

Raquitismo Hipofosfatémico (XLH)



**JOSÉ-VICENTE
TORREGROSA Y
JUDIT CACHO**

Servicio de Nefrología y
Trasplante Renal. Hospital Clínic.
Universidad de Barcelona

Por raquitismo se entiende el defecto en la mineralización del hueso en crecimiento. La correcta mineralización del hueso requiere, entre otras, el depósito de hidroxapatita sobre una matriz ósea (osteóide) normal. La hidroxapatita es una sal de fosfato cálcico, por lo que las situaciones de hipofosfatemia mantenida van a provocar hipomineralización¹.

Conceptualmente, podemos encontrar hipofosfatemia con:

- Aumento del factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23) (causado por mutaciones de factores extrarrenales o por tumores).
- FGF23 normal o suprimido (esto es debido a mutaciones de los transportadores de fosfato a nivel del túbulo renal).

El raquitismo puede ser la consecuencia de cualquiera de los dos².

El raquitismo hipofosfatémico, también conocido como hipofosfatemia ligada al cromosoma X (XLH), término este último más apropiado, es la forma más prevalente de raquitismo hereditario.

Se ha estimado que su frecuencia es de 1 en 20.000 nacimientos.

La XLH se debe a la pérdida de función del gen PHEX (phosphate regulating endopeptidase homolog X-linked) y su transmisión sigue una herencia X-dominante, por lo que las mujeres también se ven afectadas, aunque las manifestaciones son menos intensas. Se ha descrito una amplia variedad de mutaciones, y entre ellas un número significativo de casos esporádicos resultantes de mutaciones de novo.

En el XLH, la inactivación del gen PHEX da como resultado un aumento de los niveles circulantes de FGF23. El FGF23 directamente suprime los cotransportadores renales de fosfato de sodio (NaPi-IIa y NaPi-IIc) y aumenta la excreción urinaria de fosfato (fosfaturia). Asimismo, FGF23 suprime, a nivel renal, la expresión de 1- α hidroxilasa (CYP27B1) y estimula la pro-

ducción de 24-hidroxilasa (CYP24), reduciendo así los valores séricos de la 1,25 (OH)₂D (Calcitriol) y, por tanto, la absorción intestinal de fosfato.

La disminución de la absorción intestinal de fosfato y el aumento de su eliminación renal, acabará traducándose en unos valores bajos de fósforo en sangre³ (figura 1).

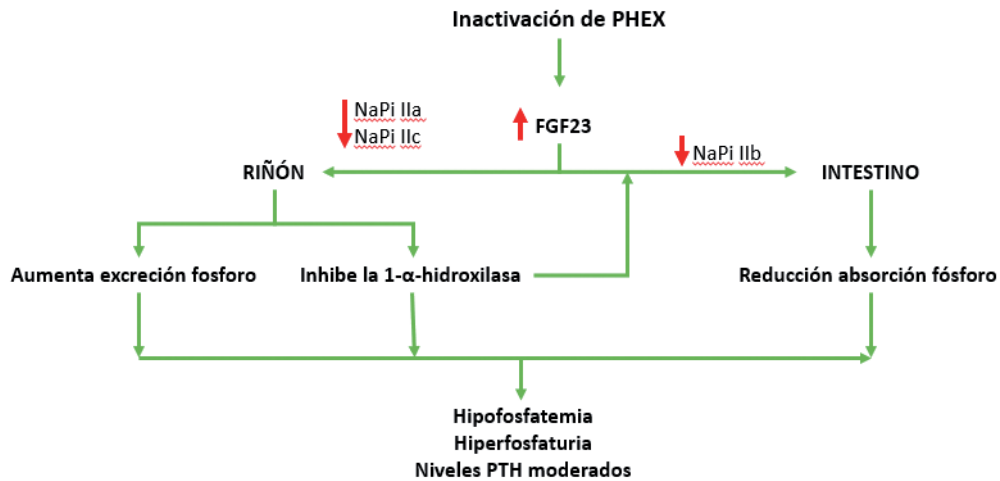


Figura 1. La hipofosfatemia ligada al cromosoma X (XLH o raquitismo hipofosfatémico) se produce una inactivación del gen PHEX que da como resultado un aumento de los niveles de FGF23. EL FGF23 suprime los cotransportadores que se encargan de la reabsorción de fosfato, así como la 1-alfa-hidroxilasa por lo que como resultado encontraremos hipofosfatemia e hiperfosfaturia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas varían en lo que a gravedad se refiere, pudiendo observarse una gran variabilidad³.

La clínica se suele iniciar a los 6 meses de vida observándose progresivamente, a nivel óseo, retraso del crecimiento con baja estatura, deformidades en extremidades inferiores como genu varus (arqueamiento) o genu valgus (piernas en X), agrandamiento de rodillas

y muñecas, alteración de la forma del cráneo (craneosinostosis) y, a veces, dolor óseo-muscular y/o articular.

Otras alteraciones frecuentemente descritas, y que van apareciendo con la edad, incluyen los abscesos dentales, así como las alteraciones auditivas como la hipoacusia, el tinnitus y los vértigos, así como las fracturas/pseudofracturas y las calcificaciones extraóseas (osteofitos, calcificaciones ligamentosas, estenosis espinal).

Niño		Adulto		
Raquitismo	Baja estatura	Caries	Perdida audición	Fracturas
Retraso crecimiento	Genu varus	Dolor óseo-articular	Tinnitus	Pseudofracturas
Retraso en andar	Genu valgus	Rigidez articular	Vértigos	Calcificaciones a extraóseas
Deformidades craneales	Alteración de la marcha	Debilidad y dolor muscular		Osteoartritis
	Osteomalacia			
	Abscesos dentales			

Tabla 1. Manifestaciones clínicas del XLH y cómo evolucionan con la edad.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en la clínica (ya descrita), los hallazgos de laboratorio y los hallazgos radiográficos.

Hallazgos de laboratorio

Los hallazgos bioquímicos característicos son la hipofosfatemia y los valores de 1,25(OH)₂D (Cal-

citriol) bajos, con una actividad de fosfatasa alcalinas elevada. El calcio en sangre es normal, así como la 25(OH)₂D (Calcidiol). La PTH suele estar normal o levemente elevada. El dato más característico es el aumento de fosfato en la orina⁴. (Tabla 2).

Ca	P	FA	PIU	FGF-23	PTH	25D	1.25D
Normal	Disminuido	Elevadas	Elevado	Aumentado	Aumentada	Normal	Disminuido

Tabla 2. Características de laboratorio en el XLH. Ca: calcio. P: fósforo. FA: fosfatasa alcalinas. PIU: fósforo urinario. FGF-23: fibroblast growth factor 23. PTH: hormona paratiroidea. 25D: Calcidiol. 1.25D: Calcitriol.

Ante un niño que presenta valores séricos de fósforo bajos deberíamos determinar la PTH (hormona paratiroidea) y la eliminación de fós-

foro en orina, En función de los resultados con- vendría proceder a determinar los valores séricos de FGF23 en sangre⁵. Ver algoritmo en figura 2.



Figura 2. Algoritmo de evaluación de un niño que presenta hipofosfatemia y se sospecha una XLH.

Hallazgos radiológicos

El estudio y seguimiento de estos pacientes se debe realizar con radiografía simple, aunque la gammagrafía ósea puede ser útil sobre todo ante sospecha de fracturas. La afectación a nivel de la metáfisis es poco llamativa y predomina en las extremidades inferiores, especialmente en zona media de la fisis distal del fémur y la fisis

proximal de la tibia, por ello son frecuentes el genu varo y el genu valgo⁴.

Hay autores que sugieren que la resonancia magnética podría tener un papel para detectar cambios en las placas de crecimiento por lo que también podría ser útil en el seguimiento, ya que existe correlación entre su resultado y los marcadores a nivel de laboratorio de la enfermedad⁶.

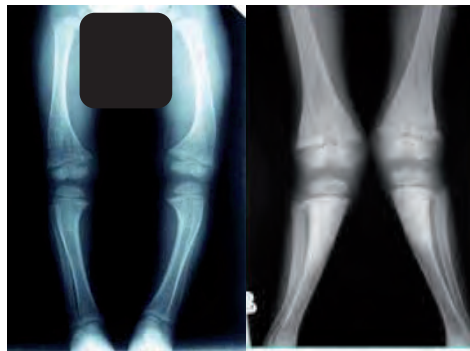


Imagen 1. Imágenes radiográficas de las extremidades inferiores en pacientes con XLH. Genu varo y genu valgo respectivamente.

TRATAMIENTO

Las manifestaciones del XLH se presentan ya en los primeros años de vida, sobre todo en los 2 años de edad cuando la velocidad de crecimiento es fisiológicamente máxima, por lo que es primordial un inicio temprano del tratamiento⁷.

Tratamiento convencional

Clásicamente ha consistido en la suplementación con fosfato vía oral y administración de dosis elevadas de Calcitriol o de 1-alfa-hidroxivitamina D⁸. Esta terapia generalmente conduce a una mejoría de los parámetros bioquímicos y mejora del raquitismo, aunque los efectos sobre el crecimiento longitudinal son a menudo escasos³. El tratamiento convencional debe ser administrado cuanto antes, una vez realizado el diagnóstico de XLH, lo que permite no solo mejorar el cua-

dro de raquitismo, sino también amortiguar el impacto de la patología sobre el crecimiento y globalmente mejorar el pronóstico de la talla final⁹.

Existe bajo este tratamiento riesgo de hipercalcemia, hipercalciuria, hiperparatiroidismo, nefrocalcinosis e intolerancia digestiva. Así mismo es de destacar que el tratamiento con vitamina D y fósforo aumenta aún más los niveles de FGF23 ya de base elevados en esta patología³. Debe evitarse la hipercalciuria o hipercalcemia, y en caso de ocurrir es aconsejable la interrupción transitoria de la administración de calcitriol o 1-alfa-vitamina D con reducción posterior de la dosis total al menos a un 75% de la dosis previa.

La dosis recomendada de ambos tratamientos podemos encontrarla en la tabla 1.

	Suplementos de fosfato	Vitamina D
Dosis inicial recomendada	20-40mg/Kg/día fraccionado en 3-5 dosis	Calcitriol o Alfa-calcidol: 20-30ng/Kg/día en 2-3 dosis
Dosis óptima	80-100mg/Kg/día individualizado según edad y clínica del paciente	Dosis mínima necesaria para controlar el hiperparatiroidismo y mantener una salud ósea correcta
Efectos secundarios	Gastrointestinales, Nefrocalcinosis, Hiperparatiroidismo	Hipercalciuria, Nefrocalcinosis
Fórmulas	<ul style="list-style-type: none"> • Solución de P oral o solución de Houlie: 1mmol P/mL • Phosphate Sandoz 500mg: 16,1mmol/P/comprimido • Fosfato sódico monobásico NM: 26mmol P/sobre 	<u>Calcitriol</u> : 0,25 y 0,5ug (cápsulas) <u>Alfacalcidol</u> 0,2ug por mL, solución oral (gotas)
Monitorización	<p><i>Eficacia del tratamiento:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Valores de calcio, PTH, calciuria, fosfaturia cada 4 meses • Radiografías óseas <p><i>Efectos adversos:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Calcemia, calciuria y PTH. • Ecografía reglada para ver presencia nefrocalcinosis cada 1-5 años <p><i>Seguimiento multidisciplinar:</i> Nefrólogos, endocrinólogos, ortopedas, cirujanos maxilofaciales, odontólogos, nutricionistas, radiólogos y fisioterapeutas</p>	

En pacientes adultos no está bien establecido el rol del tratamiento y, generalmente se limita a adultos afectados y sintomáticos con dolor óseo,

elevación de la fosfatasa alcalina, pseudofracturas recurrentes o antes de una cirugía ortopédica programada⁹.

Hormona de crecimiento

Dosis mantenidas de hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH) han mostrado una mejora en la velocidad de crecimiento y en las concentraciones de fosfato, sin embargo, no hay evidencia clara sobre la eficacia de este tratamiento. Existe la preocupación de que un aumento de la velocidad de crecimiento inducido por la administración de rhGH pueda agravar las deformidades óseas, sobre todo en aquellos pacientes que antes de recibir rhGH ya tienen curvados los huesos de las extremidades inferiores¹⁰.

Hoy en día, no se recomienda el tratamiento de rutina con rhGH en los pacientes afectos de XLH. Los niños con baja estatura probablemente podrían beneficiarse del tratamiento combinado con rhGH, vitamina D y fósforo⁵.

Anticuerpos monoclonales humanizados anti-FGF23

Por último, recientemente disponemos de nuevas terapias dirigidas contra FGF23. Burosumab es un anticuerpo monoclonal (IgG1) totalmente humano dirigido frente a FGF23. Se une a FGF23 e inhibe su actividad por lo que se restablece la reabsorción tubular de fosfato en el riñón y aumenta la producción de $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$.

Existen ensayos clínicos recientes realizados en adultos y niños que avalan el beneficio del empleo de este anticuerpo monoclonal en pacientes con XLH⁹. Se administra subcutánea-

mente cada 2-4 semanas. Se ha visto que el tratamiento con Burosumab produjo mejora en cuanto a las lesiones radiológicas de raquitismo y deformidades óseas, niveles séricos de fosfato, fosfatasa alcalina y $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$, talla, capacidad física para la marcha, síntomas subjetivos de dolor e impotencia funcional.

Todavía no existe evidencia de este fármaco sobre sus efectos a largo plazo en lo que al crecimiento longitudinal se refiere, sin embargo, el efecto de los niveles elevados de FGF23 sobre la talla hace pensar que optimizar sus niveles optimizaría el crecimiento y mejoraría la talla final¹.

Se recomienda iniciar Burosumab en niños mayores de 1 año con: evidencia radiográfica de afectación ósea que no ha respondido al tratamiento convencional, complicaciones o mala tolerancia al tratamiento convencional⁵.

En adultos se podría iniciar tratamiento ante la persistencia de dolores óseos o articulares u osteomalacia que dificulten las actividades diarias, fracturas o pseudofracturas y falta de respuesta o complicaciones secundarias al tratamiento convencional⁵.

SEGUIMIENTO

Y, por último, mostramos un esquema de recomendaciones de seguimiento en los pacientes con XLH¹¹.

Evaluación		Frecuencia			
		1-3 meses	3-6 meses	6-12 meses	Otras frecuencias
Valores laboratorio	Calcio plasmático, PTH, Creatinina, fosfatasa alcalina, fosfato plasmático	Menores 5 años	5-18 años	Adultos	
	Calcio/Creatinina en orina		En todos los pacientes bajo tratamiento		
	25-OH-vitD			En todos los pacientes	
Evaluación antropométrica (peso, talla, distancia intermaleolar, distancia intercondilar)		Menores de 5 años	5-18 años	Adultos	
Hallazgos radiológicos	Radiografías de extremidades inferiores y muñecas para evaluar la extensión de la enfermedad esquelética			6 meses tras inicio tratamiento. Cada 1-2 años en pacientes pediátricos	
	Medición de la edad ósea para evaluar potencial de crecimiento			Cada 1-2 años (pacientes pediátricos con baja estatura)	
	Radiografías de miembros inferiores para evaluar para fracturas, entesopatías				Previo a inicio de tratamiento y cuando sea clínicamente necesario
Otras	Presión arterial			Cada 6 meses en todos los pacientes	
	Ultrasonografía renal				Cada 1-2 años en pacientes bajo tratamiento
	Dental			Cada 6 meses en todos los pacientes	
	Oído				Cuando sea necesario en pacientes mayores de 6 años
	Calidad de vida			Cada 1-2 años	
	Consejo genético				En el momento del diagnóstico, durante la transición a cuidado de adultos, y durante la familia planificación

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez Portillo M., Torregrosa J.V. Patologías asociadas a alteraciones de la regulación del FGF23. España. Elsevier España, S.L.U. B5190-2019.
2. Bitzan M., Goodyer P.R. Hypophosphatemic Rickets. *Pediatr Clin North Am* 2019;66:179-207.
3. Fuente R., Gil-Peña H., Claramunt-Taberner D., et al. X-linked hypophosphatemia and growth. *Rev Endocr Metab Disord* 2017;18:107-115.
4. Luis Yanes M.I., Marín del Barrio S. Raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X: de la clínica al diagnóstico. *Med Clin Monogr* 2018;19:18-22.
5. Haffner D., Emma F., Eastwood D.M., et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphatemia. *Nature Reviews* 2019;15:435-55.
6. Linglart A., Bioso-Duplan M., Briot K., et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocr Connect* 2014;3:R13-30.
7. Schutt S.M., Schumacher M., Holterhus P.M., et al. Effect of GH replacement therapy in two male siblings with combined X-linked hypophosphatemia and partial GH deficiency. *Eur J Endocrinol* 2003;149:317-21.
8. Ariceta G. Avances en el tratamiento del raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X: FGF-23, la llave del metabolismo óseo. Tratamiento actual del raquitismo hipofosfatémico y sus limitaciones. *Med Clin Monogr* 2018;19:36-39.
9. Carpenter T.O., Whyte M.P., Imel E.A., et al. Burosumab therapy in children with X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med* 2018;378:1987-98.
10. Meyerhoff N., Haffner D., Staude H., et al.; Hypophosphatemic Rickets Study Group of the Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie and Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie. Effects of growth hormone treatment on adult height in severely short children with X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatr Nephrol* 2018;33:447-56.
11. Dahir K., Roberts M.S., Krolczyk S., Simmons J.H. X-Linked Hypophosphatemia: A New Era in Management. *J Endocr Soc* 2020;4:1-15.