplo, debido a una complicación alérgica grave³.

En los adultos, debería ofrecerse burosumab por sus mejores resultados, salvo a las mujeres embarazadas o lactantes, en las que no está recomendado; si no está disponible o si está contraindicado; y si hay una buena respuesta al tratamiento convencional sin complicaciones^{3,4}.

¿CUÁLES SON LOS OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO MÉDICO?

Objetivos de la terapia convencional

- En niños:
En lactantes diagnosticados antes de desarrollar cambios óseos, el objetivo es la prevención del raquitismo^{4,14}.
En el resto, el objetivo es la curación del raquitismo, que se evidencia por la normalización de la FA y de los signos radiológicos. El tratamiento promueve el crecimiento y la actividad física, reduce el dolor óseo y mejora las deformidades de las piernas y la salud dental^{2-4,14}.
- En adultos, el objetivo es controlar el dolor óseo/articular, mejorar la movilidad limitada, reducir la extensión de la osteomalacia y/o mejorar la curación de las fracturas o la recuperación quirúrgica. No previene o mejora la pérdida de audición o la entesopatía⁴. En definitiva, el objetivo es la mejoría clínica; si no se alcanza en 9-12 meses, probablemente, se deba suspender el tratamiento¹.

No es objetivo del tratamiento convencional la normalización del fósforo sérico^{1,3,14}.

Objetivos de la terapia con burosumab

El objetivo es la normalización/mejora de los niveles de fósforo sérico mediante el aumento de la reabsorción renal de fósforo, la normalización de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ y la disminución de los niveles de FA, lo que conlleva la curación del raquitismo/osteomalacia y la mejora del crecimiento, las deformidades de los miembros inferiores, la movilidad, los dolores óseos y, en adultos, la rigidez y la aceleración de la curación de fracturas y seudo fracturas. Con ello aumenta la actividad física y la sensación de bienestar. No ha demostrado mejorar la patología dental²⁻¹².

¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS?

Tratamiento con fósforo y calcitriol

- Alteraciones gastrointestinales (dolor abdominal y diarrea) con la administración de sales de fósforo. Se corrigen comenzando con dosis más bajas que se aumentan paulatinamente.
- Hiperparatiroidismo secundario, que puede agravar la fosfatúria y promover la resorción ósea^{3,4}. Los niveles elevados de PTH pueden corregirse reduciendo la dosis de fósforo o con la supresión total si es necesario^{1,3}. Si la calcemia y la calciuria lo permiten, se puede tratar aumentando la dosis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ^{1,4}.
- Hiperparatiroidismo terciario, que puede precisar paratiroidectomía.
- Hipercalcemia e hipercalciauria. El exceso relativo de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ puede provocar hipercalcemia e hipercalciauria², que constituyen por tanto indicación de reducir la dosis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ^{1,2}. La hipercalciauria no suele ocurrir hasta que se normalizan los niveles de FA¹⁴.
- Nefrocalcinosis. Se sugiere una asociación entre las dosis diarias de fósforo y la nefrocalcinosis, mientras que la relación con la vitamina D activa y/o la presencia de hipercalciauria es menos frecuente^{3,4,9}. Puede ocurrir una nefrocalcinosis independientemente de la hipercalcemia o

hipercalcemia pero relacionada con las dosis de tratamiento¹. El 27% de los pacientes con XLH presentan hipertensión arterial, que podría estar relacionada en parte con la nefrocalcinosis⁹.

- No suele presentarse daño de la función renal³.

Tratamiento con burosumab

- Reacción en la zona de inyección.
- Tos.
- Cefalea.
- Dolor de las extremidades.
- Otros: fiebre, vómitos, mialgias, mareos, etc.¹⁵
- Los abscesos dentales fueron más frecuentes que con el tratamiento convencional en el ensayo pediátrico fase 3 aleatorizado¹⁰. Esto podría deberse a la variabilidad de los pacientes o a un efecto beneficioso dental directo del tratamiento convencional¹⁰. Es posible que las complicaciones dentales de la XLH sean independientes del FGF23 y, por tanto, no sean el objetivo del burosumab³.
- Aumento de la fosfatemia, que requirió reducción de dosis en el 7% de los adultos. No hubo casos de hiperfosfatemia en los ensayos pediátricos^{11,15}.
- Potenciales efectos graves asociados con la calcificación tisular patológica (no demostrados hasta ahora)⁸. El FGF23 previene la calcificación ectópica¹⁴.

La mayoría de efectos adversos observados en los ensayos clínicos fueron leves o moderados, y en ningún caso obligaron a la suspensión del tratamiento^{5,10,12,13}. Se debe mantener el control de estos posibles efectos adversos y la implicación del burosumab en el crecimiento a largo plazo⁴.

¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO ADYUVANTE?

Se han empleado distintas formas de terapia adyuvante para mejorar la eficacia y/o disminuir los efectos secundarios del tratamiento con fósforo y calcitriol en la XLH. Es probable que dicho tratamiento adyuvante no sea necesario en el tratamiento con burosumab³.

La hidroclorotiazida reduce el exceso de calcio urinario y previene la progresión de la nefrocalcinosis³.

El citrato potásico puede ayudar a prevenir la precipitación de calcio, pero la alcalinización de la orina aumenta el riesgo de precipitación del fósforo. Así, el citrato potásico debe utilizarse con cuidado en la XLH⁴.

El cinacalcet (calcimimético) disminuye los niveles de PTH y FGF23 e incrementa el TmP/TFG^{4,9}. Puede considerarse su uso si los niveles de PTH no se normalizan tras aumentar el calcitriol y disminuir el tratamiento con fósforo. Sin embargo, no se trataría de una indicación aprobada, y además se asocia con efectos secundarios graves como la hipocalcemia y el incremento del intervalo QT⁴. Puede ocurrir un hiperparatiroidismo de rebote al interrumpir el fármaco².

El paricalcitol, un análogo de 1,25(OH)₂D, se ha empleado en caso de falta de respuesta al cinacalcet (tampoco sería una indicación aprobada), con monitorización de la calcemia y la calciuria².

En cuanto a la hormona del crecimiento (GH), en el 60% de los pacientes la talla final está reducida a pesar del tratamiento convencional⁴. Sin embargo, la GH no ha demostrado aumentar significativamente la talla final adulta^{4,18}. Por tanto, no se recomienda su administración rutinaria en niños con XLH^{1,4}. La GH induce cambios minerales que exigen la cuidadosa monitorización de la PTH y la adaptación de las dosis de vitamina D^{1,8,18}. Únicamente se podrían beneficiar del tratamiento con GH los pacientes que presenten un raquitismo curado¹⁴.

¿CÓMO HACER EL CONTROL CLÍNICO DEL TRATAMIENTO?

Véase la tabla 2.

Frecuencia de las visitas

- Seguimiento a intervalos regulares por parte de un equipo multidisciplinar.
- Controles cada tres meses después de iniciar el tratamiento y en fases de crecimiento

Tabla 2. Recomendaciones para el seguimiento/control clínico de los pacientes con XLH

| Controles | < 5 años | 5 años-inicio pubertad | Pubertad | Adulto |
|---------------------------------------|---|--|-------------|-------------|
| Frecuencia de las visitas | 1-3 meses | 3-6 meses | 3 meses | 6-12 meses |
| Peso, talla, IMC | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| PC y forma craneal | ✓ | – | – | – |
| Velocidad de crecimiento | ✓ | ✓ | ✓ | – |
| PA | 2 veces/año | 2 veces/año | 2 veces/año | 2 veces/año |
| Valoración de deformidades y marcha | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Distancia intercondilea/intermaleolar | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Clínica (dolor, rigidez, fatiga) | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Radiografías (muñeca y/o rodilla) | Si no mejoran las deformidades, si se indica cirugía, en caso de dolor persistente localizado, para la valoración de la edad ósea, si el paciente va a ser trasladado al cuidado de adultos | | | |
| Valoración dental | 2 veces/año tras la erupción dental | 2 veces/año | 2 veces/año | 2 veces/año |
| Test de audición | No factible | A partir de los 8 años si presenta clínica | | |
| Ecografía renal | A los 6 meses de inicio del tratamiento convencional o con burosumab; después, cada 1-2 años | | | |
| Valorar la calidad de vida | No factible | Cada 2 años | Cada 2 años | Cada 2 años |

Adaptado de Haffner, et al.⁴.
IMC: índice de masa corporal; PA: presión arterial; PC: perímetro cefálico.

- rápido (lactancia y pubertad); cada seis meses cuando presenten una estabilidad y respuesta positiva al tratamiento.
- En adultos, cada seis meses si reciben tratamiento y cada año si no tienen tratamiento médico⁴.

Controles clínicos en niños

- Talla, peso, perímetro cefálico (PC) (en ≤ 5 años), presión arterial (PA), distancia intercondílea y distancia intermaleolar.
- Calcular el índice de masa corporal (IMC) y la velocidad de crecimiento anual. Valorar la edad ósea para evaluar el potencial de crecimiento en >5 años con retraso del crecimiento.
- Explorar la forma del cráneo, la historia de cefaleas, manifestaciones de craneosinostosis,

- malformación de Chiari I y/o hipertensión intracraneal. Evaluar también la posible presencia de abscesos dentales o celulitis maxilofacial; así como de deformidad de la columna, dolor óseo o fatiga, y recoger el nivel de función física.
- Valoración ortopédica del sistema musculoesquelético en presencia de deformidades de las piernas⁴.
- Ante una disminución de la velocidad de crecimiento o mayor incurvación de los miembros inferiores, se debe pensar en una mala adherencia al tratamiento o en la necesidad de ajustar la dosis.

Controles clínicos en adultos

- Medir la talla, el peso, la PA y el IMC.
- Vigilar la historia de cefaleas, las manifestaciones orales, el dolor musculoesquelético,

Tabla 3. Recomendaciones para el seguimiento/control bioquímico de los pacientes con XLH

| Análisis | Frecuencia |
|--|--|
| Calcio, fósforo, FA, PTH y creatinina (TFGe) séricos | En todas las visitas programadas para control clínico |
| 25(OH) vitamina D | 1 vez al año |
| 1,25(OH) ₂ vitamina D | Cada 3-6 meses en el tratamiento con burosumab |
| Calcio/creatinina en orina | Cada 3-6 meses tanto en tratamiento convencional como en el tratamiento con burosumab |
| Fósforo sérico en ayunas y TmP/TFG | <ul style="list-style-type: none">– Al inicio de burosumab: cada 2 semanas durante el primer mes, cada 4 semanas durante los 2 meses siguientes y después cuando se crea conveniente– Tras ajuste de la dosis de burosumab: 4 semanas después en niños y 2 semanas después en adultos |

Adaptado de Haffner, et al.⁴.

FA: fosfatasa alcalina; PTH: hormona paratiroidea; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimado.

las seudofracturas, la pérdida de audición (>8 años), las entesopatías, la osteoartritis, las deformidades espinales y escoliosis, la debilidad muscular y la capacidad de movimiento⁴.

- Ortopantomografía a los cinco años de edad y en adultos con manifestaciones orales recientes⁴.
- Evaluación de la calidad de vida¹⁹.

Controles para todos los pacientes

- Radiografías de muñeca y/o rodilla en los siguientes casos:
 - Evaluación inicial de la XLH.
 - Si el paciente no responde al tratamiento médico.
 - Cuando se considere el tratamiento quirúrgico.
 - Si las deformidades empeoran.
 - Si se presenta un dolor óseo inexplicable o focalizado.
 - Para la valoración de la edad ósea.
 - En adolescentes cuando van a ser trasladados al cuidado de adultos⁴.
- Ecografía renal al menos cada año en pacientes con nefrocalcinosis y/o hipercalcia persistente y cada dos años en pacientes sin nefrocalcinosis⁴.
- Resonancia craneal en caso de sospecha de craneosinostosis o signos de hipertensión intracraneal⁴.
- Visitar al dentista dos veces al año después de la erupción dental (para prevenir y tratar las infecciones dentales y la periodontitis)^{4,6}.

¿CÓMO HACER EL CONTROL BIOQUÍMICO DEL TRATAMIENTO?

Véase la tabla 3.

Se debe monitorizar lo siguiente: FA (total en los niños y específica del hueso en los adultos), calcio, fósforo, creatinina, PTH y 25(OH)D en la sangre; niveles de calcio, creatinina y fósforo en la orina, para calcular el índice calcio/creatinina y el TmP/TFG^{3,4}.

Si se sospecha una mala adherencia al tratamiento convencional, la medida del fósforo total excretado en orina de 24 horas en miligramos por decilitro (mg/dl) debe aproximarse a la dosis total de fósforo indicada como tratamiento¹⁴.

En pacientes con burosumab, se miden los niveles de fósforo sérico en ayunas y el TmP/TFG cada dos semanas el primer mes, cada cuatro semanas el segundo y el tercer mes, y después según se considere necesario. Deben determinarse los niveles de fósforo en niños cuatro semanas después de un cambio de dosis y en adultos dos semanas después del cambio. Se recomienda medir los niveles de 1,25(OH)₂D cada seis meses junto

con la excreción de calcio urinario como parámetros de seguridad⁴.

El biomarcador más útil para valorar la respuesta esquelética es la FA sérica. Sin embargo, cabe destacar que pueden ocurrir aumentos transitorios al iniciar la terapia¹.

¿CUÁLES SON LAS EXPECTATIVAS DEL TRATAMIENTO?

- Ampliación de los estudios con burosumab: ensayo multicéntrico para valorar la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y eficacia de burosumab en pacientes con XLH menores de 1 año (NCT04188964); estudio sobre el efecto de burosumab sobre la función muscular (NCT04146935); estudios sobre el efecto de burosumab en osteoblastos y osteoclastos (NCT04159675 y NCT04184661); registros globales multicéntricos a largo plazo de la XLH en cohortes de pacientes con burosumab o tratamiento convencional (NCT03651505 y NCT03193476)⁸.
- Desarrollo de otros fármacos que apuntan a la inhibición de los efectos de los niveles altos de FGF23, además del burosumab, como, por ejemplo, un antagonista del receptor FGF (NVP-BGJ398)^{2,4}.
- Otras dianas terapéuticas, como péptidos antagonistas que inhiben la mineralización ósea y regulan la expresión de la proteína FGF23⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KL. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res.* 2011;26:1381-8.
2. Carpenter TO, Shaw NJ, Portale AA, Ward LM, Abrams SA, Pettifor JM. Rickets. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;4:1-20.
3. Scheinman SJ, Carpenter T, Drezner MK. Hereditary hypophosphatemic rickets and tumor induced osteomalacia. Última actualización: febrero de 2021. Último acceso: julio de 2021. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.
4. Haffner D, Emma F, Eastwood DM, Duplan MB, Bacchetta J, Schnabel D, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15:435-55.
5. Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA, Boot AM, Högl W, Linglart A, et al. Burosumab therapy in children with X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med.* 2018;378:1987-98.
6. Padidela R, Cheung MS, Saraiff V, Dharmaraj P. Clinical guidelines for burosumab in the treatment of XLH in children and adolescents: British paediatric and adolescent bone group recommendations. *End Connect.* 2020;9:1051-6.
7. Martín Ramos S, Gil Calvo M, Roldán V, Castellano Martínez A, Santos F. Positive response to one-year treatment with burosumab in pediatric patients with X-linked hypophosphatemia. *Front Pediatr.* 2020;8:48.
8. Schindeler A, Biggin A, Munns CF. Clinical evidence for the benefits of burosumab therapy for X-linked hypophosphatemia (XLH) and other conditions in adults and children. *Front Endocrinol.* 2020;11:338:1-7.
9. Imel EA, White KE. Pharmacological management of X-linked hypophosphatemia. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85:1188-98.
10. Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP, Munns CF, Ward LM, Nilsson O, et al. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphatemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2019;39:2416-27.
11. Lyseng-Williamson KA. Burosumab in X-linked hypophosphatemia: a profile of its use in the USA. *Drugs Ther Perspect.* 2018;34:497-506.
12. Insogna KL, Briot K, Imel EA, Kamenicky P, Ruppe MD, Portale AA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial evaluating the efficacy of burosumab, an anti-FGF23 antibody, in adults with X-linked hypophosphatemia: week 24 primary analysis. *J Bone Miner Res.* 2018;33:1-11.
13. Portale AA, Carpenter TO, Brandi ML, Briot K, Cheong HI, Cohen-Solal M, et al. Continued beneficial effects of burosumab in adults with X-linked hypophosphatemia: results from a 24-week treatment continuation period after a 24-week double-blind placebo controlled period. *Calcif Tissue Int.* 2019;105:271-84.
14. Linglart A, Bissos-Duplan M, Briot K, Chaussain C, Esterle L, Guillaume-Czitrom S, et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocr Connect.* 2014;3:R13-30.
15. Ficha técnica de Burosumab. Última actualización: mayo de 2021. Último acceso: julio de 2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/crysvida-epar-product-information_es.pdf
16. Gonzalez-Lamunio D. Hypophosphatemic Rickets: Diagnosis Algorithm-How not to make a mistake. *Adv Ther.* 2020;37(Suppl 2):95-104.
17. SI Units. *J Med Genet.* 1975;12(1):118-20.
18. Meyerhoff N, Haffner D, Staudte H, Wühl E, Marx M, Beetz R, et al. Effects of growth hormone treatment on adult height in severely short children with X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatr Nephrol.* 2018;33:447-56.
19. Seefried L, Smyth M, Keen R, Harvenet P. Burden of disease associated with X-linked hypophosphatemia in adults: a systematic literature review. *Osteoporos Int.* 2021;32(1):7-22.

A la fecha de publicación del presente documento, en agosto de 2021, la indicación de burosumab en adultos con hipofosfatemia ligada al cromosoma X se encuentra en España pendiente de precio y reembolso. Por otro lado, la indicación en población pediátrica se acoge al acuerdo de pago por resultados, cuyas condiciones figuran especificadas en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/valtermed/docs/20210126_Protocolo_burosumab_HLX_ninos_adolescentes.pdf

Carga de la enfermedad

J.J. Broseta Monzó

¿REPERCUTE LA HIPOFOSFATEMIA LIGADA AL CROMOSOMA X EN LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES AFECTOS?

La hipofosfatemia ligada al cromosoma X (XLH) es una enfermedad crónica que impacta enormemente en la calidad de vida de los pacientes. Conocer la experiencia de quienes viven

con esta enfermedad es crucial para entenderla holísticamente.

Sin embargo, y a pesar del progresivo mayor interés en la XLH, existen pocos estudios publicados comparables debido al pequeño tamaño muestral y la amplia variabilidad demográfica y de tratamiento recibido¹.

La morbilidad de la enfermedad y sus secuelas se resumen en la tabla 1.

Tabla 1. Secuelas y consecuencias a largo plazo de la XLH

| Edad pediátrica | Ambas | Edad adulta |
|--------------------------------|-----------------------------------|--|
| Retraso en el crecimiento | Talla baja | Fracturas por insuficiencia y pseudofracturas |
| Crecimiento desproporcionado | Deformidad de miembros inferiores | Osteoartritis |
| Craneosinostosis | Abscesos dentarios | Calcificaciones extraóseas: entesopatías, entesofitos, estenosis espinal |
| Raquitismo | Caries | Pérdida de audición |
| Retraso en el desarrollo motor | Osteomalacia | Incapacidad física que impacta en la habilidad laboral |
| | Dolor osteoarticular | |
| | Rigidez articular | |
| | Debilidad y dolor muscular | |
| | Malformación de Chiari | |
| | Alteraciones de la marcha | |
| | Impacto en la calidad de vida | |

Adaptado de Beck-Niesen, et al.¹.

La XLH se caracteriza por una importante limitación en la funcionalidad física que condiciona dificultad para caminar o sentarse y levantarse, y una reducción significativa del rango de movimiento². Estas limitaciones, que se relacionan principalmente con el dolor crónico y la rigidez articular que presentan prácticamente la totalidad de los pacientes, impactan en otras órbitas de la vida diferentes a la movilidad. En el aspecto emocional o psicológico, los pacientes con XLH pueden experimentar frustración por sus limitaciones funcionales y tristeza o incluso depresión por el dolor^{2,3}. Del mismo modo, la enfermedad también influye en su capacidad de realizar las tareas del día a día, tanto en el trabajo como en el hogar. Además, muchos de los pacientes con XLH asocian fatiga crónica, que relacionan con el impacto del dolor en el descanso nocturno^{2,3}.

Ese importante impacto negativo se ha objetivado a través de diferentes instrumentos validados para evaluar la calidad de vida de estos pacientes, como el *36-Item Short Form Health Survey* (SF-36) o el *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index* (WOMAC®)^{4,5}. Otras herramientas, como el *5-level EuroQol 5-dimension* (EQ-5D-5L), permiten conocer las áreas que tienen un mayor impacto en la calidad de vida, habiendo grandes diferencias en aspectos como la movilidad o el dolor entre los pacientes con XLH y la población general^{4,6}. En los estudios realizados en diferentes cohortes españolas, el 78-93% de los pacientes presentaban dificultad para caminar; el 50-80%, para realizar actividades cotidianas; el 28-52%, incluso para el autocuidado; el 72-86% presentaban dolor y el 50-65%, ansiedad o depresión^{6,7}.

¿LA CARGA DE LA HIPOFOSFATEMIA LIGADA AL CROMOSOMA X AFECTA POR IGUAL EN TODAS LAS ETAPAS DE LA VIDA?

En la edad pediátrica el impacto viene marcado por las deformidades que empiezan a

aparecer frecuentemente durante los dos primeros años de vida, como el arqueamiento de los miembros inferiores y el crecimiento desproporcionado y retardado, que provocan alteraciones en la movilidad y el gateo⁸.

La propia posología del tratamiento clásico de la XLH con análogos activos de la vitamina D y sales de fosfato oral también impacta de manera muy importante en la calidad de vida de los niños y sus cuidadores. La dosificación frecuente del fosfato oral, repartido en varias tomas diarias, provoca un problema de adherencia, agravado por el mal sabor, los problemas digestivos relacionados con la toma, como la diarrea, y la dificultad para supervisar la posología a lo largo del día.

En un estudio en pacientes pediátricos, una tercera parte de los padres lo consideraban como una carga, dado el estrés que les comportaba asegurarse de la adherencia de sus hijos al tratamiento convencional⁸.

En la adolescencia, la carga de la enfermedad se hace más multifactorial, entrando en juego la propia conciencia de las deformidades óseas, la talla baja, la carga familiar y la del tratamiento, aunque el impacto mayor es el psicológico y el social (25,6%)⁸.

En la edad adulta, la adherencia al tratamiento sigue siendo una carga para el 20% de los pacientes. Y, sobre todo, entran en juego las secuelas de las deformidades óseas, que a veces requieren tratamiento quirúrgico y provocan tres de los principales factores que impactan en la calidad de vida de los pacientes con XLH: el dolor, la fatiga y los problemas en la movilidad derivados de la rigidez articular. Estos son síntomas que sufren diariamente y, además, de manera más marcada que en otras patologías similares (por ejemplo, la espondiloartritis axial)^{2-4,8}. De hecho, muchos pacientes perciben estos tres síntomas como una especie de círculo vicioso, ya que los unos agravan a los otros: por ejemplo, el movimiento alivia la rigidez, pero puede desencadenar dolor, dolor que a su vez impide el sueño y genera fatiga³.

¿CÓMO AFECTA EL DOLOR A LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES CON HIPOFOSFATEMIA LIGADA AL CROMOSOMA X?

El dolor es el síntoma más importante para los pacientes con XLH. Este síntoma condiciona dificultad para la marcha (que suele ser de media más lenta que la de la población sana), para permanecer en bipedestación o sedestación en la misma posición durante periodos prolongados de tiempo o para realizar movimientos rápidos o que requieren la flexión de las articulaciones, como doblar las rodillas o levantar carga³.

Se trata de un dolor multidimensional, ya que combina dolor óseo, articular y muscular. Además, puede ser un dolor agudo o crónico con episodios de dolor irruptivo. Entre un 80 y un 97% de los pacientes con XLH padecen dolor, normalmente a diario y en más de una localización (la cadera y las rodillas son las localizaciones más frecuentes). El principal desencadenante del dolor suele ser el movimiento²⁻⁵.

Las causas del dolor son varias, pero en el adulto se relacionan con la alta prevalencia de pseudo-fracturas (44%), así como de osteoartritis (46-80%) y entesopatías (27-100%)^{5,9}. Sorprendentemente, estos hallazgos aparecen a edad temprana; la edad media de la primera fractura es a los 26 años y la prevalencia de artrosis y entesopatía en menores de 30 años es del 55 y el 33%, respectivamente⁹. También es significativa la prevalencia de dolores musculares (63%)⁵. El dolor se ha evaluado con escalas como la *Brief Pain Inventory* (BPI), y el 72% de los pacientes presentan un dolor que puntúan como grave⁴. En muchas ocasiones, este dolor les obliga a tomar analgésicos de forma crónica y aun con estos no consiguen controlarlo.

¿CÓMO AFECTAN LA RIGIDEZ Y LA DEBILIDAD A LOS PACIENTES CON HIPOFOSFATEMIA LIGADA AL CROMOSOMA X?

Los pacientes con XLH padecen rigidez articular con la misma frecuencia que dolor crónico.

Esta rigidez les limita la movilidad, tanto a la hora de empezar el movimiento como para realizar algunos tipos de movimiento que requieren la flexión y extensión de articulaciones (por ejemplo, levantarse de una silla o de la cama, salir de un coche o subir y bajar escaleras). La gravedad es muy variable y parece que aumenta con la edad. Sin embargo, la mayoría de los pacientes experimentan esta rigidez a diario. Suele ser más marcada por las mañanas y agravarse al permanecer mucho tiempo en una misma posición, y acostumbra a mejorar al iniciar el movimiento. De hecho, la mayoría de los pacientes refieren que, para aliviar la rigidez, realizan algún tipo de ejercicio como caminar o yoga, utilizan calor local o incluso acuden a tratamientos fisioterapéuticos u osteopáticos²⁻⁴.

Los pacientes con XLH suelen padecer fatiga crónica, que describen como falta de energía, normalmente con empeoramiento vespertino. Es un síntoma no tan frecuente como el dolor o la rigidez, que se relaciona tanto con la debilidad muscular como con la interrupción del descanso nocturno por el dolor, lo que en ocasiones obliga a los pacientes a dormir también durante el día^{2,3}.

¿QUÉ TRASTORNOS NEUROLÓGICOS PUEDEN APARECER EN LA HIPOFOSFATEMIA LIGADA AL CROMOSOMA X?

La XLH puede asociar complicaciones de la columna vertebral en relación con la osificación de ligamentos, que puede conducir a la estenosis del canal medular y en los casos más graves puede requerir un tratamiento quirúrgico. Más infrecuentemente aparecen otras complicaciones como la craneosinostosis, la malformación de Chiari (8%) o la siringomielia^{5,10}. Se ha postulado que el paciente con XLH presenta mayor riesgo de padecer epilepsia y migraña que el resto de la población¹¹; sin embargo, son necesarios más estudios que confirmen esa correlación y los mecanismos fisiopatológicos que la desencadenarían.

¿CUÁL ES EL IMPACTO PSICOLÓGICO, SOCIAL, ECONÓMICO Y LABORAL DE LA HIPOFOSFATEMIA LIGADA AL CROMOSOMA X?

La mayoría de los pacientes incluidos en los estudios publicados sobre calidad de vida reportan algún tipo de impacto psicológico. Desde la adolescencia, los defectos en la talla (80-93%)^{5,12}, la desproporción en el crecimiento, la carga familiar, la pauta posológica del propio tratamiento y la incapacidad de ser totalmente independientes les generan ansiedad, estrés, falta de autoestima y confianza en sí mismos⁸. Comúnmente estos pacientes sufren acoso en la infancia y adolescencia, e igualmente son señalados hasta en la edad adulta por su aspecto físico, lo que en algunos casos los lleva a un relativo aislamiento social³. En los adultos, se añade la preocupación por el futuro, la progresión de la enfermedad y el empeoramiento de los síntomas, junto con el correspondiente impacto en las limitaciones para trabajar y los efectos adversos de la medicación, además del sentimiento de culpa y la ansiedad por la posibilidad de transmitir la enfermedad a la descendencia³. Resulta llamativo que las pacientes con XLH presenten una mayor tasa de cesáreas frente al parto vaginal que la población general¹⁰.

A nivel social, la XLH también provoca limitaciones, ya que la enfermedad impacta negativamente en la capacidad de los pacientes para realizar las tareas del hogar, para el cuidado de sus hijos y para cualquier actividad lúdica, social o laboral que implique permanecer de pie o caminar durante periodos de tiempo considerables. Estos pacientes suelen presentar una limitación funcional que, como mínimo, les impide realizar aquellos trabajos que requieren la realización de cierta actividad física, pero incluso les impide la realización de cualquier tipo de trabajo en el 13% de los casos. Además, pueden requerir jubilaciones más tempranas que las del resto de sus compañeros por la progresión de la enfermedad y los síntomas asociados^{3,4}.

A nivel económico, la enfermedad tiene un impacto nada desdeñable^{3,8}, aunque difiere dependiendo de la cobertura sanitaria de cada país. En España, por ejemplo, aunque la cobertura sanitaria es amplia, puede que los enfermos tengan que costearse los tratamientos de fisioterapia y rehabilitación u odontológicos⁴.

¿CUÁL ES EL IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA DIRECTAMENTE RELACIONADO CON EL TRATAMIENTO CLÁSICO DE LA HIPOFOSFATEMIA LIGADA AL CROMOSOMA X?

En las diferentes publicaciones que hacen referencia al tratamiento clásico o convencional de la XLH, todos los niños presentan suplementación de análogos activos de vitamina D y sales de fosfato oral. En los adultos esto es más variable, al realizarse una valoración del riesgo-beneficio de los efectos adversos a largo plazo, ya comentados, frente a la magnitud de la sintomatología. Ello hace que el porcentaje de pacientes en tratamiento sea muy variable entre cohortes^{4,10}.

El tratamiento clásico puede asociar importantes efectos adversos a largo plazo que no se observan en los pacientes no tratados¹ y que dependen de las dosis y el tiempo de tratamiento. Entre los efectos adversos más comunes destacan el hiperparatiroidismo secundario y la nefrocalcinosis¹³. El 25-42% de los pacientes presentan nefrocalcinosis en las ecografías renales realizadas^{4,10} y el 29-33%, un hiperparatiroidismo secundario que, en algunos casos, progresa a terciario y requiere de paratiroidectomía^{4,5}. También pueden presentar litiasis renales (14%) y una afectación crónica de la función renal (8%), aunque esta es rara y se relaciona con el mantenimiento a largo plazo de las condiciones anteriores⁵.

En ocasiones se ha tratado a niños con XLH con hormona del crecimiento con la finalidad de que alcancen una mayor talla al final del crecimiento; sin embargo, este tratamiento puede exagerar el crecimiento desproporcionado entre el tronco y las extremidades inferiores¹⁴.

En este contexto, la comercialización de burosumab, un nuevo anticuerpo monoclonal recombinante humano anti-FGF23, es muy prometedora para los pacientes con XLH en cuanto a los resultados obtenidos respecto al crecimiento, la prevención de la aparición –e incluso la corrección– de las deformidades óseas y la normalización en la sangre de los niveles de fosfato, fosfatasa alcalina y 1,25 dihidroxi-vitamina D.

Todos estos resultados se pueden observar en los diversos ensayos clínicos publicados¹⁵⁻²⁰, si bien todavía está pendiente de evaluar el impacto de burosumab en la carga de la enfermedad a largo plazo.

¿QUÉ TRASTORNOS DENTALES ASOCIA LA HIPOFOSFATEMIA LIGADA AL CROMOSOMA X?

La enfermedad dental es muy frecuente entre los pacientes con XLH (63-75%); las más habituales son la aparición de abscesos dentales espontáneos (82%), la pérdida de piezas dentales y el exceso de caries (52%)^{1,5,10}.

Además, el 17% de los pacientes requieren cirugía de la raíz dental y presentan más frecuentemente fallo de los implantes que la población general⁵. Estos problemas dentales se han relacionado con aspectos psicológicos y dificultad para el trabajo⁴.

¿PUEDEN SUFRIR TRASTORNOS COGNITIVOS O SENSORIALES LOS PACIENTES CON HIPOFOSFATEMIA LIGADA AL CROMOSOMA X?

La XLH se relaciona con alteraciones sensoriales, como pérdida de la audición (14-27%), *tinnitus* o acúfenos (27-46%) o vértigo (44%). En muchas ocasiones las tres condiciones coinciden en un cuadro similar al que produce el hidrops endolinfático o enfermedad de Ménière^{1,2,5,10}.

También se ha descrito algún caso de atrofia del nervio óptico, con importante afectación de la visión del ojo afecto¹⁰.

¿CUÁL ES EL IMPACTO DE LOS PACIENTES CON HIPOFOSFATEMIA LIGADA AL CROMOSOMA X EN EL SISTEMA DE SALUD?

Como toda enfermedad rara, la XLH es una entidad poco conocida por el médico o pediatra general, lo que hace que en ocasiones el diagnóstico definitivo se retrase años y para alcanzarlo el paciente sea valorado por varios especialistas y se le indiquen diferentes pruebas²¹. El retraso en el diagnóstico hace que el inicio del tratamiento se retrase, que las deformidades esqueléticas progresen y que estas acaben generando importantes secuelas.

Incluso recibiendo el tratamiento convencional, muchos pacientes siguen presentando signos de la enfermedad, cuya progresión se hace incontrolable en ocasiones. Ello condiciona una utilización de recursos sanitarios muy significativa.

Muchos pacientes requieren tratamiento analgésico para lidiar con el dolor (67-68%). La mayoría de los pacientes refieren en los estudios que estos tratamientos alivian el dolor, pero no lo hacen desaparecer por completo, por lo que, en mayor o menor medida, el paciente con XLH vive con dolor de forma continuada³⁻⁵, lo que frecuentemente le obliga a recurrir a otros tratamientos fisioterápicos u osteoterápicos.

En muchas ocasiones, los pacientes requieren de cirugías correctivas dada la gravedad de las alteraciones óseas. El tipo de cirugía más frecuente es la osteotomía. Difiere entre las series de casos, pero el 45-61% de los pacientes han requerido una o más intervenciones de cirugía correctiva y hasta el 94%, cualquier tipo de cirugía, incluyendo la reparación de fracturas^{4,5,10}.

Como consecuencia de todo ello, se estima que el 50% de los pacientes tienen que utilizar un equipamiento específico o incluso deben adaptar sus hogares o puestos de trabajo para lidiar con su talla baja y facilitar su movilidad^{2,3}.

También se ha relacionado la XLH con alteraciones cardiovasculares de aparición precoz como hipertensión arterial, hipertrofia del ventrículo izquierdo u obesidad, patología crónica que también

impactaría en la necesidad de más pruebas y seguimiento médico, así como con una afectación del sistema inmunitario aún no bien conocida. Sin embargo, estos hallazgos son inconsistentes y deben evaluarse con cautela¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Beck-Nielsen SS, Mughal Z, Haffner D, Nilsson O, Levchenko E, Ariceta G, et al. FGF23 and its role in X-linked hypophosphatemia-related morbidity. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14:58.
2. Theodore-Oklota C, Bonner N, Spencer H, Arbuckle R, Chen CY, Skrinar A. Qualitative Research to Explore the Patient Experience of X-Linked Hypophosphatemia and Evaluate the Suitability of the BPI-SF and WOMAC® as Clinical Trial End Points. *Value Health*. 2018;21(8):973-83.
3. Lo SH, Lachmann R, Williams A, Piglowska N, Lloyd AJ. Exploring the burden of X-linked hypophosphatemia: a European multi-country qualitative study. *Qual Life Res*. 2020;29(7):1883-93.
4. Seefried L, Smyth M, Keen R, Harvengt P. Burden of disease associated with X-linked hypophosphatemia in adults: a systematic literature review. *Osteoporos Int*. 2021;32(1):7-22.
5. Skrinar A, Dvorak-Ewell M, Evins A, Macica C, Linglart A, Imel EA, et al. The Lifelong Impact of X-Linked Hypophosphatemia: Results From a Burden of Disease Survey. *J Endocr Soc*. 2019;3(7):1321-34.
6. Broseta JJ, López-Romero LC, Guillén E, Gómez-Bori A, Mendizábal S, Hernández-Jaras J. Impacto en la calidad de vida en pacientes afectos de hipofosfatemia ligada al cromosoma X (XLH). Estudio de una cohorte de pacientes. Póster presentado en el XLIX Congreso de la SEN (Sociedad Española de Nefrología). *Nefrología*. 2019;39(1):1-202.
7. Díaz Curiel M, Luis Yanes MI, Vicente Calderón C, Peris Bernal P, Marín del Barrio S, Ramón M, et al. Calidad de vida en adultos con hipofosfatemia ligada al cromosoma X (XLH) en España. Póster presentado en el XXIV Congreso de la SEIOMM (Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral). *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2019;11(3):15-53.
8. Ferizović N, Marshall J, Williams AE, Mughal MZ, Shaw N, Mak C, et al. Exploring the Burden of X-Linked Hypophosphatemia: An Opportunistic Qualitative Study of Patient Statements Generated During a Technology Appraisal. *Adv Ther*. 2020;37(2):770-84.
9. Reid IR, Hardy DC, Murphy WA, Teitelbaum SL, Bergfeld MA, Whyte MP. X-linked hypophosphatemia: a clinical, biochemical, and histopathologic assessment of morbidity in adults. *Medicine*. 1989;68(6):336-52.
10. Chesher D, Oddy M, Darbar U, Sayal P, Casey A, Ryan A, et al. Outcome of adult patients with X-linked hypophosphatemia caused by PHEX gene mutations. *J Inherit Metab Dis*. 2018; 41(5):865-76.
11. Hawley S, Shaw NJ, Delmestri A, Prieto-Alhambra D, Cooper C, Pinedo-Villanueva R, et al. Higher prevalence of non-skeletal comorbidity related to X-linked hypophosphatemia: a UK parallel cohort study using CPRD. *Rheumatology*. 2020;17:keaa859.
12. Broseta JJ, López LC, Guillén E, Gómez-Bori A, Mendizábal S, Hernández-Jaras J. Morbidity and clinical laboratory findings in adults with X-Linked Hypophosphatemia (XLH). Póster presentado en el Congreso WCO-IOF-ESCEO 2019 (World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases). *Osteoporos Int S*. 2019;30(2):S253-S773.
13. 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(26):1843-8.
14. Haffner D, Nissel R, Wühl E, Mehls O. Effects of growth hormone treatment on body proportions and final height among small children with X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatrics*. 2004;113(6):e593-6.
15. Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA, Boot AM, Högl W, Linglart A, et al. Burosumab therapy in children with X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med*. 2018;378(21):1987-98.
16. Whyte MP, Carpenter TO, Gottesman GS, Mao M, Skrinar A, San Martin J, et al. Efficacy and safety of burosumab in children aged 1-4 years with X-linked hypophosphatemia: a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(3):189-99.
17. Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP, Munns CF, Ward LM, Nilsson O, et al. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphatemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393(10189):2416-27.
18. Insogna KL, Briot K, Imel EA, Kamenický P, Ruppe MD, Portale AA, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial Evaluating the Efficacy of Burosumab, an Anti-FGF23 Antibody, in Adults With X-Linked Hypophosphatemia: Week 24 Primary Analysis. *J Bone Miner Res*. 2018;33(8):1383-93.
19. Portale AA, Carpenter TO, Brandi ML, Briot K, Cheong HI, Cohen-Solal M, et al. Continued Beneficial Effects of Burosumab in Adults with X-Linked Hypophosphatemia: Results from a 24-Week Treatment Continuation Period After a 24-Week Double-Blind Placebo-Controlled Period. *Calcif Tissue Int*. 2019;105:271-84.
20. Insogna KL, Rauch F, Kamenický P, Ito N, Kubota T, Nakamura A, et al. Burosumab Improved Histomorphometric Measures of Osteomalacia in Adults with X-Linked Hypophosphatemia: A Phase 3, Single-Arm, International Trial. *J Bone Miner Res*. 2019; 34(12):2183-91.
21. Engel PA, Bagal S, Broback M, Boice N. Physician and patient perceptions regarding physician training in rare diseases: the need for stronger educational initiatives for physicians. *J Rare Dis*. 2013;1(2):1-15.