



ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA
DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

ARCHIVOS LATINOAMERICANOS DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

Órgano oficial de la Asociación
Latinoamericana de Nefrología Pediátrica

Miembro de la INTERNATIONAL PEDIATRIC NEPHROLOGY ASSOCIATION (IPNA)

ÍNDICE

Editorial

Dr. Ramón Exeni	115
-----------------------	-----

CAPÍTULO I.

Raquitismos: Su clasificación y fisiopatología. XLH	116
---	-----

CAPÍTULO II.

Diagnóstico y presentación clínica del XLH	126
--	-----

CAPÍTULO III.

Tratamiento del XLH	136
---------------------------	-----

CAPÍTULO IV.

Transición en el manejo del XLH del niño al adulto	153
--	-----

CAPÍTULO V.

El paciente adulto con XLH	164
----------------------------------	-----

CAPÍTULO VI.

Complicaciones traumatológicas y manejo ortopédico del XLH	182
--	-----

CAPÍTULO VII.

Enfoque, tratamiento y complicaciones odontológicas del XLH	187
---	-----

CAPÍTULO VIII.

Aspectos genéticos en el XLH	192
------------------------------------	-----

¿SABÍAS QUE EL XLH ES LA PRINCIPAL CAUSA HEREDITARIA DE RAQUITISMO?

Aprender el manejo temprano ayuda a mejorar la calidad de vida de los pacientes

¿QUÉ ES XLH?

XLH es una Hipofosfatemia Crónica causada por el aumento de la actividad del Factor de Crecimiento de Fibroblastos (FGF23) que resulta en una salud esquelética, muscular y dental deficiente y un deterioro de la función física^{1,2}

¿CUÁL ES LA CAUSA?

La Hipofosfatemia Crónica se debe al aumento de la actividad de la hormona proteica FGF23 producida en los huesos, principalmente por osteocitos, para regular los niveles séricos de fosfato, que se evidencia en la pérdida renal y en la disminución de la absorción intestinal^{1,2}

Regístrate en www.endoweb.net y participa gratis del primer Curso Virtual XLH (cupos limitados)

Se entrega certificado con 53 horas crédito

Este curso fue posible gracias a una beca educativa irrestricta del laboratorio Ultragenyx. Los contenidos científicos se desarrollaron de manera totalmente independiente.



Con el aval científico del

IDIM
SOMOS
EDUCACIÓN
CIENTÍFICA

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(7):1381-1388.
2. Ruppe MD. X-Linked Hypophosphatemia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al, eds. GeneReviews (Internet). Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017.



ASOCIACIÓN
LATINOAMERICANA DE
NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA
Miembro de la
INTERNATIONAL
PEDIATRIC NEPHROLOGY
ASSOCIATION (IPNA)

Consejo Directivo

Secretaria General

Melvin Bonilla (Puerto Rico)

Secretario Tesorero

Nilka De Jesús Gonzalez (Puerto Rico)

Ex-Secretario General

Vera Koch (Brasil)

Secretario General Electo

Francisco Cano (Chile)

SECRETARIOS ASISTENTES

Zona 1:

México, Centroamérica y Caribe

Judith Exanthus (Haití)

Yolanda Fuentes (México)

Zona 2:

Venezuela, Colombia, Ecuador, Perú, Bolivia

Marcos Saldaña (Bolivia)

Peter Hualpa (Perú)

ZONA 3:

Paraguay, Uruguay, Brasil, Argentina, Chile

Laura Alconcher (Argentina)

Felipe Cavagnaro (Chile)

Representantes ante IPNA

Francisco Cano (Chile)

Jaime Restrepo (Colombia)

Florencio Mc Carthy (Panama)

Mara Medeiros (México)

Paulo C. K. Nogueiras (Brasil)

Natalia Mejía (Colombia)

Nilzete Liberato Bresolin (Brasil)

Editor Jefe de la Revista Archivos

Latinoamericanos de Nefrología Pediátrica

Ramón Exeni (Argentina)

Presidente del Congreso ALANPE 2020

Mara Medeiros (México)

Edición digital.

Registro de la Propiedad Intelectual: 329.386.

Los trabajos y opiniones que se publican en

Archivos Latinoamericanos de Nefrología Pediátrica

son de exclusiva responsabilidad de los autores.

Todos los derechos reservados. Ninguna parte de esta

publicación puede ser reproducida o transmitida en ninguna

forma y por ningún medio digital, mecánico, de fotocopia,

grabación u otros, sin permiso previo escrito de la

Asociación Latinoamericana de Nefrología Pediátrica.

IDEOGRAFICA
SERVICIOS EDITORIALES

telefax: 54-11-4327-1172

ideografica1988@gmail.com

ARCHIVOS LATINOAMERICANOS DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

Órgano oficial de la Asociación
Latinoamericana de Nefrología Pediátrica

Editor Responsable: Dr. Ramón Exeni (Argentina)

Coeditores:

Carlos Saieh Andonie (Chile), Francisco Cano (Chile),
Marcelo Tavares (Brasil) y Mara Medeiros Domingo (México)

Comité Editorial

Adragna, Marta (Argentina)

Alconcher, Laura (Argentina)

Alvarez, Enrique (Chile)

Ariza, Marcos (Venezuela)

Baez Mendez de Ladoux, Diana (Paraguay)

Barros Amin, Adauto (Brasil)

Bercowsky, Alberto (Venezuela)

Bibiloni, Norma (Argentina)

Bonilla, Felix Melvin (Puerto Rico)

Bosque, Milagros (Venezuela)

Bresolin, Nilzette Liberato (Brasil)

Briones, Liliana (Argentina)

Caletti, María Gracia (Argentina)

Cánepa, Carlos (Argentina)

Casellas, José María (Argentina)

Cavagnaro, Felipe (Chile)

Caviedes, Nury (Venezuela)

Chávez, Juan (Venezuela)

Delucchi Bicocchi, María Angela (Chile)

Delgado, Norma (Argentina)

Diéguez, Stella (Argentina)

De la Cruz Paris, Jorge (Colombia)

Exeni, Andrea Mariana (Argentina)

Exeni, Claudia Elena (Argentina)

Espinosa, Digna (Cuba)

Fernández de Castro, Juan (México)

Ferraris, Jorge (Argentina)

Florentín de Merech, Leticia (Paraguay)

Florín, José (Cuba)

Freire Valencia, Oswaldo (Ecuador)

Freundlich, Michael (USA)

Gallo, Guillermo (Argentina)

García Alvarez, Ramiro (México)

García Druck, Clotilde (Brasil)

Garin, Eduardo (USA)

Gastelbondo Amaya, Ricardo (Colombia)

Goldraich, Noemia (Brasil)

Gomez, Ariel (USA)

Gordillo de Anda, Rodolfo (México)

Gordillo Paniagua, Gustavo (México)

Gordillo, Berta Blum de (México)

Goretti Penido, María (Brasil)

Grimoldi, Irene (Argentina)

Grünberg, José (Uruguay)

Guignard, Jean-Pierre (Suiza)

Hernández, Rodolfo (Costa Rica)

Higuera, Walter (Perú)

Inchaurregui, Elida (Argentina)

Koch, Vera (Brasil)

Lagomarsino, Edda (Chile)

Lahoz, Marta (Argentina)

Lascurain de Arza, Ana (Paraguay)

Laso, María del Carmen (Argentina)

Lima, Eleonora (Brasil)

López, Michelle (Venezuela)

Madrigal, Gilbert C. (Costa Rica)

Martini, Rodolfo (Argentina)

Mayado, Cristina (Uruguay)

Medeiros Domingo, Mara (México)

Mejía, Natalia (Colombia)

Mena Castro, Emilio (República Dominicana)

Mendilaharsu, Fernando (Argentina)

Mendoza de Herman, Gladis (Guatemala)

Miceli, Susana (Argentina)

Monteverde, Marta (Argentina)

Mora Muñoz, Alejandra (México)

Mota Hernández, Felipe (México)

Muñoz Arispe, Ricardo (México)

Ojeda Duran, Simón (México)

Orta Sibú, Nelson (Venezuela)

Pinto, Viola (Chile)

Rahman, Ricardo (Argentina)

Rebori, Anabella (Uruguay)

Remedi, Roberto (Argentina)

Repetto, Horacio (Argentina) †

Restrepo, Consuelo (Colombia)

Restrepo, Jaime (Colombia)

Reyner, Loza (Perú)

Rodríguez Iturbe, Bernardo (Venezuela)

Rodríguez Soriano, Juan (España)

Sakihara Asato, Graciela (Perú)

Saldaña, Marcos (Bolivia)

Salusky, Isidro (USA)

Sandoval Díaz, Mabel (Nicaragua)

Sebastián Ruiz, María José (México)

Seguias, Nahem (Venezuela)

Sierro, Alicia (Argentina)

Strauss, José (USA)

Toporovsky, Julio (Brasil)

Urdaneta, Eliexer (Venezuela)

Valdez, Martín Santiago (Cuba)

Vallejos, Graciela (Argentina)

Valles, Patricia (Argentina)

Vásquez, Luis (Argentina)

Vázquez, Aida (Argentina)

Velasco Suárez, María (Uruguay)

Velásquez Jones, Luis (México)

Viard, Verónica (Argentina)

Verocay, Cristina (Uruguay)

Wainsztein, Raquel (Argentina)

Zilleruelo, Gastón (USA)



ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA
DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

Órgano oficial de la Asociación
Latinoamericana de Nefrología Pediátrica

Miembro de la INTERNATIONAL PEDIATRIC NEPHROLOGY ASSOCIATION (IPNA)

ÍNDICE

Editorial	115
<i>Dr. Ramón Exeni</i>	
CAPÍTULO I. Raquitismos: Su clasificación y fisiopatología. XLH	116
1. Raquitismo Hipofosfatémico Familiar XLH. Definición y clasificación de los distintos tipos de raquitismo. Clínica y epidemiología.....	116
<i>Dr. Hamilton Cassinelli</i>	
2. Fisiología del factor de crecimiento del fibroblasto 23 – FG-F23	119
<i>Dr. Luiz Castro</i>	
CAPÍTULO II. Diagnóstico y presentación clínica del XLH	126
1. Anamnesis y evaluación clínica, bioquímica y radiológica. Diferentes presentaciones clínicas y sus diagnósticos diferenciales....	126
<i>Dr. Hamilton Cassinelli</i>	
2. Integración de los conocimientos teóricos mediante casos clínicos.....	131
<i>Dra. Verónica Figueroa</i>	
CAPÍTULO III. Tratamiento del XLH	136
1. Manejo convencional (sales de fósforo y calcitriol)	136
<i>Dr. Oscar Brunetto</i>	
2. Complicaciones y desafíos del tratamiento convencional	139
<i>Dr. Oscar Brunetto</i>	
3. Nuevas alternativas de tratamiento. Desarrollo clínico de la nueva molécula burosumab y opinión clínica.....	141
<i>Dr. Javier San Martín</i>	
CAPÍTULO IV. Transición en el manejo del XLH del niño al adulto	153
1. La importancia de prevenir las complicaciones esqueléticas a largo plazo	153
<i>Dra. Soraya Lopes Sader</i>	
2. Trasferencia del cuidado del paciente pediátrico al paciente adulto	158
<i>Dra. Virginia Fano</i>	
3. Raquitismo hipofosfatémico hereditario	160
<i>Dra. Gisela Lorena Viterbo; Dra. Mariana del Pino; Dra. Alejandra Arenas</i>	
CAPÍTULO V. El paciente adulto con XLH	164
1. La importancia de la prevención de las complicaciones esqueléticas a largo plazo.....	164
<i>Dra. María Belén Zanchetta</i>	
2. Nuevas alternativas de tratamiento en adultos: burosumab, anticuerpo monoclonal contra el FGF 23	171
<i>Dr. Javier San Martín</i>	
CAPÍTULO VI. Tratamiento ortopédico de XLH	182
Complicaciones traumatológicas y manejo ortopédico del XLH.....	182
<i>Dr. Eduardo Stéfano</i>	
CAPÍTULO VII. Enfoque y tratamiento odontológico del XLH	187
<i>Dra. Virginia Prelasco</i>	
CAPÍTULO VIII. Genética	192
Aspectos genéticos en el XLH.....	192
<i>Dra. María Lucía Castro</i>	

Editorial

RAQUITISMO HIPOFOSFATÉMICO FAMILIAR

Cerramos el año 2019 con la publicación de un número dedicado exclusivamente a un tema muy apasionante como es el Raquitismo Hipofosfatémico Familiar.

Motiva esta publicación la decisión del Comité Editorial de resaltar los avances más importantes en enfermedades que hasta el momento tenían tratamientos insuficientes y llevaban a graves secuelas con evolución muy tórpida y que no permitían una infancia normal.

Por años el tratamiento del Raquitismo Hipofosfatémico se reducía a aportes de soluciones con fósforo, aportes de los diversas tipos de vitamina D y cruentos tratamientos ortopédicos.

El laboratorio Ultragenyx desarrolla el Burosumab que marca un hito en el tratamiento de estos pacientes con un cambio dramático en su calidad de vida y en sus perspectivas futuras.

Este número comprende ocho capítulos con catorce artículos que tratan todos los aspectos de la enfermedad siendo desarrollados por expertos del más alto nivel.

El temario y los autores fueron sugeridos por el Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas (IDIM) con total acuerdo con nuestro Comité Editorial.

Por única vez este número tendrá las 2 versiones, en papel y *online*. Se distribuirán 700 ejemplares en español y 300 en portugués.

Celebramos el progreso que representa este nuevo tratamiento y esperamos esta publicación sea un aporte para el conocimiento de lo que es seguramente el mayor avance en el tratamiento del Raquitismo Hipofosfatémico Familiar.

Dr. Ramón Exeni

Editor

*Archivos Latinoamericanos
de Nefrología Pediátrica*

CAPÍTULO I.

RAQUITISMOS: SU CLASIFICACIÓN
Y FISIOPATOLOGÍA. XLH

1. Raquitismo hipofosfatémico familiar XLH.

Definición y clasificación de los distintos tipos de raquitismo.

Clínica y epidemiología

Dr. Hamilton Cassinelli^a

DEFINICIÓN

Como definición se puede decir que la osteomalacia y el raquitismo son una condición en la cual la mineralización del tejido osteoide no ocurre en forma normal.

Es un desorden, por definición, de diferenciación defectuosa del condrocito y de la mineralización del cartílago de crecimiento con una mineralización defectuosa del tejido osteoide. Esto se debe, en general, a dos problemas: falla de aporte de minerales, ya sea por falta de vitamina D y/o de calcio (a esto se lo denomina raquitismo calciopénico), o falta de mineral de fósforo (raquitismo u osteomalacia hipofosfatémica).¹⁻²

Es importante tener en cuenta que en principio se habla del término osteomalacia y del término raquitismo, porque cualquier individuo puede tener osteomalacia, pero solamente pueden tener raquitismo aquellos que tienen los cartílagos de crecimiento abiertos. Por eso dentro de los huesos de niños/adolescentes se encontrará osteomalacia, pero solamente en aquellos que tienen los cartílagos de crecimiento abiertos se podrán hallar lesiones de raquitismo. En cambio, en los adultos no hay posibilidades de encontrar signos clínicos de raquitismo.

NUEVOS CONCEPTOS

Los nuevos conceptos sobre el raquitismo estipulan que se hace el diagnóstico sobre una correcta anamnesis, o sea una historia clínica, interrogatorio, un correcto examen físico y las pruebas bioquímicas que pueden determinar qué tipo de raquitismo se tiene, pero se va a **confirmar el diagnóstico de raquitismo exclusivamente** por las **alteraciones radiológicas**. Está determinado también que los niños de todas las edades que tienen causas de raquitismo tienen un mayor riesgo de fractura, por lo tanto, es importante conocer bien el diagnóstico.²

CLASIFICACIÓN

Hay varias clasificaciones y todas son válidas, la siguiente es la que se estudiará en este caso. Los raquitismos más comunes son los calciopénicos, donde el raquitismo nutricional por deficiencia de vitamina D (también llamado raquitismo carencial) es por prevalencia en la mayor parte del mundo el más frecuente¹ (Tabla 1).

a. Pediatra especializado en Endocrinología Pediátrica. Médico de planta de la División de Endocrinología, Hospital de Niños R. Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina.

Tabla I

1. Raquitismo calciopénico

- Déficit nutricional de Vit. D (carencial)
- Déficit absorción de Vit. D asociado o no a falta de exposición solar
- Malabsorción de Vit. D y/o calcio secundario: Enf. Gastrointest, Enf. Celíaca, insuficiencia pancreática, Enf. Inflamatoria intestinal, resección extensa de intestino delgado
- Déficit nutricional de calcio

2. Raquitismo hipofosfatémico**por déficit de fósforo**

- Carencia de fosfato
- **Raquitismos hipofosfatémicos familiares:**
 - Raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X
 - Dominante autosómico
 - Recesivo autosómico
 - Hereditario dominante con/sin hipercalciuria
- Hipofosfatémico tumor dependiente (oncogénico)

3. Raquitismo por anomalías primarias del metabolismo de la Vit D

- Tipo I: Déficit de 1 α hidroxilasa
- Tipo II: resistencia hereditaria al 1,25 (OH) $_2$ Vit. D

4. Mixtos

- Raquitismo de las tubulopatías: acidosis renales primitivas, Síndrome de Fanconi, Síndrome de Dent
- Insuficiencia renal crónica (osteodistrofia renal)

La otra causa dentro de los raquitismos calciopénicos es la deficiencia de aporte en la dieta de calcio, aunque se tengan niveles adecuados de vitamina D, esto puede llevar a un raquitismo de tipo carencial con las mismas características radiológicas.

Luego, en orden de incidencia, en pediatría se ven los raquitismos hipofosfatémicos (por déficit de fósforo), que pueden ser por carencia de fosfato (recién nacido de pre-término), y los raquitismos familiares. Y es aquí, el raquitismo hipofosfatémico

ligado al cromosoma X (también conocido como XLH), es la segunda causa en frecuencia dentro de las etiologías de raquitismo y el primero de los de origen hereditario en la población pediátrica. También existen otros, como el dominante autosómico, el recesivo autosómico hereditario dominante (con o sin hipercalciuria) y el tumor dependiente (llamado raquitismo oncogénico, muy poco frecuente en pediatría).

Las otras causas de raquitismo son más raras, como el raquitismo por anomalías primarias en el metabolismo de la vitamina D: el Tipo 1 por déficit de la alfa 1 hidroxilasa, el Tipo 2 por resistencia hereditaria a la 1,25 dihidroxi vitamina D $_3$, y los raquitismos mixtos como las tubulopatías, la insuficiencia renal crónica, el síndrome de Dent.

Es importante conocer los estadios del raquitismo carencial o por deficiencia de vitamina D, porque pueden confundirse con el diagnóstico de raquitismo hipofosfatémico¹ (Figura 1).

Los estadios evolutivos del raquitismo carencial constan de tres etapas, una primera a donde hay un déficit incipiente del aporte de vitamina D, con lo cual se produce una discreta hipocalcemia, aumento de los niveles de PTH (hiperparatiroidismo secundario compensatorio) con lo cual se normaliza el calcio, y posteriormente se entra a la tercera etapa en donde se observa una persistencia en forma crónica de la deficiencia de vitamina D. Sigue disminuyendo el calcio, el fósforo, y aumenta la PTH, con las diferentes variaciones de los marcadores del calcio, el fósforo, la fosfatasa alcalina, la PTH, la 1,25 dihidroxi vitamina D. Por eso es muy importante diferenciar esta tercera etapa del raquitismo carencial, para que no se confunda con un raquitismo hipofosfatémico.

RAQUITISMO HIPOFOSFATÉMICO LIGADO AL CROMOSOMA X (O XLH)

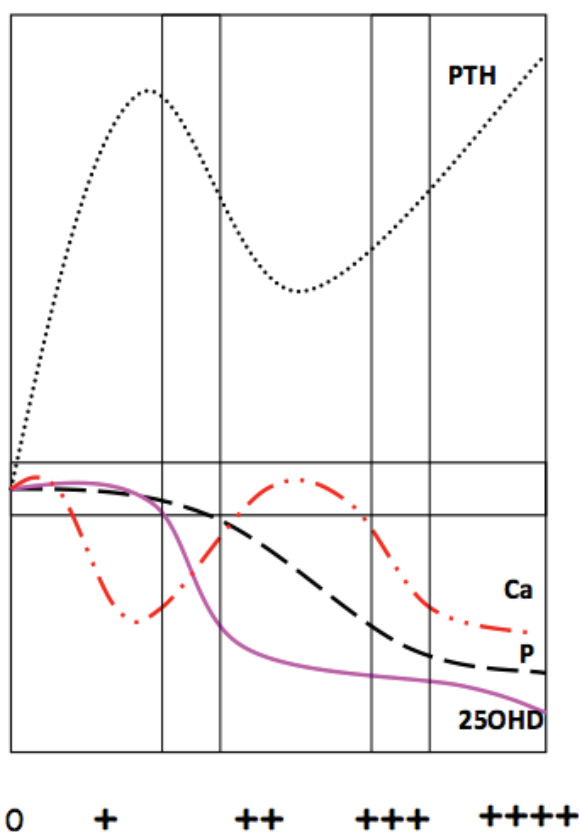
Se sabe que el raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X es el **raquitismo hereditario más común** en la población pediátrica. Si bien es una enfermedad rara porque afecta a 1 en 20.000 nacimientos, dentro de la población pediátrica es la segunda causa de raquitismo.

Al ser una enfermedad poco frecuente, puede

ocurrir que, en la vida profesional de un pediatra, nunca vea a un paciente con estas características, o inclusive, que lo interprete erróneamente y sugiera un tratamiento inadecuado, se retrase el diagnóstico y empeore la calidad de vida de estos pacientes.

El raquitismo hipofosfatémico ligado a X es una enfermedad genética, y se hereda la mutación del cromosoma X de alguno de los padres. Mientras que una de cada tres personas con XLH va a tener una mutación espontánea.¹⁻³

Figura 1. Estadios evolutivos del raquitismo carencial. Depleción progresiva de 25 OH Vitamina D



ASPECTOS PARA DESTACAR

- El raquitismo solo puede ocurrir en presencia de epífisis no fusionadas ya que se manifiesta en las placas de crecimiento
- El diagnóstico se hace sobre una base de historia clínica, examen físico, laboratorio, y fundamentalmente se confirma por las radiografías
- El raquitismo XLH es el trastorno hereditario más común dentro de la homeostasis del fósforo

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Allgrove J, Shaw NJ, Calcium and Bone Disorders in Children and Adolescents. Endocr Dev. Basel, Karger, 2009. DOI: 10.1159/isbn.978-3-318-05467-5.
2. Munns, C. F., Shaw, N., Kiely, M., Specker, et. al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets, The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 2016, 101(2), 394–415. doi: 10.1210/jc.2015-2175.
3. Haffner D, Francesco E, Deborah M. Eastwood, et. al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X- linked hypophosphataemia. Nature Reviews, 2019. doi: org/10.1038/s41581-019-0152-5.

2. Fisiología del factor de crecimiento del fibroblasto 23–FGF-23

Dr. Luiz Claudio Castro^a

INTRODUCCIÓN

El fósforo, sea en su forma iónica, compuesto de proteínas y lípidos o cationes, como el Ca^{2+} y Mg^{2+} , es un elemento con participación activa en la regulación de diversos procesos biológicos esenciales del mantenimiento de la vida¹. Está involucrado con la regulación del metabolismo energético celular a través de reacciones de fosforilación y desfosforilación de sustratos metabólicos, como el trifosfato de adenosina (ATP) y el difosfato de adenosina (ADP); en la catálisis de reacciones enzimáticas y en procesos de señalización intracelular post-receptor. También constituye un componente esencial de la estructura molecular de ácidos nucleicos (DNA, RNA) y de fosfolípidos que componen las membranas celulares; participa del proceso de homeostasis ácido-base y es fundamental en la integridad del tejido esquelético por componer los cristales de hidroxiapatita $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ que mineralizan la matriz osteoide.¹⁻²

Desórdenes del metabolismo del fósforo pueden causar o ser consecuencias de una serie de condiciones clínicas³⁻⁴. Por ejemplo, la hipofosfatemia puede dar lugar a alteraciones en la reabsorción

tubular renal de fosfato y a su vez puede llevar al raquitismo hipofosfatémico y a la osteomalacia. En otro espectro de los disturbios de ese elemento, la hiperfosfatemia puede ser secundaria a un cuadro de insuficiencia renal crónica y a su vez puede causar precipitación del fosfato de calcio en varios tejidos, como en las paredes de los vasos sanguíneos y otros tejidos blandos, y hasta en el sistema nervioso central, en topografías como el parénquima renal, los ganglios de la base en casos de hipoparatiroidismo y pseudohipoparatiroidismo³⁻⁴. Evidencias científicas recientes describen a la hiperfosfatemia como un importante componente y factor de riesgo asociado al desarrollo de la enfermedad cardiovascular, así como al aumento de la tasa de mortalidad entre esos pacientes, independiente de estar o no la hiperfosfatemia asociada a la enfermedad renal crónica, siendo varios mecanismos descritos y propuestos para esa correlación.⁵

De esa forma, para que la fisiología sistémica se establezca adecuadamente, el organismo tiene herramientas intrínsecas que promueven el mantenimiento de las concentraciones séricas del fósforo en intervalos finamente ajustados para asegurar su homeostasis.¹⁻⁴

a. Pediatra con Área de Actuación en Endocrinología Pediátrica. Profesor Adjunto del Departamento de Pediatría de la Universidad de Brasília. Doctorado en Ciencias de la Salud por la Universidad de Brasília. Residencia Médica en Pediatría y en Endocrinología Pediátrica por la Universidad Federal de São Paulo/Escuela Paulista de Medicina. Graduación en Medicina y en Geología por la Universidad de Brasília. Investigación: disturbios osteo-metabólicos en pediatría.

METABOLISMO DEL FÓSFORO

Las concentraciones séricas del fósforo son edad-dependiente, de manera que cuanto más joven el individuo, más elevada es su concentración, como se muestra a continuación⁶:

Edad	Fosfato sérico
< 12 meses	4,8 - 7,4 mg/dL
1 año - 4 años y 11 meses	4,5 - 6,2 mg/dL
5 años - 1 año pre-estirón	3,6 - 5,8 mg/dL
1 año pre-estirón - parada de crecimiento	3,1 - 4,7 mg/dL
Adultos	2,5 - 4,5 mg/dL

Todavía no se conocen los detalles de los mecanismos fisiológicos envueltos en esa distribución distinta de las concentraciones séricas de fosfato en las diferentes etapas del crecimiento. Sin embargo, es bien sabido que la homeostasis del metabolismo del fósforo resulta de una interacción armoniosa y continua entre los procesos de absorción intestinal, de distribución entre los compartimentos del organismo (sangre, células de varios tejidos, y en especial del tejido óseo, donde se encuentra cerca del 85% de sus reservas en el organismo) y de la excreción renal. Así, los principales órganos y tejidos envueltos en su fisiología son las paratiroides, el intestino proximal, riñones y huesos.^{1,3-7}

La absorción intestinal del fósforo ocurre esencialmente en las porciones proximales del intestino delgado, duodeno y yeyuno, y puede darse por procesos de difusión pasiva (a través del espacio entre las células) o por mecanismos activos, en los cuales son utilizadas proteínas de la familia de co-transportadores tipo 2 b de sodio y fósforo inorgánico (NPT2b) presentes en el borde en cepillo del epitelio intestinal.⁸⁻⁹ La actividad de las proteínas NPT2b es regulada por la cantidad de fósforo dietético y por la concentración sérica de calcitriol. Cuanto mayor la cantidad de fósforo en la dieta y de calcitriol en el organismo, menor la expresión y la actividad de esa proteína para proteger al individuo contra la hiperfosfatemia.⁸⁻⁹

Después de la absorción intestinal, el fósforo es distribuido a varios compartimentos del orga-

nismo, siendo compuesto de proteínas, lípidos y cationes (Ca^{2+} e Mg^{2+}) o se mantiene en el estado iónico. Compone la estructura de moléculas (ATP, ADP, fosfolípidos de membranas celulares, cristales de hidroxapatita) y participa de reacciones químicas para la generación de energía y mantenimiento del metabolismo de los diversos tejidos, órganos y sistemas.^{1-3,8}

El fósforo iónico de la circulación sanguínea es filtrado por los riñones, siendo una parte reabsorbida en los túbulos renales proximales y el restante excretado por la orina.^{7,9,10}

El tejido renal es el principal regulador en la homeostasis del fósforo en el organismo. Esa regulación renal es ejercida a través de dos proteínas de la familia de co-transportadores de sodio y fósforo, NPT2a y NPT2c, localizadas en la porción apical de las células tubulares.¹⁰ La NPT2a y NPT2c son positivamente reguladas por el calcitriol y por la triyodotironina (T3) y negativamente reguladas por una dieta rica en fósforo, por la parathormona, glucocorticoides, estrógenos, en situaciones de acidosis metabólica y por el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF-23).⁷⁻¹⁰

El mantenimiento de ese proceso de equilibrio del fósforo por los riñones y, consecuentemente, de la homeostasis de sus concentraciones séricas resulta de la interacción entre tres hormonas principales: parathormona (PTH), calcitriol (forma activa de la vitamina D) y FGF-23. Esas hormonas se comunican entre sí, se regulan unas a otras, regulan el metabolismo del fósforo y también son reguladas por el fósforo.^{1-2,9} Por ejemplo, la PTH estimula la síntesis de calcitriol, que a su vez aumenta la absorción intestinal del fósforo. La PTH también presenta acción fosfatúrica al disminuir la reabsorción tubular de fosfato a través de la inhibición de los co-transportadores NPT2a y 2c. El fosfato sérico elevado, a su vez, estimula la síntesis de PTH y de FGF-23, para proteger al organismo de la hiperfosfatemia y sus consecuencias.^{1,11}

La aparición y la importancia fisiológica del FGF-23 en la historia evolutiva de los organismos se relaciona a la biología de absorción del fosfato. En una dieta adecuada para un individuo adulto, se consumen aproximadamente 1.000 mg de calcio por día, de los cuales cerca del 30% es absorbido. En relación al fósforo, la dieta del adulto contiene entre 1.000 y 1.500 mg de ese elemento,

pero su absorción es mayor que la del calcio, cerca del 70%. Por lo tanto, fue necesario desarrollar mecanismos para evitar la hiperfosfatemia, y el FGF-23 es uno de los mecanismos de regulación del metabolismo del fosfato y protector contra la hiperfosfatemia, así como la PTH.¹¹

FISIOLOGÍA DEL FACTOR DE CRECIMIENTO DEL FIBROBLASTO 23

El FGF-23 es una proteína perteneciente a la familia de factores de crecimiento de fibroblastos, compuesta por 22 proteínas señalizadoras de procesos biológicos de los diferentes tejidos, órganos y sistemas, como la morfogénesis durante la embriogénesis, organogénesis y reacciones del metabolismo sistémico.¹² El FGF-23, formado por 251 aminoácidos, es sintetizado y secretado principalmente en el tejido óseo por los osteocitos y osteoblastos. Presenta un péptido señal compuesto de 24 aminoácidos, el cual después de ser separado da origen a la molécula bioactiva. Esa molécula bioactiva presenta una región de clivaje entre los aminoácidos 176 y 180. Cuando la molécula es hidrolizada en esa región, queda inactiva y se fragmenta en una porción carboxilo-terminal y otra porción amino-terminal.¹²⁻¹³

La porción amino-terminal de la molécula bioactiva del FGF-23 es responsable por su acoplamiento al receptor de FGF, mientras que la porción carboxilo-terminal es responsable por su acoplamiento a la proteína alfa-Klotho.¹⁴ Alfa-Klotho es una proteína presente principalmente en los túbulos renales y en las paratiroides. Está presente en los tejidos como una proteína de transmembrana o está presente en la sangre en forma soluble. Alfa-Klotho es un cofactor necesario en la unión de FGF-23 a sus receptores en algunos tejidos, entre ellos el tejido renal. Eso ocurre porque no hay mucha afinidad de FGF-23 a sus receptores y la proteína alfa-Klotho actúa como una proteína estructural que aproxima el FGF-23 a su receptor, da estabilidad al complejo *FGF-23: FGFR: alfa-Klotho* y estimula la señalización intracelular post-receptor.^{15,16}

Hasta el momento ya fueron descritos cinco receptores de FGF. Sin embargo, no está muy

claro cuáles de estos receptores son los más importantes en los diferentes tejidos. Estudios recientes sugieren que el FGFR1 sería el receptor principal envuelto en la regulación del fosfato en los túbulos renales, por lo cual el FGF-23 tendría una mayor afinidad.¹⁵

El FGF-23 se acopla en su porción amino-terminal al receptor FGF y en su porción carboxilo-terminal a la proteína alfa-Klotho. El acoplamiento a alfa-Klotho es tejido dependiente, habiendo funciones del FGF-23 dependientes de alfa-Klotho, como en la regulación de las proteínas NPT2a y 2c en los riñones, y funciones no dependientes de alfa-Klotho, como las que ocurren en el tejido miocárdico, hepático y en las células de defensa (macrófagos y neutrófilos). Generalmente las acciones no dependientes de alfa-Klotho ocurren en condiciones de altas concentraciones de FGF-23 y están relacionadas a procesos patológicos, como en la insuficiencia renal crónica.¹⁵⁻¹⁶

El FGF-23 actúa principalmente en el túbulo renal proximal, donde ejerce un importante control del metabolismo del fosfato. En esa localización FGF-23 inhibe la expresión de las proteínas NPT2a y 2c y estimula la internalización y degradación de las mismas, lo que lleva a la inhibición de la reabsorción tubular del fosfato. Si esa inhibición fuera excesiva, puede predisponer a la hiperfosfatemia. Además de eso, FGF-23 también inhibe la expresión del gen CYP27B1, que codifica a 1-Alfa-hidroxilasa, enzima responsable por la activación final de la vitamina D en calcitriol, y también estimula la expresión del gen CYP24, el cual codifica la enzima 24-hidroxilasa, responsable por la inactivación del calcitriol.¹⁷

Se conoce que el FGF-23 y la PTH presentan acciones independientes. Una característica fisiológica es que el poder inhibitorio de FGF-23 en la expresión de CYP27B1 es más fuerte que el poder estimulador del PTH en sus concentraciones de calcitriol en el organismo, que también interfiere negativamente en la absorción intestinal del fosfato. En suma, las acciones del FGF-23 en el túbulo renal proximal inducen a la fosfatemia y a la hipofosfatemia.

En el túbulo renal distal FGF-23 aumenta la expresión del canal de absorción de calcio TRPV5 (*transient receptor potential cation channel vanilloid 5*), un canal iónico selectivo de calcio que funciona

como un guardián en la reabsorción renal activa de ese elemento, y la expresión del canal de absorción de sodio y cloro NCC (*sodium chloride cotransporter*) participando así de la reabsorción y mantenimiento de las concentraciones séricas de calcio y de sodio en el organismo.¹⁷

El FGF-23 tiene acciones directas en el tejido óseo, donde presenta acciones paracrinas y autocrinas, independientes de alfa-Klotho.¹⁸ Por ejemplo, en el tejido óseo FGF-23 inhibe la expresión del gen ALPL que es responsable por la codificación de la fosfatasa alcalina no específica de tejido (FAL). La FAL promueve la hidrólisis del pirofosfato inorgánico en dos moléculas de fosfato, las cuales son acopladas al calcio y forman la hidroxiapatita, necesaria en la mineralización del tejido óseo. En la ausencia de fosfatasa alcalina, o disminución de su actividad, el pirofosfato no es clivado y su acumulación inhibe la formación de hidroxiapatita y la mineralización ósea, de esta forma, el FGF-23 parece actuar en la protección contra una inhibición de la mineralización ósea prematura de la matriz osteoide.

El FGF-23 también actúa en las paratiroides, donde inhibe la expresión del gen que codifica el PTH. Esa disminución del PTH lleva a la disminución de la síntesis de calcitriol, que a su vez causa la disminución de la absorción intestinal del fosfato.¹⁹

A su vez, el FGF-23 es regulado por varios mecanismos¹⁴⁻¹⁶ siendo explicado el estímulo a su síntesis a partir de una dieta rica en fósforo y por el aumento de las concentraciones séricas de calcitriol. Su síntesis puede ser inhibida por la activación del gen PHEX (*phosphate-regulating neutral endopeptidase, X-linked*), que codifica una proteína transmembranal que pertenece a la familia de endopeptidasas dependientes de zinc, y por el gen DMP1 (*dentin matrix acidic phosphoprotein 1*), que codifica una glicoproteína no-colágena de matriz perteneciente a la familia SIBLING (*small integrin binding ligand n-linked glycoprotein*) y envuelta en la mineralización ósea. El mecanismo por el cual las proteínas PHEX y DMP1 inhiben la síntesis de FGF-23 no es conocido. Algunos estudios sugieren que esas dos proteínas, PHEX y DMP1, forman un complejo proteico que desencadena una señalización inhibitoria de la expresión de FGF-23.^{20,21} La actividad del FGF-23 también

es regulada por la enzima GalNT3, responsable por la O-glicosilación de la molécula en su sitio de clivaje (posición Thr 178), protegiéndola contra la proteólisis.^{14,15,22}

Mutaciones con pérdida de la función de los genes PHEX y DMP1 llevan a la no inhibición de la síntesis FGF-23 y, consecuentemente, al aumento de sus concentraciones séricas. Las mutaciones con pérdida de función del gen PHEX desencadenarían el raquitismo hipofosfatémico ligado al X (XLH – *X-linked hypophosphatemia*), que es la forma más común de raquitismo fosfatémico genéticamente determinado. Mutaciones con pérdida de función del gen DMP1 lleva al raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo (ARHR – *autosomal recessive hypophosphatemic rickets*).

Las mutaciones con aumento de función en el sitio de clivaje de la molécula FGF-23 (entre los aminoácidos 176 y 179) tornan a la molécula resistente a la proteólisis, aumentan sus concentraciones séricas y llevan al raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante (ADHR – *autosomal dominant hypophosphatemic rickets*). Mutaciones con pérdida de función de los genes FGF-23, aKL (alfa-Klotho) o GALNT3 están relacionados a la disminución de las concentraciones y/o a la actividad del FGF-23, aumento de la reabsorción tubular del fosfato y, consecuentemente, a síndromes hiperfosfatémicos, como la calcinosis tumoral (provenientes de mutaciones en los tres genes) y la hiperfosfatemia con hiperostosis (provenientes apenas de mutaciones del GALNT3).²²

Estudios recientes han mostrado aspectos todavía más complejos en la biología del FGF-23. Su regulación también puede estar ligada a la dinámica del metabolismo del hierro.²³ La deficiencia del hierro desencadena un aumento tanto de la síntesis como del clivaje del FGF-23 en algunas condiciones clínicas, como en ADHR y en la enfermedad renal crónica. Paradójicamente, la administración del hierro en forma de carboximaltosa férrica intravenosa tiene acción preponderante en la inhibición de clivaje del FGF-23, promoviendo el aumento de sus concentraciones séricas y mimetizando el raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante.²³

Evidencias recientes, describen otros mecanismos fisiológicos y la integración de ejes metabólicos en la modulación de la síntesis del FGF-23. La transcripción genética del FGF-23 puede ser

suprimida por la acción fisiológica de la insulina/IGF1²⁴, mientras el estímulo promovido por el calcitriol puede ser en parte mediado por la leptina²⁵, involucrando así la integración entre el metabolismo energético y el óseo mineral.

Dentro de ese contexto, hay varias condiciones clínicas que cursan con disturbios del fósforo y que están relacionadas a desórdenes del metabolismo FGF-23, como las que se observan en la lista de la tabla 1.²⁶ A pesar de haber aspectos fisiopatológicos todavía no completamente esclarecidos, los

estudios más recientes han permitido una mejor comprensión sobre los mecanismos envueltos en su génesis.

CONCLUSIÓN

En suma, el FGF-23 es un importante regulador e integrador de la homeostasis del fósforo en el organismo. Promueve la comunicación entre los tejidos óseos, renal, paratiroides e intestinal. El principal

Tabla 1. Condiciones clínicas relacionadas a desórdenes del FGF-23

Nombre	OMIM #	Genes involucrados	FGF23
Raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo (ARHR1)	241520	<i>DMP1</i>	↑
Raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo (ARHR2)	613312	<i>E-NPP1</i>	↑
Raquitismo hipofosfatémico ligado al X (XLH)	307800	<i>PHEX</i>	↑
Raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante (ADHR)	193100	<i>FGF-23</i>	↑
Síndrome de McCune Albright (MAS)	174800	<i>GNAS</i>	↑
Condrodisplasia metafisaria de Jansen (JMC)	168468	<i>PTH/PTHR1</i>	↑
Displasia osteoglofónica (OGD)	166250	<i>FGFR1 (?)</i>	↑
Osteomalacia inducida por tumor (TIO)	n.a.	<i>FN-FGFR1(?)</i>	↑
Síndrome hipofosfatémica cutánea-esquelética (CSHSN)	n.a.	<i>RAS</i> (mutaciones somáticas)	↑
Síndrome de Raine	259775	<i>FAM20c</i>	
Calcinosis tumoral familiar hiperfosfatémica (HFTC 1,2,3)	211900	<i>GALNT3, FGF23, Klotho</i>	↓
Insuficiencia renal crónica (IRC)	n.a.	n.a.	↑↑

Nota: no se aplica; ↑ elevado; ↓ disminuido.

DMP1: fosfoproteína ácida de la matriz de la dentinaria 1; E-NPP1: ectonucleótido pirofosfatasa/fosfodiesterasa 1; PHEX: regulador del fósforo con homología a endopeptidasa, ligado al X; FGF-23: factor de crecimiento del fibroblasto23; GNAS: subunidad alfa de la proteína G; PTH/PTHR1: parathormona/receptor 1 del PTH; FGFR1: receptor 1 del factor de crecimiento del fibroblasto; FN-FGFR1: fibronectina-receptor 1 del factor de crecimiento del fibroblasto; RAS: sarcoma de camundongo; FAM20c: familia quinasa 20 con secuencia similar, miembro C; GALNT3: N-acetil galactosa 6 transferasa 3.

Adaptada de: Blau, Collins, 2015.²

objetivo del tejido de FGF-23 es el túbulo renal proximal, donde acoplado a su receptor y a la proteína alfa-Klotho promueve, fisiológicamente, la inhibición de la expresión y de la actividad de las proteínas NPT2a y 2c, de la síntesis de 1-alfa-hidroxilasa y estimula la síntesis de 24-hidroxilasa.

Así, la integridad de la fisiología del FGF-23 es esencial a la adecuada regulación del metabolismo del fósforo en el organismo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Goretti Penido M, Alon US. Phosphate homeostasis and its role in bone health. *Pediatr Nephrol*. 2012, 27(11): 2039-2048. doi: 10.1007/s00467-012-2175-z.
- Kumar R. Phosphate sensing. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2009, 18(4): 281-4. doi: 10.1097/MNH.0b013e32832b5094.
- Seiji Fukumoto. Phosphate metabolism and vitamin D. *Bonekey Rep*. 2014; 3: 497. doi: 10.1038/bonekey.2013.231.
- Leung J, Crook M. Disorders of phosphate metabolism. *J Clin Pathol*. 2019; 72(11): 741-747.
- Lunyer J, Scialla JJ. Update on Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorder in Cardiovascular Disease. *Semin Nephrol*, 2018, 38(6): 542-558. doi: 10.1016/j.semnephrol.2018.08.001.
- Rifai N, Horvarth A, Wittwear CT (eds.), Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnosis., 2017.
- Christov M, Jüppner H. Phosphate homeostasis disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018, 32(5): 685-706. doi: 10.1016/j.beem.2018.06.004.
- Christakos S, Lieben L, Masuyama R, et. al. Vitamin D endocrine system and the intestine. *Bonekey Rep*. 2014, 3: 496. doi: 10.1038/bonekey.2013.230
- Sabbagh Y, Schiavi SC. Role of NPT2b in health and chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2014, 23(4): 377-84. doi: 10.1097/01.mnh.0000447015.44099.5f.
- Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015, 10(7): 1257-72. doi: 10.2215/CJN.09750913.
- DiGirolamo DJ, Clemens TL, Kousteni S. The skeleton as an endocrine organ. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(11): 674-83. doi: 10.1038/nrrheum.2012.157.
- Bacchetta J, Bardet C, Prié D. Physiology of FGF23 and overview of genetic diseases associated with renal phosphate wasting. *Metabolism*. 2019 Jan 19. pii: S0026-0495(19)30021-6. doi: 10.1016/j.metabol.2019.01.006.
- Courbebaisse M, Lanske B. Biology of Fibroblast Growth Factor 23: From Physiology to Pathology. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 1 may., 2018, 8(5). pii:a031260.
- Hu MC, Shiizaki K, Kuro-o M, Moe OW. Fibroblast growth factor 23 and Klotho: physiology and pathophysiology of an endocrine network of mineral metabolism. *Annu Rev Physiol*. 2013;75:503-33. doi: 10.1146/annurev-physiol-030212-183727.
- Belov AA, Mohammadi M. Molecular mechanisms of fibroblast growth factor signaling in physiology and pathology. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2013, 5(6). pii: a015958. doi: 10.1101/cshperspect.a015958.
- Richter B and Faul C. FGF23 Actions on Target Tissues—With and Without Klotho. *Front. Endocrinol*. 2018;9:189. doi: 10.3389/fendo.2018.00189
- Erben RG, Andrukhova O. FGF23-Klotho signaling axis in the kidney. *Bone*. 2017, 100: 62-68.
- Murali SK, Roschger P, Zeitz U, FGF23 Regulates Bone Mineralization in a 1,25(OH)₂ D₃ and Klotho-Independent Manner. *J Bone Miner Res*. 2016, 31(1): 129-42. doi: 10.1002/jbmr.2606
- Beck-Nielsen SS, Mughal Z, Haffner D, FGF23 and its role in X-linked hypophosphatemia-related morbidity. *Orphanet J Rare Dis*. 26 feb., 2019;14(1): 58. doi: 10.1186/s13023-019-1014-8.
- Carpenter TO. The expanding family of hypophosphatemic syndromes. *J Bone Miner Metab*. 2012, 30(1): 1-9.
- Lorenz-Depiereux B, Bastepe M, Benet-Pagès A, et.al. DMP1 mutations in autosomal recessive hypophosphatemia implicate a bone matrix protein in the regulation of phosphate homeostasis. *Nat Genet*. 2006, 38(11): 1248-50. doi: 10.1007/s00774-011-0340-2.
- Li X. The FGF metabolic axis. *Front Med*. 2019, 13(5): 511-530.
- Edmonston, D., Wolf, M. FGF23 at the crossroads of phosphate, iron economy and erythropoiesis. *Nat Rev Nephrol*. 2019 [epub ahead of printing]. doi: 10.1038/s41581-019-0189-5.

24. Bär L, Feger M, Fajol A, et. al .Insulin suppresses the production of fibroblast growth factor 23 (FGF23). PNAS.2018 115 (22) 5804-5809. doi: 10.1073/pnas.1800160115.
25. Saini RK, Kaneko I, Jurutka PW, et. al. 1,25-dihydroxyvitamin D(3) regulation of fibroblast growth factor-23 expression in bone cells: evidence for primary and secondary mechanisms modulated by leptin and interleukin-6. Calcif Tissue Int. 2013;92(4):339-53. doi: 10.1007/s00223-012-9683-5.
26. Blau, JE; Collins MT. The PTH-Vitamin D-FGF23 axis. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. 2015, 16(2), 165–174.

CAPÍTULO II.

DIAGNÓSTICO Y PRESENTACIÓN CLÍNICA DEL XLH

1. Anamnesis y evaluación clínica, bioquímica y radiológica. Diferentes presentaciones clínicas y sus diagnósticos diferenciales

Dr. Hamilton Cassinelli^a

Como con toda enfermedad en medicina, se debe realizar una correcta anamnesis, recabando todos los antecedentes, en este caso primero los perinatales, a saber, el peso y talla de nacimiento para ver si hubo una detención en el crecimiento y la edad gestacional para saber si no es de pre-término y tiene una posible osteopenia del prematuro. También tener en cuenta ecografías tomadas durante el embarazo para saber si se detectó alguna alteración de los ejes intraútero y descartar o no una displasia esquelética.

En segundo lugar, averiguar los antecedentes nutricionales del paciente, tiempo de lactancia, ingesta de calcio, dieta que recibe y si recibió vitaminas durante sus primeros meses de vida, para así evaluar la posibilidad de un raquitismo nutricional.

Como tercera instancia, los antecedentes familiares de baja estatura, deformaciones de las extremidades —como genu varo o genu valgo—, antecedentes de fracturas, artrosis o hipocalcemia. Otros antecedentes: lugar de origen, exposición al sol, latitud a donde vive, condiciones culturales, presencia de dolor, adquisición de las pautas madurativas del desarrollo motor, qué tipo y cuánta actividad física hace y si tiene inconvenientes para hacerla o no.

Datos importantes para avanzar sobre el diagnóstico diferencial de los posibles raquitismos, en especial del hipofosfatémico (*Tabla 1*).¹

Tabla 1. Anamnesis

- Antecedentes perinatales: peso de nacimiento, edad gestacional.
- Antecedentes nutricionales: tiempo de lactancia, ingesta de calcio, dieta, vitaminas, etcétera.
- Antecedentes familiares: baja estatura, genu varo o valgo, antecedentes de fracturas, artrosis, episodios de hipocalcemia.
- Otros antecedentes: lugar de origen, exposición al sol, presencia de dolor, edad de adquisición de pautas del desarrollo, actividad física.

EXAMEN FÍSICO

El examen físico completo se realiza como habitualmente se procede en pediatría, incluyendo como primera opción una antropometría con especial atención al estado general, nutricional y a las deformidades esqueléticas, que serán un dato muy

a. Médico especialista en Endocrinología Pediátrica. Médico de planta de la División de Endocrinología, Hospital de Niños R. Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina.

importante para esta patología. Por lo tanto, se deben realizar mediciones habituales de peso, longitud corporal (talla) y perímetro cefálico. La estatura sentada puede orientar para hacer a veces diagnósticos diferenciales y graficarlos en las curvas de referencia que se poseen para cada población y sexo. Evaluar el crecimiento de la talla para detectar si hay una detención de su crecimiento -algo habitual en el raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X- y el perímetro cefálico para saber si se está o no frente a la presencia de craneosinostosis, una característica que puede aparecer en esta patología, sobre todo una sinostosis temprana a nivel sagital dando el formato del cráneo que se denomina escafocefalia. Las proporciones corporales que se alteran a predominio de las extremidades inferiores, dando una longitud del tronco mayor (Tabla 2).¹

Tabla 2. Examen físico

- Examen físico completo debe incluir **antropometría**, con especial atención al estado general y nutricional y las **deformidades esqueléticas**.
- Antropometría: Realizar mediciones antropométricas de peso, longitud corporal o estatura, perímetro cefálico, estatura sentada (longitud vértex-nalga) y graficarlas en las referencias para población general según edad y sexo.
- Evaluar crecimiento de peso, estatura, perímetro cefálico (Craneosinostosis) y proporciones corporales.
- Para evaluar las **alteraciones del eje de los miembros inferiores** se recomienda medir la magnitud del genu varo con la **distancia intercondílea (femoral)**, y la magnitud del genu valgo con la **distancia intermaleolar (tibial)** y comparar con los valores normales según edad.

Para evaluar las alteraciones en los ejes de los miembros inferiores, se recomienda medir la magnitud del genu varo con la distancia intercondílea, a nivel de los cóndilos femorales, y la magnitud del genu varo se evalúa con la distancia intermaleolar de los tobillos (o sea de las tibias distales), y así poder comparar con los valores normales según la edad.

Al evaluar la magnitud de la distancia intermaleolar o intercondílea, se permite saber si se tiene genu varo o genu valgo, para poder diferenciarlo

de un genu varo/valgo fisiológico, común en los niños durante el transcurso de su vida. Así, diferentes mediciones que indican si los ejes de los miembros inferiores de un chico están alterados de forma patológica (Figura 1).¹

Valores normales de distancia intercondílea (DIC) y distancia intermaleolar (DIM) según edad

Figura 1. Variación de los valores normales de los ejes de miembros inferiores en la población pediátrica durante su crecimiento

EDAD	GENU VALGO (DIM)	GENU VARO (DIC)
6 meses	0 - 2 cm	0 - 5 cm
12 meses	0 - 2 cm	0 - 4 cm
2 años	< 6 cm	0 - 2 cm
3 - 4 años	< 6 cm	0 - 2 cm
7 años	< 6 cm	0 - 2 cm

RHFhttp://www.garrahan.gov.ar/images/intranet/guias_atencion/GAP_2017_-_MANEJO_RAQUITISMO.pdf

EXAMEN FÍSICO

En el examen físico se debe mencionar que si no son detectados a tiempo, estos pacientes suelen tener baja estatura, alteraciones de los ejes de los miembros inferiores: genu varo o genu valgo uni o bilateral, el formato del cráneo con alargamiento anteroposterior, denominado escafocefalia, y alteraciones de las articulaciones de manos y/o rodillas y tobillos, por deformaciones en metáfisis en los huesos largos con ensanchamiento y deformación de estas (Figura 2).²

Examen físico

- Baja estatura.
- Genu varo/Genu valgo.
- Escafocefalia.

Figura 2. Muestra en un paciente la escafocefalia en el perfil del cráneo, genu valgo izquierdo, y el ensanchamiento metafisario en muñecas. Imagen publicada con el consentimiento y permiso de la familia del paciente



Sangre

Otra herramienta fundamental para tener en cuenta para poder hacer el diagnóstico de raquitismo hipofosfatémico, es el laboratorio de sangre. El signo fundamental es la **hipofosfatemia**, por pérdida renal de los fosfatos debido a la falla en la reabsorción tubular que puede ser aislada o asociada a otras pérdidas. En sangre se debe evaluar no solo el hemograma, la función renal: con urea, creatinina, hepatograma, niveles de calcio, si hay hipocalcemia asociada o no, ya que este dato puede orientar hacia otra patología. Los niveles de **fosfatasa alcalina**, fundamental para tener en cuenta, ya que este marcador de la formación ósea es de los primeros que se alteran en estos casos, que suelen tener niveles muy altos, y cuando uno indica el tratamiento adecuado para el raquitismo, es el último parámetro que se normaliza.

Por otro lado, niveles de PTH y también de 25-hidroxi vitamina D, para hacer un diagnóstico diferencial si es un raquitismo carencial. Otros estudios incluyen dentro de la rutina, magnesio, ionograma, si hay pérdida de sodio o potasio, el estado ácido base para saber si hay acidosis o no, y descartar enfermedad celíaca (se pueden observar casos de raquitismo en pacientes de debut de enfermedad celíaca o que ya tienen un tiempo prudente de evolución). El dosaje de **FGF-23** en sangre es ahora una herramienta muy importante para realizar diagnóstico de certeza si se trata de un raquitismo hipofosfatémico ligado al X.

Cuando se solicita laboratorio para evaluar los niveles séricos de fósforo, hay que tener en cuenta los valores normales de fósforo, ya que no son los mismos para los adultos que para los niños, ya que mientras los niños crecen estos valores se modifican (datos para tener en cuenta a la hora de hacer el diagnóstico de hipofosfatemia) (Tabla 3).³

Tabla 3. Se observan que hay percentiles altos y bajos de niveles de fósforo desde el nacimiento hasta los 20 años, cuando se emparejen con los del adulto

Valores normales de fósforo en sangre (mg/dl)

Edad (años)	Centilo 2,5	Centilo 50	Centilo 97,5
0 - 0,5	5,8	6,7	7,6
2	4,4	5,6	6,8
4	4,3	5,5	6,7
6	4,1	5,3	6,5
8	4,0	5,2	6,4
10	3,8	5,1	6,2
12	3,7	4,9	6,1
14	3,6	4,7	6,0
16	3,4	4,6	5,8
20	3,1	4,3	5,5
Adulto	2,7	3,6	4,4

Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of the Mineral Metabolism, 7th Edition. Editor-in-chief: Clifford J. Rosen, M.D. Wiley Online Library 2008.

Orina

Otra parte del laboratorio comprende la evaluación de la orina. Es necesaria orina fresca para medir el PH y para diagnosticar si hay o no hay acidosis renal. Una orina de 24 hs para evaluar calcio, fósforo, magnesio, creatinina, si hay pérdida de proteínas, de aminoácidos, pérdida de glucosa, y de bicarbonato, para llegar a un probable diagnóstico de tubulopatía.

Se debe evaluar la **reabsorción tubular de fósforo (RTP)**, esta enfermedad se caracteriza por la pérdida renal de fosfato por una disminución de la absorción en el túbulo contorneado proximal. Se deberá realizar una recolección de orina de 24 hs para medir los niveles de fosfato y de creatinina. Si no se puede medir la orina de 24 hs porque los chicos todavía no controlan esfínteres, es bien establecido que la toma de una muestra de orina de 2 hs, es suficiente para evaluar reabsorción tubular de fósforo (4).

Para calcular el RTP: el valor un de un entero, al cual se le resta la concentración de fosfato urinario por la concentración de creatinina sérica, dividida por la concentración de fósforo sérico, multiplicado por la concentración de creatinina urinaria. Los valores normales son de 0,85 a 1. Hay autores que estilan expresar este resultado de la reabsorción tubular de fosfato en forma de porcentaje siendo los valores normales de 85 a 100.

Fórmula RTP

$$1 - (P_{Ur}/P_{Pl} \times Creat_{Pl}/Creat_{Ur}) \times 100 =$$

Valor Normal: 90±5

RADIOLOGÍA

El otro tema importante para el diagnóstico de estos casos es la radiología, para analizar los cartílagos de crecimiento. El examen radiológico debe solo incluir:

- Radiografía de cráneo (frente y perfil).
- Radiografía de los huesos largos: rodillas y tobillos (frente).
- Radiografías de manos y muñecas (frente).

¿A dónde se deben observar los signos de raquitismo? En la osteopenia, que se puede evaluar porque en los huesos largos y en los cortos es posible

ver una reducción del diámetro de la cortical, puede haber un aumento del trabeculado y algunos signos que indiquen que puede haber microfracturas. Esto dependerá de una correcta placa radiográfica y de la agudeza del observador.

Las alteraciones metafisarias típicas en el raquitismo hipofosfatémico al igual que en el resto de los raquitismos, es el ensanchamiento y el desflecamiento de la metafisis de los huesos largos a donde están los cartílagos de crecimiento, con la tendencia a la copa de champagne (donde las partes distales de la metafisis que tienden a representar una clásica copa), la alteración de los ejes de los miembros inferiores y observar en el cráneo la craneosinostosis.^{2,4}

Figura 3. En la primera imagen en las manos y muñecas se observa claramente la alteración de las metafisis con desflecamiento, la tendencia a la copa de champagne. En la radiografía de los huesos largos se ve la alteración de los ejes de esos huesos largos, en este caso de fémur, tibia y peroné, con la alteración de la metafisis con unas bandas diafisarias de engrosamiento típicas de hallar en estas patologías



Radiología

Se recomienda solicitar una ecografía renal para descartar la presencia de nefrocalcinosis por una posible patología renal asociada.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

En cuanto a los diagnósticos diferenciales, se debe realizar una correcta evaluación clínica y del metabolismo fosfocálcico para poder hacer el diagnóstico de otras patologías que pueden llevar a producir raquitismo. Dentro de las patologías que producen hipofosfatemia se observan varias causas hereditarias, al igual que el raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X, pero menos frecuentes, como el:

- Raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalciuria (HHRH).
- Raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante (ADHR).
- Raquitismo recesivo (XLRH).
- Tumor inductor de osteomalacia o raquitismo (TIO) que es el raquitismo oncogénico, muy poco frecuente de ver, más frecuente de ver en los adultos, pero no así en la población pediátrica.

Otros diagnósticos diferenciales pueden ser con patologías que producen hipofosfatemia pero que no son hereditarias, que son adquiridas, como son las causas tubulares renales: las acidosis renales, el

síndrome de Fanconi. También hay que tener en presente el genu varo fisiológico que es normal, y el raquitismo carencial, que es el diagnóstico por excelencia diferencial a realizar con el raquitismo hipofosfatémico ligado al X.¹

Con los argumentos presentados se está en condiciones de encarar un diagnóstico correctamente, y así evitar un tratamiento innecesario, que mejoren las deformaciones del paciente y su crecimiento, y por lo tanto su calidad de vida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. RHP.http://www.garrahan.gov.ar/images/intranet/guias_atencion/GAP_2017_-_MANEJO_RAQUITISMO.pdf
2. Jeremy A, Nick S, Calcium and Bone Disorders in Children and Adolescents, Karger, 2009, doi: 10.1159/isbn.978-3-8055-9162-1.
3. Clifford J R (editor), Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of the Mineral Metabolism. 7th Edition, MD Wiley online Library 2008, doi 10.1002/9781118453926.
4. Craig F. M, Nick S, Mairead K, et. al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets, J Clin Endocrinol Metab, feb 2016, 101(2): 394–415. doi: 10.1210/jc.2015-2175.

2. Integración de los conocimientos teóricos mediante casos clínicos

Dra. Verónica Figueroa^a

OBJETIVO

Análisis de diferentes casos clínicos con distintos motivos de consulta, pensando algunos diagnósticos diferenciales, observando la evolución y sus respuestas a los tratamientos instituidos en cada caso.¹

Caso Clínico I

Consultó una niña de 2 años y 7 meses, para ser evaluada por baja talla, con diagnóstico presuntivo de Síndrome de Laron, el cual es un cuadro de resistencia severa a la hormona de crecimiento por mutaciones inactivantes del receptor de hormona de crecimiento, entre las características principales, además de la baja talla, presentan macizo facial pequeño y frente prominente.

Como antecedentes personales, era una primera hija de un matrimonio no consanguíneo, que había nacido luego de un embarazo sin complicaciones, a término, con peso y talla adecuados a su edad gestacional. Dentro de los antecedentes familiares se destacaba la baja talla materna (118 cm, a -7 SDS), con antecedente de varias fracturas de huesos largos y pérdida de piezas dentarias. El padre no refería antecedentes patológicos, la niña tenía una hermana de 4 meses. Según referencia materna había presentado detención del crecimiento desde lactante y su desarrollo neuromadurativo se encontraba acorde a su edad.

Al examen físico se observó una talla a -2,7 SDS, con peso adecuado a la talla, frente prominente, macizo facial pequeño y genu varo. Los estudios por baja talla (rutina general, perfil celiacía,

función tiroidea, IGF1) resultaron normales y en el estudio del metabolismo fosfocálcico se destacaban valores bajos para su edad de fósforo y altos de FAL y PTH, con una reabsorción tubular de fósforo baja, menor a 85 % (Tablas 1 y 2).

En las radiografías de miembros inferiores se observaron signos de raquitismo (copa de champagne) en epífisis distales de ambos fémures, y en las de la madre se observaba arqueamiento de ambos fémures y tibias. (Figuras 1 y 2).

Se decidió evaluar a la hermana de 4 meses, quien también presentaba genu varo sutil y signos de raquitismo en las radiografías, con valores de fósforo bajos y FAL elevados, con PTH normal.

Con diagnóstico de raquitismo hipofosfatémico, inició tratamiento con sales de fósforo y calcitriol a dosis estándar para la edad, mejorando al tiempo la curva de crecimiento y las anomalías radiográficas, normalizando los valores de FAL y PTH y manteniendo valores en límite inferior de fósforo.

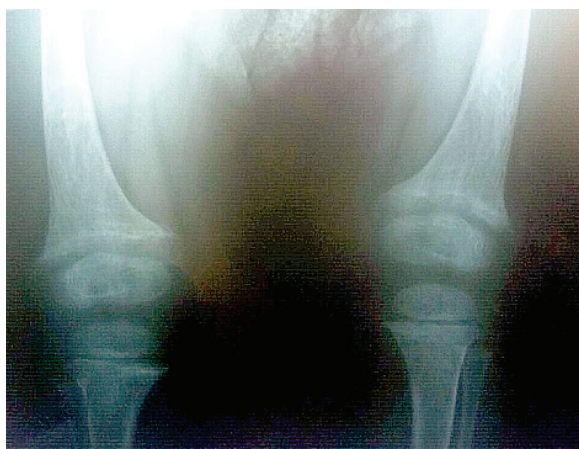
Tabla 1. Laboratorio al diagnóstico

		V.R.
Calcio	9,6	8,5 - 10,5 mg/dl
Fósforo	2,5	3,6 - 5,5 mg/dl
FAL	2500	30 - 187 UI/L
Vit D	20,3	>30 ng/dl
PTH	81	10 - 60 pg/ml
RTP	76 %	>85 %
Celiacía	Neg	
EAB	normal	

a. Médica especialista en Endocrinología Pediátrica, Hospital de Niños P. de Elizalde, Buenos Aires, Argentina. Staff médico de IDIM, Buenos Aires, Argentina.

Tabla 2. Valores normales de fósforo según edad

1 - 30 días	4,0 - 7,3
31 - 365 días	4,2 - 6,7
1 - 3 años	3,9 - 6,0
4 - 6 años	3,7 - 5,7
7 - 9 años	3,8 - 5,6
10 - 12 años	3,6 - 5,5
13 - 15 años	3,2 - 5,4
16 - 18 años	2,9 - 5,0

Figura 1. Radiografía de miembros inferiores de la paciente**Figura 2.** Radiografía de miembros inferiores de la madre

Caso Clínico 2

Consultó una adolescente, de 12,5 años, por dolor en ambos miembros inferiores y alteración de la marcha. Hija de padres no consanguíneos, ambos sanos, con tallas entre percentil 25 y 75. Tenía 4 hermanos, todos sanos, con tallas dentro del rango genético. Como antecedentes perinatólogicos había nacido a término, con peso adecuado y sin patología perinatal. Como antecedentes personales había tenido varicela y, a los 2 años, había recibido profilaxis con isoniacida por 6 meses por contacto con tuberculosis.

En cuanto a los síntomas del momento de la consulta, los había iniciado dos años antes, con dolor y debilidad de las piernas, no refiriendo otros síntomas previamente. Su desarrollo neuromadurativo era adecuado y hasta los 10 años realizaba actividades habituales de una niña de su edad. Inicialmente fue evaluada por traumatología y neurología en su ciudad de origen. En esa evaluación inicial se evidenciaron valores bajos de fosfatemia (P: 2,2 mg/dl), por lo que fue derivada a endocrinología.

Al examen físico presentaba compromiso de la talla (125 cm, a - 3,2 SDS), con peso adecuado a su talla (27 kg, a - 2,5 SDS). Se encontraba clínicamente eutiroides, sin bocio, con desarrollo puberal completo, Tanner 5. Había presentado su menarca a los 11 años y 8 meses y sus ciclos eran regulares. Como datos destacables presentaba genu valgo, con rodillas ensanchadas y marchaba con rodillas en flexión. En las radiografías, tanto de miembros superiores como inferiores, se podían observar claros signos de raquitismo, con ensanchamiento y desflecamiento de las metáfisis (*Figura 3*); en la ecografía renal no se observaba nefrocalcinosis ni litiasis.

En la *Tabla 3*, se detallan los resultados de los análisis de laboratorio, destacándose valores bajos de fósforo (1,9 mg/dl), y elevados de FAL y PTH (1171 U/L y 81 pg/ml, respectivamente), con vitamina D en límite inferior de lo normal (24,4 ng/dl). La reabsorción tubular de fósforo (RTP) estaba por debajo de lo normal (77 %, siendo esperable >85 %), especialmente baja para el valor de fosfatemia. El resto de los estudios de laboratorio eran normales, descartándose enfermedad celíaca (*Tabla 3*).

Ante la sospecha de raquitismo hipofosfatémico y, debido al inicio tardío de los síntomas, se plantearon las posibilidades diagnósticas de raquitismo hipofosfatémico oncogénico o inducido por tumores;

asociado a alteraciones del hierro o por pérdidas de fósforo extrarrenales.^{2,3} Debido a ello se realizaron estudios tendientes a la localización de tumor productor de FGF-23 (centellograma óseo y PET-Scan con FDG normales) y evaluación del perfil hemático, también normal (*Figura 4*).

A pesar de la falta de confirmación del diagnóstico etiológico, se indicó tratamiento con sales de fósforo (40 ml/kg/d) y calcitriol (15 ng/kg/d), con regular adherencia y regular respuesta al tratamiento. Hubo una leve mejoría de los parámetros de laboratorio (descenso de FAL y PTH), persistiendo la fosfatemia y RTP bajos; no habiendo mucha mejoría del dolor, ni de la deformación o la alteración en la marcha. Durante los controles no presentó hipercalcemia ni nefrocalcinosis. Debido a que los tumores productores de FGF23 suelen ser pequeños, se continuó con el tratamiento instaurado y se debió repetir en el tiempo el PET-Scan por sospecha de hipofosfatemia inducida por tumores.

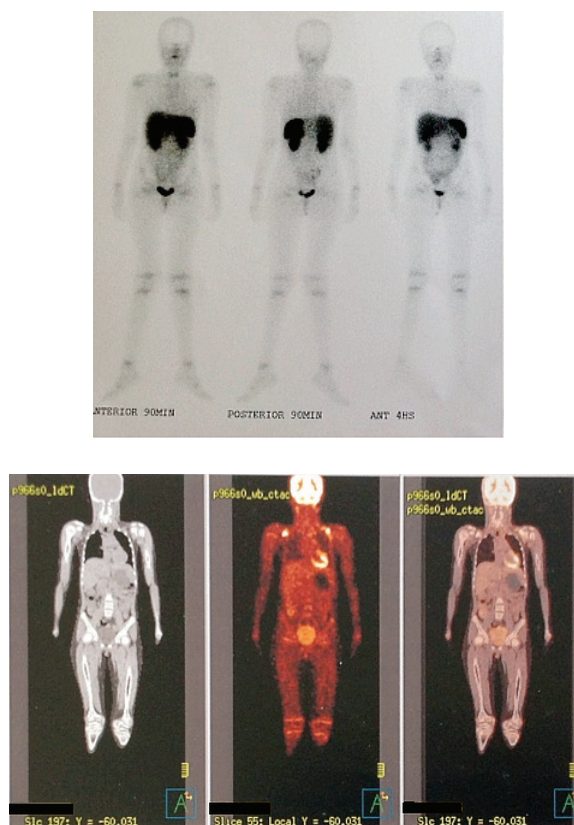
Figura 3. Radiografías miembros superiores e inferiores



Tabla 3. Resultados de laboratorio

		V.R.
Calcio	9,8	8,5 - 10,5 mg/dl
Fósforo	1,9	3,6 - 5,5 mg/dl
FAL	1171	30 - 187 UI/L
Vit D	24,4	>20 ng/dl
PTH	81	10 - 60 pg/ml
RTP	77 %	>85 %
Celiaquía	Neg	
EAB	normal	

Figura 4. Centellograma y PET-Scan



Caso Clínico 3

Se trató de un niño que consultó a los 3 años por baja talla y dolor en miembros inferiores. Primer hijo de una pareja no consanguínea, embarazo sin complicaciones, a término, con peso de nacimiento de 2500 gr. Sin complicaciones perinatales ni antecedentes patológicos, excepto por su detención del crecimiento. Como antecedente familiar destacable, su madre tenía diagnóstico de osteogénesis imperfecta, con baja talla, antecedente de numerosas fracturas con cirugías correctivas y no deambulaba.

Al examen físico su peso estaba en percentil 10, con talla a -2,9 SDS, y se observaba genu varo, dolicocefalia y mal estado dentario. En los estudios radiográficos se evidenciaron signos raquíticos en huesos largos, con desflecamiento y ensanchamiento de metáfisis. Una TAC de cráneo mostró un cierre prematuro de la sutura sagital (craneosinostosis) y una RMN informó la presencia de una malformación de Arnold Chiari tipo 1, con esclerosis óseas en las plataformas vertebrales cervicales (4 - 5). En

la ecografía renal no se observaron signos de nefrocalcinosis. Se realizaron estudios de laboratorio al paciente y a la madre, en los cuales se evidenció hipofosfatemia, hiperparatiroidismo y RTP bajos en ambos, con FAL elevada en el paciente, compatibles con raquitismo hipofosfatémico (*Tabla 4*).

Inició tratamiento con sales de fósforo (50 ml/kg/d) y con calcitriol, con mejoría del crecimiento y leve del genu valgo. Presentó dificultades en el acceso a la medicación y en el cumplimiento del tratamiento, por lo que la mejora de los síntomas es menor a la esperada. Continuó en control por neurocirugía evaluando la evolución y posible necesidad de corrección quirúrgica de la malformación de Arnold Chiari.

Tabla 4. Resultados de laboratorio del paciente y de su madre

	Paciente	Madre	V.R.
Calcio	9,3	9,07	8,5 - 10,5 mg/dl
Fósforo	2,3	1,66	3,6 - 5,5 mg/dl
FAL	556	137	30 - 187 UI/L
Vit D	24,9	18,7	>30 ng/dl
PTH	91	110	10 - 60 pg/ml
RTP	78	75 %	>85 %
Celiaquía	Neg	Neg	
EAB	normal	normal	

Caso Clínico 4

Consultaron dos hermanos, con diagnóstico de raquitismo hipofosfatémico, tratados con sales de fósforo y calcitriol a dosis habituales. El mayor, de 14 años, presentaba talla baja (-4 SDS), rodillas ensanchadas y en flexión y genu valgo, con estadio puberal Tanner 4. El menor, de 7 años, tenía talla a -2 SDS y, al igual que el hermano, tenía rodillas ensanchadas y genu valgo, con estadio puberal Tanner 1. La madre también tenía talla baja (-2,7 SDS). Dentro de los antecedentes familiares, un tío materno había fallecido a los 18 años por insuficiencia renal crónica, teniendo baja talla y un fenotipo similar a los sobrinos. Ambos presentaban fosfatemia baja (3,5 mg/dl el mayor y 2,9 mg/dl el menor), con FAL elevada, vitamina D normal, PTH normal y RTP bajos, con calciuria alta (7 mg/kg/día el mayor y 6 mg/kg/día el menor) (*Tabla 5*).

En las ecografías renales se observaban signos de nefrocalcinosis en ambos pacientes y en las radiografías, signos de raquitismo. Se indicó continuar tratamiento con sales de fósforo, pero se suspendió el calcitriol por la hipercalciuria. Fueron evaluados juntamente con el servicio de nefrología y, debido a la regular respuesta al tratamiento y a la progresión de la nefrocalcinosis se agregó tratamiento con tiazidas. Con sospecha de síndrome de Dent, se realizó dosaje de Beta-2 microglobulina en orina, la cual estaba elevada (4993 mcg/litro para valor de referencia < 157 mcg/l), confirmándose el diagnóstico de síndrome de Dent, el cual es un tipo de raquitismo hipofosfatémico con nefrocalcinosis temprana que se produce por alteración en el canal de cloro CLN5 o nipi2a.⁶ Continuaron en seguimiento en el servicio de nefrología.

Tabla 5. Laboratorio de ambos hermanos

	Hermano 1	Hermano 2	V.R.
Calcio	8,5	8,7	8,5 - 10,5 mg/dl
Fósforo	3,5	2,9	3,6 - 5,5 mg/dl
FAL	1596	1179	30 - 187 UI/L
Vit D	50	34	>20 ng/dl
PTH	14	18	10 - 60 pg/ml
RTP	82 %	79	>85 %
Celiaquía	Neg	Neg	
EAB	normal	normal	
Calciuria	7mg/kg/24hs	6mg/kg/24hs	<4mg/kg/24hs

CONCLUSIONES

Se presentaron 4 casos clínicos y todos tenían algo para destacar. En primer lugar, en dos de los casos se trató de hermanos, lo que lleva pensar en un cuadro hereditario y solo en el caso 2, de comienzo a mayor edad, con un período previo asintomático, se debe pensar en un cuadro adquirido. En la mayoría de los casos el progenitor afectado es la madre, sugiriendo herencia ligada al X. Otro tema por destacar es la dificultad en la adherencia al tratamiento (a causa de la frecuencia y sabor del jarabe de fósforo), lográndose mejorías parciales, tanto de los parámetros de laboratorio como de los síntomas como dolor y deformación. En cuanto al diagnóstico, siempre se debe tener en cuenta que, a

menor edad, los valores normales de fosfatemia son más altos, y que la reabsorción tubular de fósforo no necesariamente es muy baja, sino que puede estar entre el 70 y el 80 %, siendo relativamente baja para el valor de fosfatemia, teniendo en cuenta los valores normales de fósforo para cada edad (*Tabla 2*).

Por último, si bien la nefrocalcinosis es una de las complicaciones del tratamiento del raquitismo hipofosfático, cuando es de aparición temprana, severa y/o evoluciona rápidamente, tener en cuenta diagnósticos diferenciales como el caso de los hermanos con síndrome de Dent.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Haffner D, Emma F, Eastwood DM, et. al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphatemia. *Nat. Rev. Nephrol*, 2019, jul, 15(7): 435-455. doi: 10.1038/s41581-019-0152-5.
2. Florenzano P, Gafni RI, Collins MT. Tumor-induced osteomalacia. *Bone reports*, September 2017, 7: 90-97. doi: 10.1016/j.bonr.2017.09.002.
3. Kapelari K, Köhle J, Kotzot D, et. al. Iron Supplementation Associated with Loss of Phenotype in Autosomal Dominant Hypophosphatemic Rickets. *J Clin Endocrinol Metab*, September 2015, 100(9): 3388-3392. doi: 10.1210/jc.2015-2391.
4. Vega RA, Opalak C, Harshbarger RJ, et. al. Hypophosphatemic rickets and craniosynostosis: a multicenter case series. *J. Neurosurg. Pediatr*, 2016, 17(6): 694-700. doi: 10.3171/2015.10.
5. Rothenbuhler A, Fadel N, Debza Y, et. al. High incidence of cranial synostosis and Chiari I malformation in children with X-linked hypophosphatemic rickets (XLHR). *J. Bone Miner Res.* 2018, 34(3): 490-496 doi: 10.1002/jbmr.3614.
6. Anglani F, Giancesello L, Beara-Lasic L, et. al. Dent disease: A window into calcium and phosphate transport. *J Cell Mol Med.* 2019, 00: 1-11. doi: 10.1111/jcmm.14590.

CAPÍTULO III.

TRATAMIENTO DEL XLH

1. Manejo convencional (sales de fósforo y calcitriol)

Dr. Oscar Brunetto^a

OBJETIVOS

- Conocer las bases fisiopatológicas y los objetivos a alcanzar con esta modalidad de tratamiento.
- Conocer cómo se debe monitorear el tratamiento del paciente.
- Poder reconocer los beneficios y las complicaciones que pueden asociarse al mismo.

Entre los objetivos generales del tratamiento se puede mencionar el de mejorar la **sintomatología dolorosa y las deformaciones del paciente**, lo cual incluye a los pacientes diagnosticados en forma temprana por *screening* en los cuales aún no se manifestó el raquitismo en forma clínica. La mejoría de las deformaciones (por ejemplo el genu varo) se considera que debe ser de aproximadamente de 1 cm cada seis meses y se asocia con una mejoría del laboratorio del paciente, específicamente la disminución de los niveles de Fosfatasa Alcalina Total (FAL).^{1,3}

El cuidado y la mejoría de la salud dental y un adecuado crecimiento del paciente representan un objetivo importante a intentar alcanzar en estos pacientes bajo tratamiento.

En lo que respecta a los controles de laboratorio debemos tener presente que **no representa un objetivo alcanzable** en la mayoría de los pacientes la **normalización absoluta de los niveles de fósforo plasmático**. Para la interpretación de los niveles de fósforo plasmático se deberá tener presente que, a

diferencia de lo que sucede con el calcio plasmático, los mismo son más altos los primeros años (entre 6,2 mg/dl en edad preescolar hasta 7,4 mg/dl en pacientes durante el primer año de vida).^{1,4}

En el paciente que inicia tratamiento durante las primeras semanas de vida el objetivo del mismo será disminuir el dolor óseo, entre los 6 a 12 meses de vida se esperará ir normalizando los niveles de la FAL. Más adelante, durante el primer año de vida, se agregará a estos objetivos la normalización de la velocidad de crecimiento de los pacientes y antes de los 3 a 4 años de edad es deseable que el paciente que presenta un genu varo/valgo vaya corrigiendo adecuadamente el mismo, valorado por la disminución de la distancia intercondílea e intermaleolar (1 cm de disminución cada 6 meses).

A fin de comprender las bases del tratamiento convencional se debe tener presente, así como ya se ha manifestado en otras secciones, que el exceso de FGF-23 juega un rol importante en el aumento de la excreción de fósforo por el riñón así como en la disminución de la absorción intestinal de fósforo, asociada a niveles disminuidos de 1,25 (OH)₂ D, llevando al paciente a la hipofosfatemia y la aparición de las lesiones óseas características (raquitismo-osteomalacia).

El tratamiento farmacológico convencional de los pacientes afectados de XLH ha sido desde hace más de veinte años la reposición de fosfatos mediante el uso de sales de fósforo asociados a derivados de

a. Médico especialista en Endocrinología Pediátrica. Jefe de la División Endocrinología, Hospital de Niños P. de Elizalde, Buenos Aires, Argentina.

la vitamina D, en nuestro país calcitriol ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$), y en otros países el uso de calcidiol ($1\alpha\text{D}_3$).^{1,2,5}

Si bien no forma parte del tratamiento farmacológico es importante considerar que una de las claves de un correcto tratamiento de estos complejos pacientes es la evaluación y tratamiento por un equipo multidisciplinario (ortopedia, nutrición, nefrología, odontología, etcétera).

Las dosis de calcitriol y fosfatos varían según la edad del paciente y la severidad de su enfermedad. En pacientes prepuberales se sugieren en general dosis de calcitriol de entre 20-30 ng/kg/día, administrados cada 12 horas y en lo que respecta a la administración de sales de fósforo las utilizadas con mayor frecuencia son la solución de Joulie en pacientes pequeños (1 ml: 30 mg fósforo elemental) o en comprimidos en niños mayores o adultos que aportan aproximadamente 250 mg de fósforo elemental.^{1-3,5}

La administración de sales de fósforo se inicia en forma progresiva, administrándose la dosis diaria en 4 a 6 tomas, juntamente con el calcitriol. Las dosis varían según la edad de los pacientes y su estadio puberal entre 35-60 mg/kg/día. Los menores de 3 años de edad van a recibir dosis más altas proporcionalmente por kilo que los pacientes púberes porque en esta etapa el hueso es sumamente activo y requiere mayores aportes para poder normalizar el metabolismo.^{1,2,4}

La dieta recomendada es similar a una dieta normal, pero se debe hacer hincapié en algunas cuestiones importantes. En estos pacientes se va a buscar que sea variada pero que contenga un buen consumo de frutas, verduras, cereales y calcio. Debe tener un contenido bajo en sodio (más sodio contiene la dieta más sodio excreta el riñón y con ello arrastra calcio y produce hipocalciuria, que es una de las alteraciones metabólicas que se deben evitar especialmente). También es importante disminuir el consumo de gaseosas y azúcares por la salud bucal de estos pacientes (mayor predisposición a sufrir abscesos).

El tratamiento con sales de fósforo permite mejorar los niveles plasmáticos del paciente en forma aguda y por lo que se fracciona en 4 a 6 tomas a fin de poder intentar mantener mesetas de adecuados niveles de fósforo en el transcurso del día, pero también debemos tener presente que la administración de fosfatos va a producir un aumento de los niveles ya elevados de FGF-23 del paciente, lo que conspira con la efectividad del tratamiento.⁶

Este tratamiento es complejo y requiere de mucha colaboración de las familias y del paciente.

El control de esta patología es fundamental, siendo una frecuencia recomendada de una visita entre 3 a 6 meses. Cuanto más pequeño de edad sea el paciente deben ser más cercanos, consistiendo en un control clínico que tiene que ver con valorar el crecimiento del paciente, con la medición de los diámetros, distancias intercondíleas e intermaleolar (nos informa cómo está evolucionando el raquitismo de esos pacientes) y la consulta oftalmológica (fondo de ojo) ya que estos pacientes pueden presentar craneosinostosis.

Los controles de laboratorio a solicitar incluyen los niveles plasmáticos de calcio, fósforo, y fosfatasa alcalina, que suele estar elevada y se espera que disminuya bajo el tratamiento. Función renal, en especial creatinina plasmática y sobre todo los niveles de parathormona y de 25 hidroxivitamina D al inicio del tratamiento y luego cada 3 a 6 meses según la evolución del paciente. En orina se van a medir los niveles de calcio urinario, que son fundamentales en el monitoreo clínico de estos pacientes.^{1-3,5,6}

En cuanto a la radiología, se sugiere realizar controles anuales. Considerar que, si el paciente tiene una adecuada evolución clínica y de laboratorio, lo esperable es que la lesión raquítica también mejore radiológicamente.

La severidad de las lesiones raquíticas radiológicas puede valorarse según diferentes scores, como por ejemplo el de Thacher que evalúa muñeca y rodilla y puntúa a los pacientes en base a la lesión raquítica en 0, 1, 2 en muñeca y 0, 1, 2 y 3 en rodilla. 0 es normal y 10 que es el puntaje que denota mayor severidad del raquitismo y esto, además de la clínica, nos permite medir la evolución del paciente bajo tratamiento.⁷

La distancia intercondílea en un niño por encima de los dos años se encuentra en no más de 2 cm y la distancia intermaleolar debe ser menor de 6 cm en condiciones normales. Estos datos son de valor para el diagnóstico inicial de los pacientes y el seguimiento bajo el tratamiento.

Se sugiere como parte del monitoreo del tratamiento la realización de ecografía renal al inicio del tratamiento y luego cada seis meses, a fin de descartar la presencia de nefrocalcinosis.

Un capítulo importante en el seguimiento clínico de estos pacientes es la evaluación del creci-

miento. La mayoría de los estudios coinciden en que entre un 60 % y 70 % de estos pacientes menores pueden mejorar su crecimiento bajo tratamiento convencional. Este problema del crecimiento afecta predominantemente a expensas del segmento inferior (miembros inferiores cortos).

Algunos autores⁸ proponen que los pacientes que comienzan tempranamente (antes del año de vida) con el tratamiento tienen mejor respuesta clínica y mejores tallas que los que lo empiezan más tarde. Los pacientes tratados antes del año de edad alcanzaron tallas cercanas a -2,0 DS al final del tratamiento.

La cohorte retrospectiva publicada por Cagnoli⁹ evaluada sin tratamiento muestra claramente, respaldando la idea del inicio temprano del tratamiento, que los pacientes crecen relativamente bien durante el primer año de vida y a partir de allí comienzan a mostrar mayor deterioro de la talla (hacia el tercer año de vida llegan a tallas por debajo de los 3 desvíos estándar para la edad). En la publicación de Zivicnjak¹⁰ la talla de inicio y la de finalización fueron prácticamente iguales (al inicio - 3,27 DS y la final a - 3,25 DS), sumada a la desproporción de segmentos ya comentada.

Datos similares se obtienen del análisis de la cohorte argentina en la cual se observa un déficit estatural entre - 2.5 y - 3 desviaciones estándar de talla (en gran parte presente desde el inicio del tratamiento). Este grupo describe como principales factores asociados al déficit de talla: la edad al inicio del tratamiento y la adherencia al mismo.¹¹

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Linglart A, Biosse-Duplan M, Briot K, et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocr Connect*, 14 mar., 2014, 3(1): R13-30.
2. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, et al. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res.*, jul., 2011, 26(7): 1381-8. doi: 10.1002/jbmr.340.
3. Elder CJ, Bishop NJ. Rickets. *Lancet*. 10 may., 2014, 383(9929): 1665-1676.
4. Kinoshita Y, Fukumoto S. X-Linked Hypophosphatemia and FGF23-Related Hypophosphatemic Diseases: Prospect for New Treatment. *Endocr Rev*. 2018, 39(3): 274-29.
5. Carpenter TO, Shaw NJ, Portale AA. *Nat Rev Dis Primers*, 21 dic., 2017, 3: 17101. doi: 10.1038/nrdp.2017.101.
6. Carpenter TO, Insogna KL, Zhang JH, et al. Circulating levels of soluble klotho and FGF23 in X-linked hypophosphatemia: circadian variance, effects of treatment, and relationship to parathyroid status. *J Clin Endocrinol Metab*, nov., 2010, 95(11): E352-7.
7. Thacher TD, Pettifor JM, Tebben PJ, 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.
8. Mäkitie O, Doria A, Kooh SW, et al. Early treatment improves growth and biochemical and radiographic outcome in X-linked hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab.*, ag., 2003, 88(8): 3591-7.
9. Cagnoli M, Richter R, Böhm P, et al. Spontaneous Growth and Effect of Early Therapy with Calcitriol and Phosphate in X-linked Hypophosphatemic Rickets. *Pediatr Endocrinol Rev.*, 2017, nov., 15 (Suppl 1): 119-122.
10. Zivicnjak M, Schnabel D, Billing H, et al. Age-related stature and linear body segments in children with X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatr Nephrol.*, feb., 2011, 26(2): 223-31.
11. Fano V, del Pino M, Caletti MG, et al. Crecimiento a largo plazo de pacientes con Raquitismo Hipofosfatémico Familiar. *Medicina Infantil*, 2008, 15(3): 243-247.

2. Complicaciones y desafíos del tratamiento convencional

Dr. Oscar Brunetto^a

El tratamiento convencional se puede asociar a algunas complicaciones, las cuales deben poder ser detectadas precozmente para su manejo adecuado.

HIPERPARATIROIDISMO PERSISTENTE

Se considerará que puede deberse o bien a causas generales o a causas relacionadas con el tratamiento. Entre las causas generales merecen mencionarse la baja ingesta de calcio, la presencia de enfermedades malabsortivas o el déficit de vitamina D, y por tal deben ser tratadas al ser detectadas.

Una vez que éstas se descartan, la causa puede estar relacionada al tratamiento farmacológico (desequilibrio entre el aporte de fósforo y calcitriol), por lo que muchas veces se disminuye el aporte de fósforo y se ajusta la dosis de calcitriol.

HIPERCALCIURIA

La presencia de hipercalciuria suele asociarse al aporte de calcitriol en el tratamiento (pudiendo relacionarse con una hipercalcemia) por lo que se requerirá en este caso disminuir su dosis. También es de mucha utilidad corroborar los niveles de sodio urinario ya que si están aumentados también aumenta la pérdida de calcio urinario, situación que se corrige mediante el uso de la dieta hiposódica.¹⁻⁴

NEFROCALCINOSIS

Esta complicación está relacionada al tratamiento de los pacientes ya que no se encuentra previa al inicio del mismo. Es por ello que si existe una presencia anterior al inicio del tratamiento, se debe alertar sobre la posibilidad de otros diagnósticos alternativos al XLH.^{1-3,5}

Se conoce que en el transcurso de la enfermedad entre el 17 % y el 45 % de los pacientes pueden presentar nefrocalcinosis en los primeros cinco años de la enfermedad, y de entre los factores relacionados con su aparición durante el tratamiento parece ser más determinante (si bien existen controversias) el aporte de fósforo más que el aporte de calcitriol.¹⁻⁶

En lo que respecta a las limitaciones del tratamiento, las mismas están relacionadas por una parte, a la adherencia al mismo ya que el paciente debe recibir el fósforo diario en de 4 a 6 tomas diarias, y además puede no ser bien tolerado por la totalidad de pacientes (dolor abdominal, diarrea, etcétera).

Por otra parte, la corrección de las deformaciones óseas (genu varo o valgo) aún con un tratamiento correcto y adecuada adherencia puede no darse en su totalidad, sucediendo algo similar en lo que respecta al crecimiento longitudinal del paciente, el cual puede no ser satisfactorio.^{1-3,4}

La presencia de algunos eventos adversos durante el tratamiento convencional relacionados al mismo, como por ejemplo nefrocalcinosis, ha orientado la búsqueda de alternativas de tratamientos diferentes a la actual, por lo que probablemente habrá una nueva etapa en este tratamiento y en el pronóstico de los pacientes portadores de XLH.^{5,7}

a. Médico especialista en Endocrinología Pediátrica. Jefe de la División Endocrinología, Hospital de Niños P. de Elizalde, Buenos Aires, Argentina.

CONCLUSIONES

Se puede afirmar que el tratamiento actual del XHL se realiza en base al aporte de calcitriol y sales de fósforo, siendo el objetivo la cura y/o la prevención de la aparición de las lesiones raquílicas, permitiendo un crecimiento adecuado y una buena calidad de vida.

Este tratamiento, si bien ha contribuido a mejorar estas cuestiones, presenta algunas limitaciones y complicaciones que dificultan el manejo clínico y la evaluación de estos niños y adolescentes. La obtención de mejores resultados finales sin dudas esta relacionada a un diagnóstico y tratamiento adecuado y temprano, para el cual se requieren adherencia familiar y una estricta supervisión de un equipo médico transdisciplinario.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Linglart A, Blosse-Duplan M, Briot K. et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocr Connect*, mar., 2014, 3(1): R13-30. doi: 10.1530/EC-13-0103.
2. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, et al. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res*, jul. 2011, 26(7): 1381-8. doi: 10.1002/jbmr.340.
3. Penido MG, Alon US. Hypophosphatemic rickets due to perturbations in renal tubular function. *Pediatr Nephrol*, mar., 2014, 29(3): 361-73. doi: 10.1007/s00467-013-2466-z.
4. Carpenter TO, Shaw NJ, Portale AA, et al. Rickets. *Nat Rev Dis Primers*, 2017 dic., 3: 17101. doi: 10.1038/nrdp.2017.101. doi: 10.1038/nrdp.2017.101.
5. Kinoshita Y, Fukumoto S. X-Linked Hypophosphatemia and FGF23-Related Hypophosphatemic Diseases: Prospect for New Treatment. *Endocr Rev*. 2018, 39(3): 274-29. doi: 10.1210/er.2017-00220.
6. Colares Neto GP, Ide Yamauchi F, Hueb Baroni R, et. al. Nephrocalcinosis and Nephrolithiasis in X-Linked Hypophosphatemic Rickets: Diagnostic Imaging and Risk Factors. *J Endocr Soc*, mar., 2019, 3(5): 1053-1061. doi: 10.1210/js.2018-00338
7. Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA, et. al. Burosumab Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia. *N Engl J Med*. 2018, 378(21): 1987-1998. doi: 10.1056/NEJMoa1714641.

3. Nuevas alternativas de tratamiento. Desarrollo clínico de la nueva molécula burosumab y opinión clínica

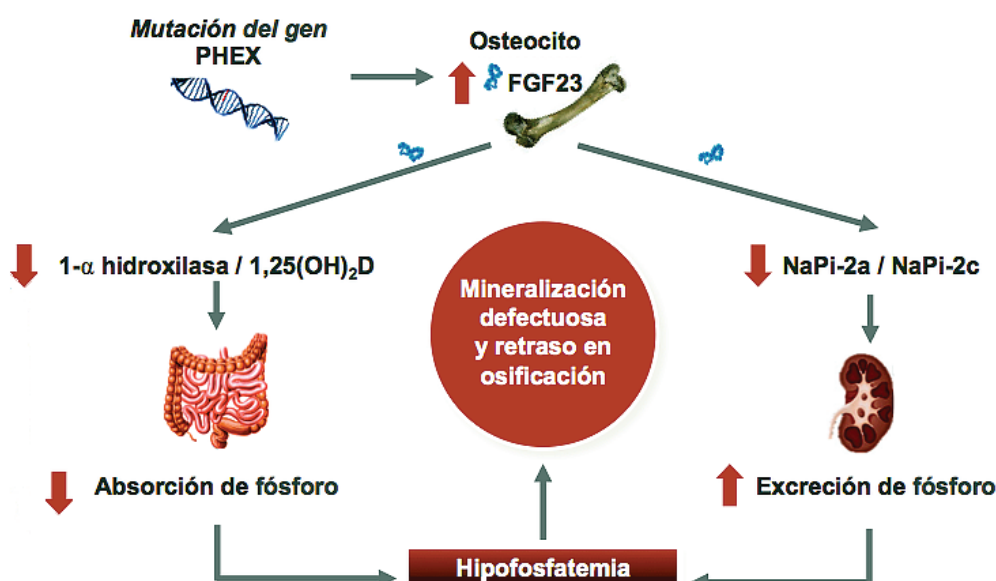
Dr. Javier San Martín^a

FISIOPATOLOGÍA DE XLH Y CÓMO SE DISEÑA Y DESARROLLA EL PROGRAMA CLÍNICO

El raquitismo hipofosfatémico ligado al X (XLH), comienza con la mutación genética del gen PHEX (*Phosphate-regulating Endopeptidase Homolog*), lo cual lleva a que el osteocito produzca mayores cantidades de FGF-23.¹ El exceso de FGF-23 tendrá dos consecuencias importantes: la primera, inhibir la actividad de la bomba de sodio y fósforo (NaPi) en el túbulo proximal del riñón, con lo cual

aumenta la excreción urinaria de fósforo y disminuye el fósforo sérico. Y la segunda, es la disminución de la acción de la 1- α hidroxilasa y por lo tanto de la concentración de 1,25(OH)₂D, descendiendo en forma significativa la absorción intestinal de fósforo. La consecuencia final de la combinación de ambos efectos es la **hipofosfatemia** que sufren todos los pacientes con XLH, y que es la causa por la cual se encuentra el defecto en la mineralización del hueso. En el caso de los niños este cuadro se manifiesta como raquitismo y en el caso de los adultos como osteomalacia (*Figura 1*).²

Figura 1. El exceso de FGF-23 en XLH conduce a la disminución de absorción intestinal y a la pérdida renal de fósforo, y a la hipofosfatemia crónica (adaptado de Razzaque MS¹)



a. SVP, Head of Global Clinical Development, Ultragenyx Pharmaceutical Inc, Novato, California, USA.

Frente a una enfermedad en la cual el problema central es el exceso de una proteína, un aproximamiento efectivo es desarrollar un anticuerpo monoclonal que bloquee el efecto de esa proteína. Se desarrolló un anticuerpo monoclonal IgG1 humano que identifica, se une y bloquea el exceso de actividad de FGF-23, y de esta manera revierte el proceso patológico, aumentando la reabsorción de fósforo y la producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. El resultado final es la mejoría de la fosfatemia y por lo tanto, las enfermedades óseas vinculadas con ella³ (Figura 2).

El programa de desarrollo de burosumab empezó en el año 2010 con los estudios de fase 1 en humanos, en pacientes adultos.⁴ Los estudios pediátricos empezaron en el año 2014 con el *Estudio 201*, en pacientes con diagnóstico de XLH y con una edad de entre 5 y 12 años. En paralelo, se desarrolló otro estudio en niños de 1 a 4 años. Los datos de estos dos estudios sentaron las bases de la aprobación de esta molécula en Europa y en Estados Unidos. **En el año 2016 se inició un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto, de grupos paralelos comparando burosumab versus tratamiento convencional, en niños entre 1 y 12 años con XLH (Estudio 301).**

En el caso de los adultos, se desarrollaron dos estudios de fase 3 y uno de fase 2.⁵ (ver capítulo de tratamiento en pacientes adultos).

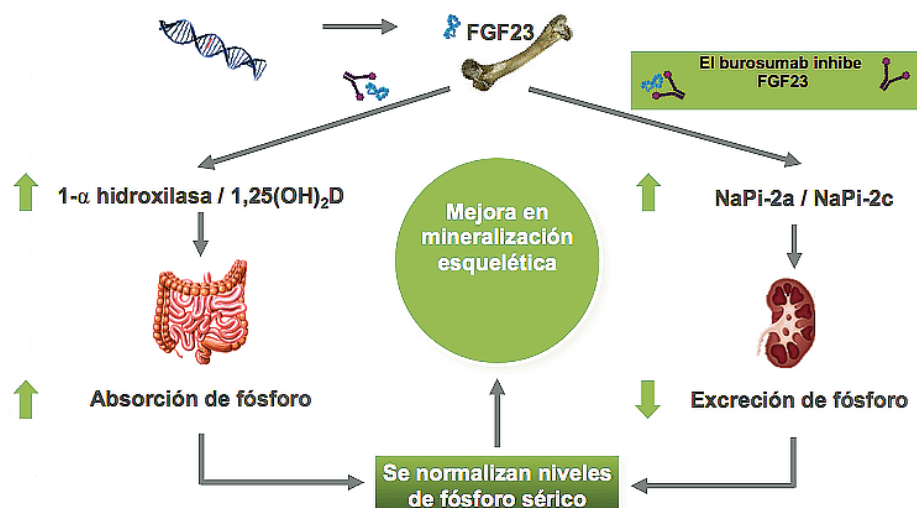
ESTUDIO EN NIÑOS ENTRE 5 Y 12 AÑOS

Este fue un ensayo aleatorizado, abierto, de grupos paralelos, de fase 2, a donde se investigó la eficacia y seguridad de burosumab en nueve centros en los Estados Unidos y Europa. Se dividió a la población (52 pacientes) en dos grupos, uno que recibía burosumab cada dos semanas y el otro que lo hacía cada cuatro semanas. Después de administrar las dosis iniciales de burosumab (0.1 mg/kg cada 2 semanas o 0.2 mg/kg cada 4 semanas), si no se presentaban efectos secundarios graves, los pacientes eran asignados secuencialmente para recibir dosis crecientes (0.2 o 0.3 mg/kg cada 2 semanas, o 0.4 o 0.6 mg/kg cada 4 semanas).⁶

Las características basales de los participantes mostraron que la edad promedio fue de 8,5 años, la mitad de los pacientes fueron de sexo femenino, y la mayoría de raza blanca. Los Z-scores de talla eran bajos, como era de esperarse en esta población (-1.72 en el grupo de cada 2 semanas y -2.05 en el grupo de cada 4 semanas, con un promedio de -1,8). El score de severidad de raquitismo mostró que todos los pacientes al inicio tenían raquitismo, con un valor promedio de ambos grupos de 1,8.⁶

El 94 % de estos pacientes había recibido terapia convencional para XLH,⁷ en promedio durante 7

Figura 2. Burosumab se une e inhibe el efecto de FGF-23, restableciendo la homeostasis del fósforo (adaptado de Razzaque MS¹⁾)



años y hasta el momento de ingresar en este estudio.

Los resultados mostraron que los pacientes que recibían la dosis cada 2 semanas tenían un mejor perfil fármaco-dinámico, con un fósforo sérico siempre en el borde inferior de lo normal (que fue el objetivo principal del tratamiento), para prevenir cualquier caso de hiperfostatemia. Se pudo observar la mejoría de la capacidad máxima de reabsorción renal de fósforo, así como también el aumento en $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. (Figura 3).

En XLH, también hay alteraciones del metabolismo fosfo-cálcico en general, y una gran proporción de pacientes tiene hiperparatiroidismo.⁸ De hecho, en este estudio aproximadamente un 20 % de los pacientes mostraba valores de PTH por encima del valor normal.

El calcio se mantuvo estable a lo largo de las 64 semanas del estudio, así como la PTH y la excreción de calcio urinario, demostrando que burosumab aumenta el fósforo sérico sin alterar ni la PTH y ni el calcio (Figura 4).

Es importante agregar que en ningún paciente se detectó la aparición de litiasis renal, no se evidenció empeoramiento de la nefrocalcinosis en la gran mayoría

de ellos y la función renal permaneció estable en todos.

En este estudio se evaluó el raquitismo con dos metodologías diferentes. Uno de los métodos fue el Score de Severidad de Raquitismo (RSS o de Thatcher),⁹ que evalúa el raquitismo con un score de 0 a 4 para la muñeca, de 0 a 6 para la rodilla y un total de 0 a 10 (que se incrementa con la gravedad). En este caso, un experto analiza una radiografía a la vez, sin efectuar una comparación entre la inicial con la correspondiente al post tratamiento. Simplemente evalúa y describe la severidad de los signos de raquitismo que observa en la imagen.

En cambio, el sistema llamado Impresión Global de Cambios Radiográficos (RGI-C),¹⁰ evalúa el cambio desde el valor inicial, el radiólogo experto ve las características basales, las describe y luego ve la radiografía posterior, y hace un score de cuánto mejoró. Si no se observan cambios, el score es 0, si se nota una mínima mejoría, es 1; y la curación sustancial es un score de 2 o más. Si empeora, la escala va en escala negativa. Se predefinió al inicio de este estudio que el score de 2 en la Impresión Global de Cambio Radiográfico es lo que se considera curación sustancial y respondedores al tratamiento.

Figura 3. Mejoría del fósforo sérico, del tiempo máximo tubular para el fosfato en relación a la tasa de filtración glomerular (TmP/TFG) y de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. En color azul pacientes que recibían Burosumab cada 2 semanas y en verde los que recibían Burosumab cada 4 semanas

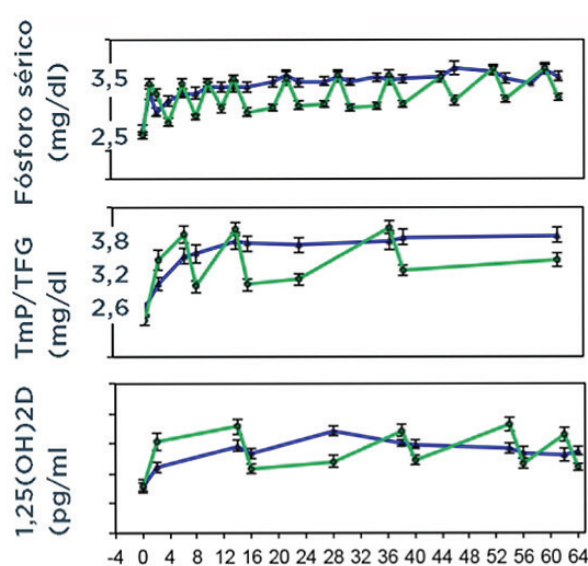
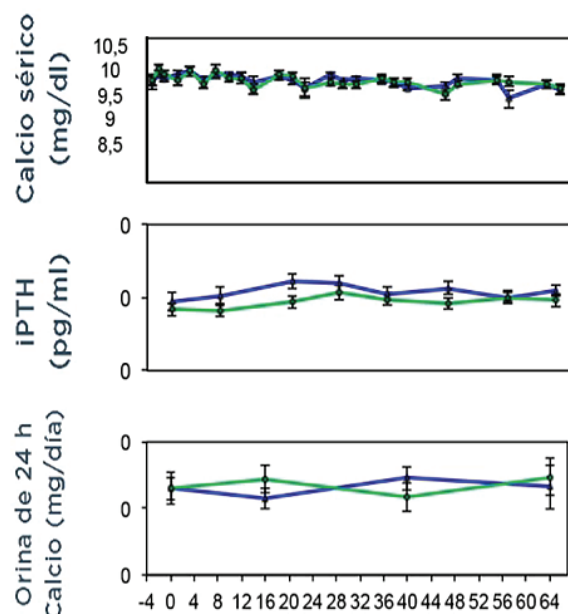


Figura 4. Evolución del calcio sérico, de la PTH y de la calciuria durante el tratamiento con Burosumab. En color azul pacientes que recibían Burosumab cada 2 semanas y en verde los que recibían Burosumab cada 4 semanas



Los resultados con el Score de Severidad de Raquitismo se pueden ver en la *Figura 5* y mostraron que al inicio, los pacientes en el grupo de burosumab cada 2 semanas tenían un score aproximado de 2.5, disminuyendo aproximadamente 58 % a las 64 semanas. Los pacientes que recibían burosumab cada 4 semanas, tuvieron también una mejoría del 44%, y en los dos grupos combinados, la mejoría fue de 51 %. Esto se consideró una mejoría sustancial de raquitismo, que se observó tanto a la semana 40 como a la 64.

La fosfatasa alcalina es un buen biomarcador de la severidad del raquitismo.² Los resultados mostraron una disminución significativa, llegando a estar dentro de los valores normales al final de las 64 semanas.

En relación al crecimiento, cuando se evaluaron los centímetros por año se pudo ver que hubo un aumento significativo en la velocidad de crecimiento. El cambio del score Z, fue mucho más marcado en el grupo de burosumab cada 2 semanas (0.2. 012), y esto fue estadísticamente significativo al final del estudio, pero comenzando a serlo ya a las 40 semanas.⁶

También se midió la habilidad de caminar con un test que llamado Test de los 6 Minutos de Caminata (*Six Minutes Walking Test* - 6MWT), en el cual el niño camina 6 minutos y se debe contar cuántos metros llega a realizar.¹¹ Si se expresa el valor predictivo porcentual de lo que pueden caminar, inicialmente el promedio grupal fue de 80.4, aumentando

a 82.9 en la semana 40 y a 84.9 al final del estudio.

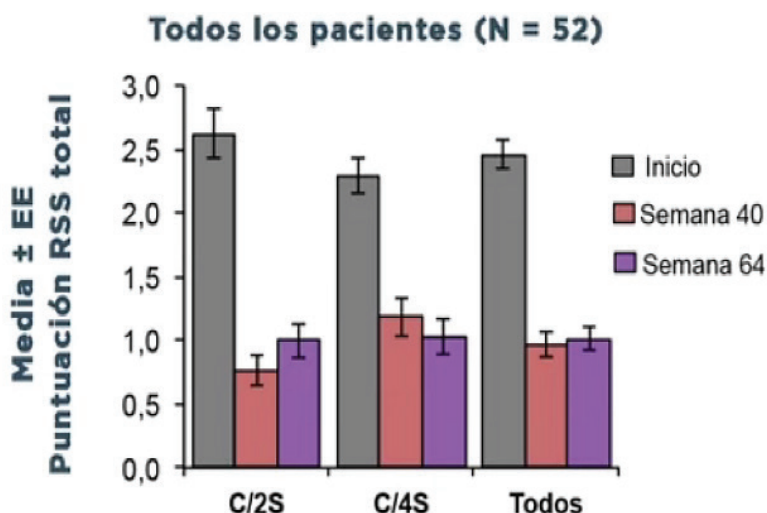
Cuando se evaluaron por separado los 24 pacientes que al inicio tenían un déficit en la habilidad de caminar (6MWT inferior al valor normal), la mejoría fue muy marcada.

En la semana 64 el 6MWT mejoró un 4,5 % en todos los pacientes tratados con burosumab ($p < 0,0001$), y un 10,4 % en los pacientes con impedimentos para caminar al inicio ($p < 0,0001$).

Con respecto a síntomas y movilidad, en este estudio se utiliza un score llamado POSNA – PODCI (POSNA ya que fue desarrollado por la Asociación Americana de Ortopedia Pediátrica, y PODCI de sus siglas en inglés *Pediatric Outcomes Data Collection Instrument*). Evalúa 5 ítems diferentes: 1) el extremidad superior, 2) transferencia y movilidad básica, 3) deportes y funcionamiento físico, 4) dolor- alivio y 5) funcionamiento global.¹²

En los 2 primeros ítems no hubo diferencias significativas con el tratamiento con burosumab, pero en los puntos relacionados con deportes y con dolor fue donde más beneficios se vieron con el tratamiento (*Figura 6*). Al igual que con el 6MWT, aquellos 28 pacientes que al inicio tenían un déficit (que se definió como < 40 en este score) la mejoría en la habilidad de jugar deportes y en dolor mostró casi 2 desvíos estándar. Por lo tanto burosumab muestra mejoría de las habilidades deportivas y la disminución del dolor especialmente en aquellos físicamente más afectados (*Figura 6*).

Figura 5. Puntuación de gravedad del raquitismo (RSS). Resultados basales, a la semana 40 y a la semana 64



Los efectos adversos más frecuentes fueron las reacciones en el sitio de la inyección (58 % de los casos). Otros efectos frecuentemente observados fueron los dolores en las extremidades (21/52, 40 %), que clásicamente se observan en pacientes de esta edad,¹³ las artralgias y mialgias (33 % y 14 %, respectivamente).

En resumen, la mayoría de los pacientes sufrieron efectos leves relacionados con el sitio de inyección, ningún paciente discontinuó el tratamiento por estos eventos y fueron esporádicos.

En relación a efectos adversos graves, sólo un paciente que tuvo fiebre y mialgias, fue hospitalizado 24 hs y dado de alta. El cuadro desapareció en 48 hs, y luego de 1 año de tratamiento, no repitió otro episodio.

La conclusión de este estudio fue que el tratamiento con burosumab administrado una vez cada 2 semanas proporcionó un aumento sostenido en el nivel de fósforo sérico a niveles normales o casi normales después de que la dosis se ajustó a aproximadamente 1 mg/kg, mientras que la dosificación cada 4 semanas se asoció con niveles más bajos de fósforo sérico. La dosificación de cada 2 semanas resultó en una curación sustancial del raquitismo en casi todos los niños que tenían raquitismo más

severo al inicio del estudio. Estos resultados indican que el burosumab en una dosis de aproximadamente 1.0 mg por kilogramo administrado cada 2 semanas es un régimen apropiado para mejorar la reabsorción de fosfato tubular renal y los resultados clínicos en niños con hipofosfatemia ligada al cromosoma X.⁶

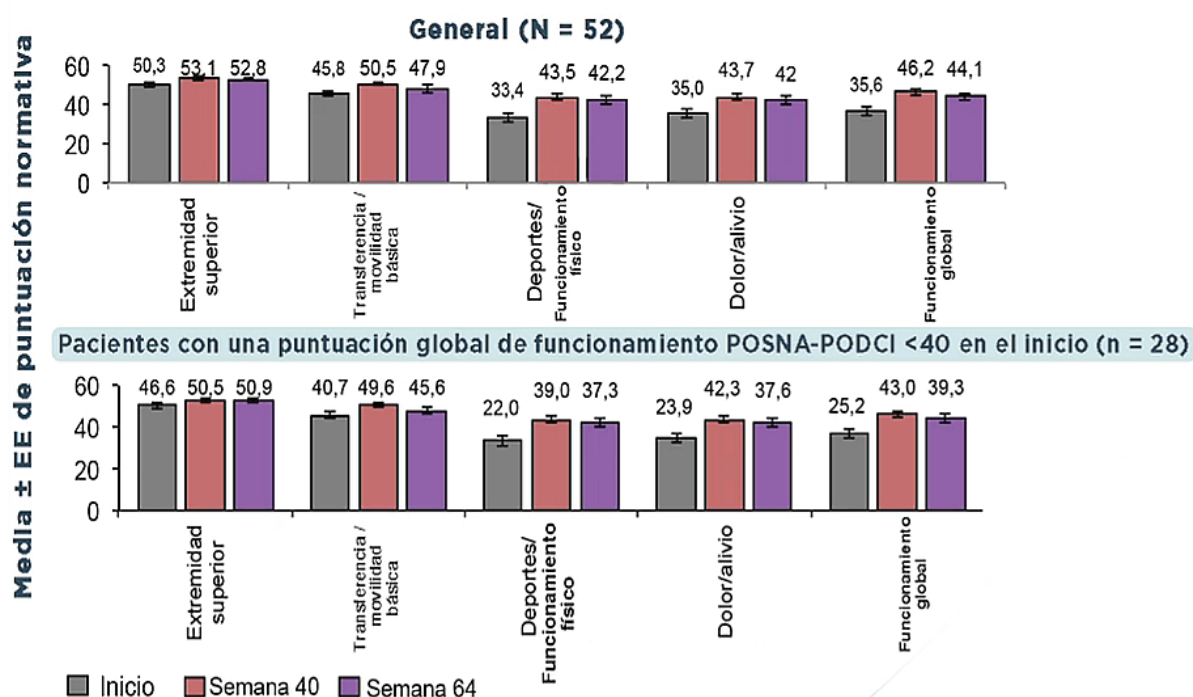
ESTUDIO EN NIÑOS ENTRE 1 Y 4 AÑOS

Un estudio comprendió a 13 niños entre 1 y 4 años que recibieron burosumab (0,8 mg/kg) mediante inyección subcutánea cada 2 semanas durante 64 semanas. La dosis se incrementó a 1,2 mg/kg si dos concentraciones de fósforo sérico previas a la dosis habían sido inferiores a 3,2 mg/dL o si el fósforo sérico había aumentado menos de 0,5 mg/dL desde el inicio.¹⁴

Basalmente los pacientes tenían en promedio 2.9 años y el 69% eran varones. Otra característica base fue un fósforo sérico promedio de 2.5, Z-score de estatura de -1.4. El score de severidad de raquitismo (RSS) mostró un valor inicial basal de 2.9.

Al inicio del estudio, doce de los trece pacientes se encontraban recibiendo terapia convencional.

Figura 6. Mejoría en síntomas y movilidad según el score POSNA-PODCI



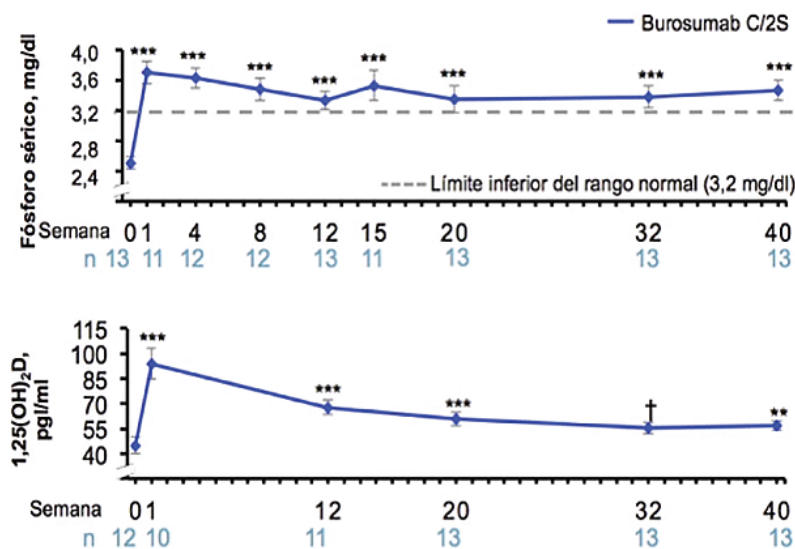
En la *Figura 7* se puede observar que después de la primera dosis de burosumab el fósforo sérico y la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ rápidamente aumentaron a valores normales, y se mantuvieron así la mayor parte de las 40 semanas. Este resultado es muy similar al que se observó en los niños de 5 a 12 años.

Otro parámetro sérico útil para la evaluación de

la enfermedad raquítica es la fosfatasa alcalina y la mayoría de los pacientes mostraron una disminución muy marcada de sus niveles.

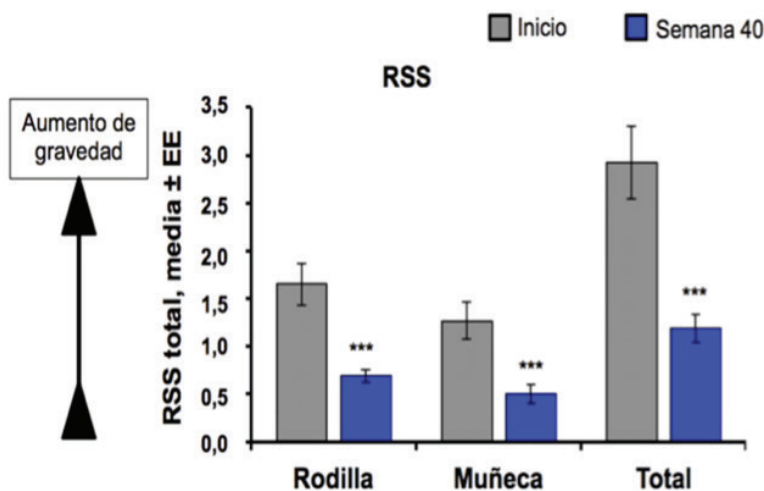
Con respecto a la severidad del raquitismo sobre las articulaciones se observó una mejoría significativa tanto en rodilla, muñeca, y del score total (*Figura 8*).

Figura 7. Aumento del fósforo y de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ a lo largo del tratamiento



Media $\pm$ EE.***p < 0,0001, **p < 0,001, †p < 0,05 comparado con los valores iniciales basados en la Ecuación de Estimación Generalizada.

Figura 8. Mejoría en severidad del raquitismo, utilizando el score RSS



***p < 0,0001 comparado con los valores iniciales basados en el modelo del análisis de la covarianza (ANCOVA)

Distribución de RSS en el inicio y la semana 40

En la *Figura 9* se puede observar claramente la mejoría del raquitismo con el tratamiento. Las barras en gris muestran la frecuencia de pacientes con raquitismo al inicio del estudio, donde se observan pacientes con severidades muy altas.

A las 40 semanas, las barras azules están desplazadas a la izquierda, mostrando que ya no hay pacientes con el nivel basal de enfermedad, sino que la mayoría de los pacientes mejoraron y se acercaron a un nivel muy bajo de raquitismo.¹⁴

Cuando se evaluó el raquitismo utilizando el sistema RGI-C, en promedio a nivel de las rodillas el score fue de 2.2, al nivel de la muñeca de 2.2 y a nivel global de 2.33 (un score 2 significa curación sustancial y un score 1 curación mínima). El 100 % de los pacientes en este estudio lograron un score de al menos 2, es decir curación sustancial.

Cuando se evaluó el arqueamiento y la deformidad de las piernas, en promedio el puntaje fue de 1.26, lo cual implica que hubo mejoría mínimo o sustancial (*Figura 10*).

Figura 9. Distribución según la severidad de los pacientes antes y después del tratamiento

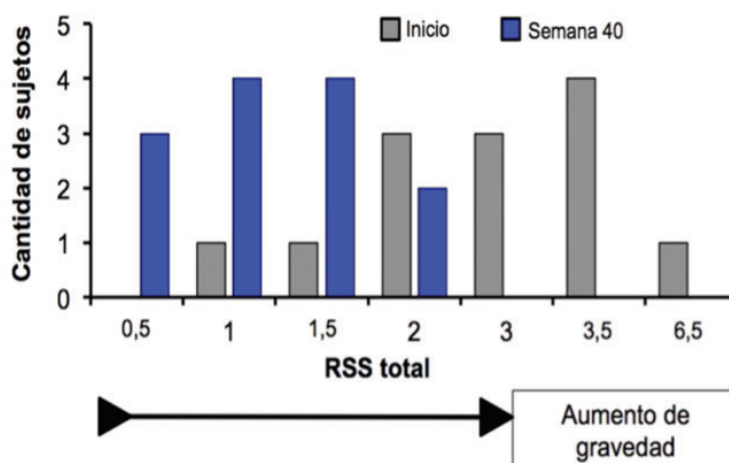
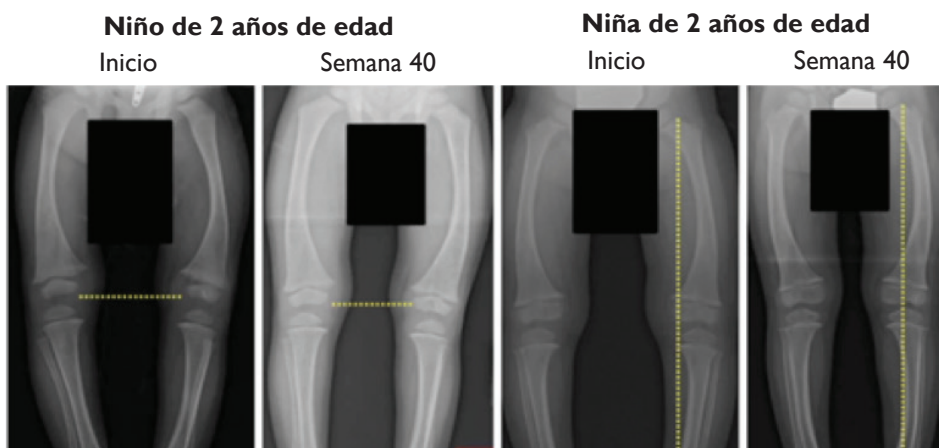


Figura 10. Pacientes que mejoraron el arqueamiento con el tratamiento con burosumab



Caso 1. Niño de 2 años que en 40 semanas se puede ver como la distancia intercondilar e intermaleolar se acerca a la normalidad.

Caso 2. Niña de 2 años, en donde se observa cómo el eje de la pierna mejora.

Niño de 2 años de edad Niña de 2 años de edad

En cuanto a seguridad, los efectos adversos fueron muy similares a los que describimos en la población de niños entre 5 y 12 años, pero predominaron la tos, los episodios de fiebre y las infecciones respiratorias (que son condiciones frecuentes en los niños de esa franja etaria). Respecto a reacciones en el lugar de la inyección, en este estudio fueron mucho menos frecuente (23 %), probablemente porque recibieron dosis menores. Hubo sólo 4 casos de hipersensibilidad leve, sin relación con el tratamiento y ningún caso de hiperfosfatemia.¹⁴

ESTUDIO EN NIÑOS ENTRE 1 Y 12 AÑOS COMPARANDO BUROSUMAB VERSUS TRATAMIENTO CONVENCIONAL DE XLH

En este estudio aleatorizado, controlado de forma activa, abierto, de fase 3 en 16 centros clínicos internacionales, se incluyeron niños con XLH de 1 a 12 años.¹⁵ Los pacientes seleccionados fueron asignados aleatoriamente (1:1) para recibir burosumab SC a partir de 0,8 mg/kg cada 2 semanas (grupo de burosumab) o terapia convencional prescrita por los investigadores (grupo de terapia convencional). Ambas intervenciones duraron 64 semanas. El punto final primario fue el cambio en la severidad del raquitismo en la semana 40, evaluado por el punta-

je RGI-C. Los criterios de inclusión fueron fósforo sérico en ayunas <3 mg/dL, edad 1–12 años, un puntaje total RSS ≥ 2.0 , y haber recibido terapia convencional durante al menos 6 meses consecutivos para niños menores de 3 años, o al menos 12 meses consecutivos para niños mayores de 3 años.

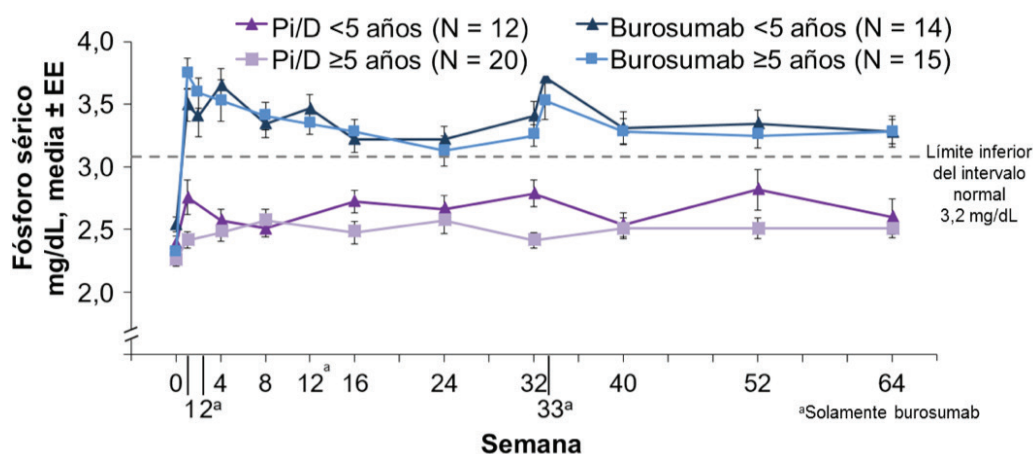
Se incluyeron 61 pacientes, 32 fueron asignados a recibir la terapia convencional (fosfato y vitamina D) y 29 a recibir burosumab (0.8 mg/kg cada 2 semanas). El grupo de control activo continuó la terapia convencional, titulada e individualizada por el investigador sobre la base de las recomendaciones publicadas. La dosis de fosfato oral recomendada fue de 20–60 mg/kg/día dividida en tres a cinco dosis diarias, y de alfacalcidol 40–60 ng/kg/día por día o calcitriol 20–30 ng/kg/día. Dependiendo de la formulación, la vitamina D activa se administró de una a tres veces al día.

Los pacientes se estratificaron según la severidad del raquitismo (puntaje total de RSS ≤ 2.5 vs > 2.5), edad (<5 vs ≥ 5 años) y región (Japón vs. resto del mundo).

El aumento en el fósforo sérico en ayunas fue significativamente mayor en el grupo de burosumab que en el grupo de terapia convencional, tanto en la semana 40 (0,92 mg/dL con burosumab frente a 0,20 mg con terapia convencional; $p < 0.0001$) como en la semana 64 (0,91 mg/dL con burosumab vs 0,21 mg/dL con terapia convencional; $p < 0.0001$), (Figura 11).

En la semana 40, los pacientes en el grupo de burosumab tuvieron una mejoría significativamente mayor en la puntuación puntaje RGI-C que los

Figura 11. Evolución del fósforo sérico en pacientes bajo burosumab versus el tratamiento convencional (Pi/D). Se puede observar a su vez los resultados en niños menores y mayores de 5 años



pacientes en el grupo de terapia convencional (+ 1,9 con burosumab vs + 0,8 con terapia convencional; $p < 0,0001$). (Figura 12). Cuando se analizaron los subgrupos en relación a la edad (mayores y menores de 5 años), ambos mostraron similar mejoría bajo tratamiento con burosumab.

Puntaje global en la RGI-C en la semana 40 (criterio de valoración primario)

Impresión radiográfica global del cambio (escala de RGI-C: +3,0=curación completa, +2,0=curación

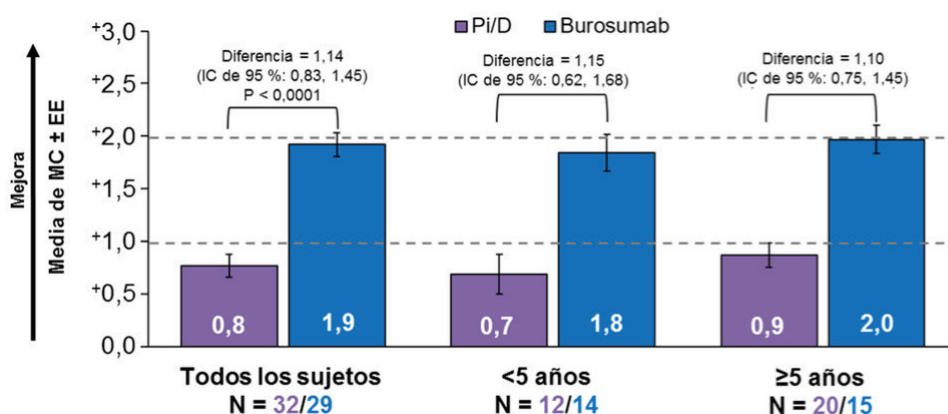
considerable, +1,0=curación mínima, 0,0= sin cambios, -1,0= empeoramiento mínimo, -2,0= empeoramiento moderado, -3,0= empeoramiento grave).

En la semana 64, ambos grupos continuaron mostrando una mejoría en la puntuación global, con burosumab manteniendo una mejoría significativamente mayor que la terapia convencional (Figura 13).

Ya en la semana 16, la disminución de la actividad de fosfatasa alcalina fue significativamente mayor en el grupo de burosumab que en el grupo de terapia convencional (media -18% con burosumab

Figura 12. Puntaje global RGI-C en los pacientes bajo tratamiento convencional vs. burosumab a las 40 semanas. Se pueden ver los resultados de ambos grupos en general y a su vez divididos en mayores o menores de 5 años

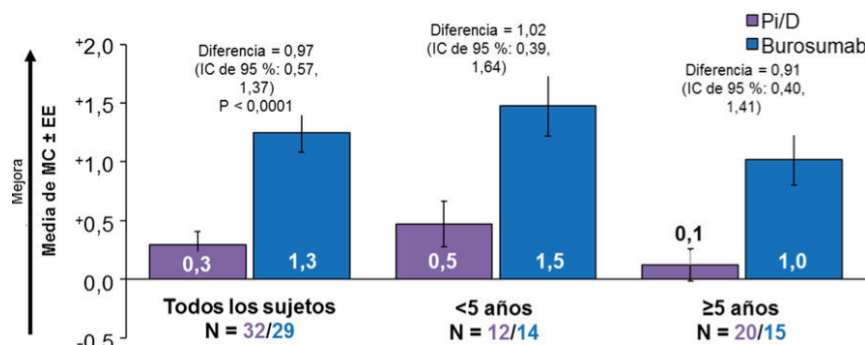
Puntaje global en la RGI-C en la semana 40 (criterio de valoración primario)



Impresión radiográfica global del cambio (escala de RGI-C: +3,0=curación completa, +2,0=curación considerable, +1,0=curación mínima, 0,0= sin cambios, -1,0= empeoramiento mínimo, -2,0= empeoramiento moderado, -3,0= empeoramiento grave).

Figura 13. Puntaje global RGI-C en los pacientes bajo tratamiento convencional vs. burosumab a las 64 semanas. Se pueden ver los resultados de ambos grupos en general y a su vez divididos en mayores o menores de 5 años

Puntaje de deformidad de las extremidades inferiores en la RGI-C en la semana 64 (análisis principal para este resultado)



Impresión radiográfica global del cambio (escala de RGI-C: +3,0=curación completa, +2,0=curación considerable, +1,0=curación mínima, 0,0= sin cambios, -1,0= empeoramiento mínimo, -2,0= empeoramiento moderado, -3,0= empeoramiento grave).

vs 0% con terapia convencional; $p < 0,0001$). En la semana 40 y la semana 64, esta disminución siguió siendo significativa: la disminución media en la semana 40 fue de -24 % en el grupo de burosumab versus -7 % en el grupo de terapia convencional ($p < 0,0001$), y en semana 64 fue -33 % en el grupo de burosumab versus -5 % en el grupo de terapia convencional ($p < 0,0001$) (Figura 14).

La mayoría de los pacientes en ambos grupos de tratamiento tuvieron al menos un evento adverso. Aquellos relacionados al tratamiento ocurrieron con mayor frecuencia con burosumab (17 de 29 pacientes que recibieron burosumab [59 %] versus 7 de 32 pacientes que recibieron terapia convencional [22 %]). Un resumen de los tipos y severidad de efectos adversos se pueden ver en la Figura 15.

Tres pacientes dieron positivo para anticuerpos anti-burosumab al inicio del estudio. Los títulos de anticuerpos antidrogas fueron bajos para todas las muestras positivas (<1:2 o 1:4). Un paciente que fue positivo para anticuerpos anti-burosumab al inicio

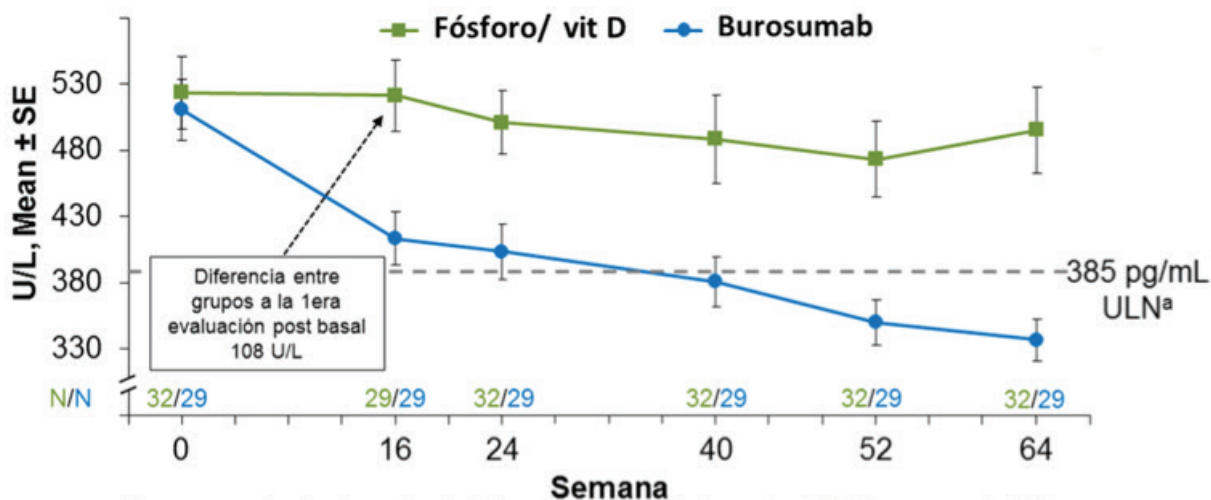
del estudio también dio positivo para neutralizar la actividad del anticuerpo durante las evaluaciones posteriores al inicio.

Los tres pacientes que dieron positivo para anticuerpos antidrogas mostraron mejorías en los puntajes de severidad del raquitismo, aumentos en el fósforo sérico y ninguno experimentó reacciones de hipersensibilidad.

Los datos de eficacia y seguridad de burosumab a las 64 semanas (0,8 mg/kg cada 2 semanas) versus el tratamiento convencional con fosfato y vitamina D demostraron los beneficios y establecieron el perfil de seguridad en niños entre 1 y 12 años de edad con XLH (Ver Figura 16).

En conclusión, burosumab, un anticuerpo monoclonal contra FGF-23, mostró en estos tres estudios en niños que restaura la homeostasis del fósforo, normalizando sus valores séricos a través de la mejoría de la reabsorción renal de fósforo y el aumento de la producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Esto resulta en mejoría del esqueleto, en la severidad del

Figura 14. Burosumab normaliza los niveles de fosfatasa alcalina, demostrando la resolución del raquitismo.



^aRango normal varía dependiendo de la edad y sexo, edades entre 1-15 años, rango de límite superior entre 297 y 385 U/L

Visita	Phos./Vit. D Oral Mean (SD)	Burosumab Mean (SD)
Basal	523.44 (154.419)	510.76 (124.903)
Semana 40*	488.69 (189.070)	380.76 (99.464)
Semana 64*	495.41 (182.065)	336.86 (86.126)

* $P < 0.0001$ para cambio desde la basal a la semana 40 y a la semana 64.

raquitismo, del arqueamiento de las piernas y en consecuencia del crecimiento de estos pacientes.

Paralelamente se pudo observar una mejoría clínica sustancial con respecto a la habilidad para caminar y hacer deportes, y además una disminución significativa del dolor, principalmente de rodillas.

Con respecto a la seguridad, lo más importante para remarcar es que no se observó ningún caso de hiperfosfatemia, que es el efecto secundario poten-

cial de la droga. No hubo empeoramientos en las mineralizaciones ectópicas; el calcio sérico y la PTH se mantuvieron normales; y finalmente, hubo muy pocas reacciones de hipersensibilidad (de leves a moderadas).

Burosumab revierte el efecto patológico, normaliza el fósforo sérico y a través de este mecanismo mejoran los síntomas clínicos con un perfil de seguridad aceptable.

Figura 15. Resumen de seguridad de burosumab vs. terapia convencional en el estudio 301

El perfil de seguridad del Burosumab fue similar al de los ensayos pediátricos previos con Burosumab, pues la mayoría de los eventos adversos (EA) fueron de gravedad leve a moderada

Evaluación	Pi/D (n = 32)	Burosumab (n = 29)
EA	27 (84,4)	29 (100,0)
EA relacionados	7 (21,9)	17 (58,6)
EA serios	3 (9,4)	3 (10,3)
EA serios relacionados	0 (0,0)	0 (0,0)
EA de grado 3 o 4	3 (9,4)	4 (13,8)
EA de interés		
EA en el lugar de inyección	No corresponde	15 (51,7)
EA de hipersensibilidad	6 (18,8)	11 (37,9)

EA serios: Todos se resolvieron, no se relacionaron con el tratamiento, y fueron de gravedad leve a moderada, excepto los que se indican a continuación:

- Tres con burosumab: Craneosinostosis, infección viral y migraña.

- Tres con Pi/D: Craneosinostosis (se consideró grave), deformidades de genu varo bilateral y hematuria.

No hubo cambios destacables en calcio sérico, calcio urinario, hormona paratiroidea plasmática o puntaje de nefrocalcinosis.

No hubo diferencias notables en perfil de seguridad entre los sujetos de <5 y ≥5 años.

Figura 16. Datos de eficacia y seguridad de burosumab a las 64 semanas

Eficacia Superior en niños vs TC para todos los criterios de evaluación:
Restablece significativamente la homeostasis del fósforo sérico
• Aumentos sostenidos de fósforo sérico, TmP/TFG, 1,25(OH) ₂ D sérica a las 64 semanas
Mejoría en la salud esquelética en comparación con la terapia convencional
• Mejora significativa del raquitismo y la deformidad de miembros inferiores por RSS y RGI-C, y en el biomarcador fosfatasa alcalina
• Mejora significativa de la velocidad de crecimiento y el score Z de estatura
Mejoría en la funcionalidad física y los resultados reportados por el paciente
• Aumento de la distancia en la 6MWT y de la distancia porcentual pronosticada
• Mejora de la funcionalidad deportiva y física, así como del dolor y la comodidad (POSNA-PODCI) al intervalo normal
Seguridad en niños
• Ningún caso de hiperfosfatemia
• Sin evidencias de empeoramiento de nefrocalcinosis
• Ningún efecto en calcio sérico o urinario, ni en hormona paratiroidea
• Las reacciones de hipersensibilidad fueron infrecuentes y de leves a moderadas
• Las reacciones en el lugar de inyección (RLI) en los niños fueron leves y de corta duración
• Sin formación de anticuerpos contra el fármaco (ADA)
Relación de beneficio/riesgo general en niños con XLH
• Burosumab mejora los principales aspectos clínicos de la XLH, más allá de la terapia convencional
• La totalidad de los datos respaldan una relación beneficio/riesgo positiva de burosumab

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Razzaque M. The FGF23-Klotho axis: endocrine regulation of phosphate homeostasis. *Nat Rev Endocrinol*, nov., 2009, 5(11): 611-9. doi: 10.1038/nrendo.2009.196.
2. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, et al. A Clinician's Guide to X-linked Hypophosphatemia. *J Bone Miner Res*, may., 2011; 26: 1381-8. doi: 10.1002/jbmr.340.
3. Martin A, David V, Darryl Quarles L. Regulation and Function of the FGF23 /KLOTHO Endocrine Pathways. *Physiol Rev*, ene., 2012, 92(1): 131-155. doi: 10.1152/physrev.00002.2011.
4. Carpenter TO, Imel EA, Ruppe MD, et al. Randomized trial of the anti-FGF23 antibody KRN23 in X-linked hypophosphatemia. *J Clin Invest*, abr., 2014, 124 (4): 1587-1597. doi: 10.1172/JCI72829.
5. Imel EA, Zhang X, Ruppe MD, et al. Prolonged correction of serum phosphorus in adults with X-linked hypophosphatemia using monthly doses of KRN23. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015; 100(7): 2565-2573. doi: 10.1210/jc.2015-1551.
6. Carpenter T, Whyte M, Imei E, et al. Burosumab Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia. *N Engl J Med*, 2018, 378(21): 1987-1997. doi: 10.1056/NEJMoa1714641.
7. Glorieux FH, Marie PJ, Pettifor JM, et al. Bone response to phosphate salts ergocalciferol, and calcitriol in hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets. *N Engl J Med*, 1980, 303: 1023-31. doi: 10.1056/NEJM198010303031802.
8. Linglart A, Biosse-Duplan M, Briot K, et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocr Connect* 2014, 3: R13-R30. doi: 10.1530/EC-13-0103.
9. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, et al. Radiographic scoring method for the assessment of the severity of nutritional rickets. *J Trop Pediatr*, 2000; 46: 132-9. doi: 10.1093/tropej/46.3.132.
10. Whyte MP, Fujita KP, Moseley S, et al. Validation of a novel scoring system for changes in skeletal manifestations of hypophosphatasia in newborns, infants, and children: the Radiographic Global Impression of Change scale. *J Bone Miner Res*, 2018, (33): 868-74. doi: 10.1002/jbmr.3377.
11. Geiger R, Strasak A, Trembl B, et al. Six-minute walk test in children and adolescents. *J Pediatr*, 2007, 150: 395-9. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.12.052.
12. Daltroy LH, Liang MH, Fossel AH, et al. The POSNA pediatric musculoskeletal functional health questionnaire: report on reliability, validity, and sensitivity to change. *J Pediatr Orthop*, 1998; 18: 561-71. doi: 10.1097/00004694-199809000-00001.
13. Hay AD, Heron J, Ness A. The prevalence of symptoms and consultations in pre-school children in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC): a prospective cohort study. *Fam Pract*, 2005, 22: 367-74. doi: 10.1093/fampra/cmi035.
14. Whyte M, Carpenter T, Gottesman G, et al. Efficacy and safety of burosumab in children aged 1-4 years with X-linked hypophosphataemia: a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, mar, 2019, 7(3): 189-199. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30338-3.
15. Imel E, Glorieux F, Whyte M et al. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2019 Jun 15, 393(10189): 2416-2427. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30654-3.

CAPÍTULO IV.

TRANSICIÓN EN EL MANEJO DEL XLH
DEL NIÑO AL ADULTO1. La importancia de la prevención de las
complicaciones esqueléticas a largo plazoDra. Soraya Lopes Sader^a

INTRODUCCIÓN

El raquitismo hipofosfatémico ligado al X es una enfermedad crónica que requiere cuidados continuos para evitar las complicaciones de la propia enfermedad, como las derivadas de su tratamiento. Las complicaciones esqueléticas conllevan una morbilidad importante a lo largo del tiempo.

Los niños con XLH llegan a los servicios de salud, generalmente, debido a las deformidades de los miembros inferiores, especialmente por el genu varo o genu valgo. Sin embargo, el arqueamiento de los miembros no es patognomónico de XLH y el diagnóstico diferencial se hace necesario.

Los adultos presentan complicaciones como osteoartritis y entesopatías independientemente del tratamiento que hayan o no recibido.

La hipofosfatemia es el principal factor que lleva al defecto de la mineralización en XLH. La actividad de los osteoclastos depende de los huesos bien mineralizados. La hipomineralización ósea perjudica la función de los osteoclastos y, consecuentemente, el *turnover* óseo. Un hueso con mineralización deficiente es propenso a deformidades y fracturas por fragilidad. Además de eso pueden surgir otros disturbios músculo-esqueléticos.

Condiciones como el raquitismo nutricional y las demás formas genéticas de raquitismo, tibia vara de Blount, displasia metafisaria e hipofosfatasia, entre otras, pueden presentarse con un cuadro clínico semejante. El examen físico no es suficiente para que se haga distinción entre estas condiciones y solo la evaluación del laboratorio y radiológica ayudara en el diagnóstico (*Figura 1*).

Figura 1.
1. Niña de tibia vara de Blount



a. Médica especializada en Endocrinología Pediátrica. Facultad de Medicina de Ribeirão Preto-USP. Médica Asistente del Hospital de Clínicas-FMRP-USP. Responsable de las clínicas ambulatorias de enfermedades osteometabólicas pediátricas del Hospital de Clínicas-FMRP-USP.

DIAGNÓSTICO

La presencia de historia familiar de raquitismo posibilita el diagnóstico más precoz y los exámenes de laboratorio pueden ser realizados en los primeros meses de vida, antes de que las enfermedades se instalen. Cuanto más temprano sea hecho el diagnóstico de XLH, mejor será la evolución y menores las complicaciones, tanto en la infancia como en la vida adulta.

La evaluación bioquímica corrobora el diagnóstico clínico del raquitismo y permite identificar la etiología en la mayoría de los casos. Esa evaluación acostumbra incluir una determinación de los niveles séricos y urinarios de calcio y fósforo, de los niveles séricos de 25OHD, PTH y fosfatasa alcalina, gasometría venosa y análisis de orina tipo I. En las formas hipofosfatémicas, el fósforo sérico está disminuido y la caracterización de pérdida renal de fósforo es hecha por medio de la documentación de la fracción de excreción urinaria de fósforo en 24 hs superior a 5%-15% y/o por la disminución del umbral de reabsorción máxima de fósforo por ritmo de filtración glomerular (TmP/GFR) (*Figura 2*).¹

La evaluación radiológica es importante en el diagnóstico y seguimiento del raquitismo. Alteraciones típicas en la placa de crecimiento, principalmente en muñecas y rodillas, incluyen el ensanchamiento de la diáfisis (aspecto en taza con concavidad

para la articulación) y la irregularidad de la línea diafisoepifisaria (aspecto desflechado o en peine). Las márgenes del cortical óseo están mal definidas, y la curvatura diafisaria y fracturas en tallo verde pueden estar presentes.²

La densidad mineral ósea de los pacientes con raquitismo hipofosfatémico ligado al X es normal o alta en la columna lumbar, principalmente debido a entesopatías y otros artefactos que aparecen; en el esqueleto apendicular la masa ósea puede estar reducida.

TRATAMIENTO

El tratamiento convencional del raquitismo hipofosfatémico requiere administración diaria de fórmulas de fosfato y calcitriol, debiendo ser instituido precozmente para preservar el crecimiento lineal e impedir la progresión de deformidades óseas.³ Se utilizan de 30 a 60 mg/kg/día de fosfato, fraccionados de 4 a 6 dosis diarias. El fosfato no es de fácil aceptación, provocando intolerancia intestinal y diarrea, por eso, la introducción debe ser gradual, para minimizar los efectos colaterales. La administración del fosfato es fundamental durante el período de crecimiento en los adultos con síntomas algidos y de debilitamiento muscular, y en los meses que anteceden procedimientos ortopédicos. La adminis-

Figura 1.

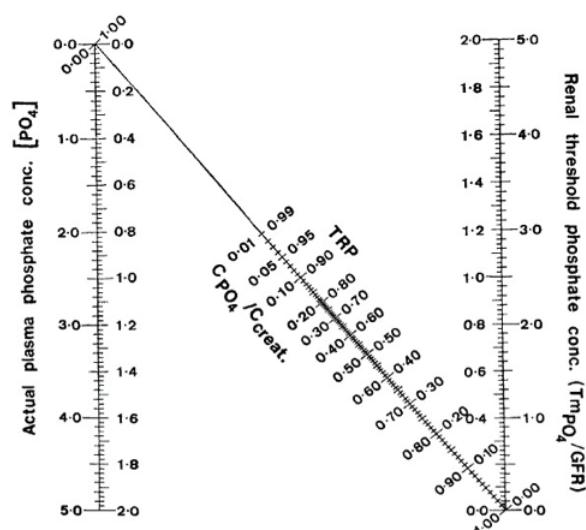
2. Niña portadora de raquitismo hipofosfatémico ligado al X.

Nótese el aspecto del genu varo bastante semejante entre ellas. (Imágenes del acervo personal)



Figura 2. Nomograma de Bijvoet¹

$$TRP = 1 - (U_p \times P_{Cr}) / (U_{Cr} \times P_p)$$



tración de fosfato, por mecanismos diversos, puede llevar a hiperparatiroidismo secundario. Además de eso, el exceso de FGF-23, característico de algunas formas hipofosfatémicas, lleva a la disminución de la producción endógena de calcitriol. Por eso, se asocia el calcitriol (20 a 60 ng/kg/día) al fosfato en el tratamiento convencional del raquitismo hipofosfatémico. Esas dosis deben ser individualizadas a fin de mantener el calcio, PTH, fosfatasa alcalina y calcio urinario dentro de la normalidad. No hay normalización del fósforo sérico, el cual permanece disminuido, una vez que las fórmulas de fosfato no corrigen la pérdida renal del mismo. Este factor contribuye en la aparición de complicaciones provenientes de la hipofosfatemia *per se*.

Actualmente, existe disponible para el tratamiento del XLH un anticuerpo monoclonal anti-FGF23 (Burosumab), detallado en otro capítulo.

Algunos estudios muestran un beneficio del uso de somatropin sobre la estatura final de estos pacientes, pero no hay unanimidad sobre estas terapias.⁴

Complicaciones del XLH

Las complicaciones esqueléticas más comunes son el ensanchamiento metafisario observado clínicamente y en rayos X, genu varo y/o genu valgo, torsión de la tibia, baja estatura y periodontitis. La osteomalacia, que es un defecto de la mineralización del hueso cortical y trabecular, con acumulación de tejido osteoide no mineralizado, está presente tanto en los niños como en los adultos.

La craneosinostosis debe ser considerada en niños que no presentan el aumento esperado de la circunferencia craneana y/o que presentan señales neurológicas.

Además de esas complicaciones esqueléticas iniciales, podrían aparecer otras, como la osteoartritis, la miopatía, el dolor difuso que compromete actividades diarias de los niños, adolescentes y adultos, el dolor óseo, los abscesos dentales y la pérdida auditiva.

Las fracturas por insuficiencia son posibles complicaciones esqueléticas del raquitismo hipofosfatémico y deben ser investigadas con radiografías cuando haya quejas de dolor. Si esa sospecha fuera importante pero las radiografías no hubieran identificado la fractura, la investigación continuará con resonancia magnética de la región. Esta es una situación en que se considera la reintroducción de

las medicaciones para el tratamiento del raquitismo, caso hayan sido interrumpidas, las cuales contribuyen a la consolidación de las fracturas.

El dolor esquelético es bastante frecuente en estos pacientes y el tratamiento con medicamentos ayuda a reducir su intensidad, principalmente en los miembros inferiores. Se debe descartar la fractura de insuficiencia como causa del dolor. Descartando la fractura, se supone que el dolor sea debido a la osteomalacia.

Las enteropatías son calcificaciones de tendones y ligamentos que llevan a un dolor importante y limitaciones en el movimiento. Las entesopatías no presentan mejora con el tratamiento convencional. En casos más graves, como en la entesopatía espinal con compresión, son necesarios otros recursos para el control del dolor. Edad, sexo, peso y concentraciones de PTH están asociados a tales calcificaciones. Por este motivo, es fundamental que se evite el aumento de peso y el hiperparatiroidismo secundario. Las concentraciones de PTH están asociadas positivamente a un mayor número de locales de entesopatías -cuanto mayores los valores de PTH, mayor el número de sitios.⁵

Las deformidades que surgen del raquitismo, frecuentemente requieren abordajes ortopédicos. Mucho se discute sobre el momento de la cirugía en el raquitismo hipofosfatémico. Hay grupos que defienden que la corrección de tales deformidades ocurre al final del crecimiento y otros que pregonan técnicas de crecimiento guiado, como la hemiepifisiodesis.⁶ Esta técnica depende del crecimiento lineal remanente, puede evitar sobrecargas articulares y minimizar cuestiones de autoestima durante la infancia y la adolescencia. El tratamiento con medicamentos de 3 a 6 meses antes del procedimiento quirúrgico puede reducir el tiempo de recuperación del mismo.

PREVENCIÓN DE LAS COMPLICACIONES DE XLH

La prevención de las complicaciones esqueléticas incluye terapia con medicamentos, control del hiperparatiroidismo y control del peso corporal.

El control del hiperparatiroidismo secundario incluye elevación en las dosis de calcitriol, la cual debe ser ponderada cuando se considera que esta elevación tiende a causar hipercalcemia y nefrocalcinosis.

Un equipo multi-profesional con médico, dentista, nutricionista, fisioterapeuta y educador físico ayuda en la conducción de esos pacientes. El ejercicio aeróbico regular, siempre que sea posible es recomendado, sin embargo, los pacientes con miopías y dolor crónico no siempre están dispuestos a realizar actividad física. En esos casos, la fisioterapia y la hidroterapia auxilian mucho en la rehabilitación.

El cuidado en el higiene bucal diario y visitas regulares al odontólogo pueden reducir la frecuencia de lesiones periodontales.

Las curvas de crecimiento y las planillas de control de los exámenes de laboratorio y de las dosis de los medicamentos ayudan en la conducción de los pacientes con XLH, permitiendo la identificación precoz de eventuales desvíos de la evolución deseada y los ajustes necesarios.

CASOS CLÍNICOS

Ver Figuras 3, 4 y 5.

Figura 3. Evolución de 2 hermanas portadoras de XLH 1 año después a la regularización del uso de las fórmulas de fosfato y calcitriol (acervo personal)



Figura 4. Curvas de crecimiento de las hermanas en el orden en que aparecen en la Figura 3 (acervo personal)

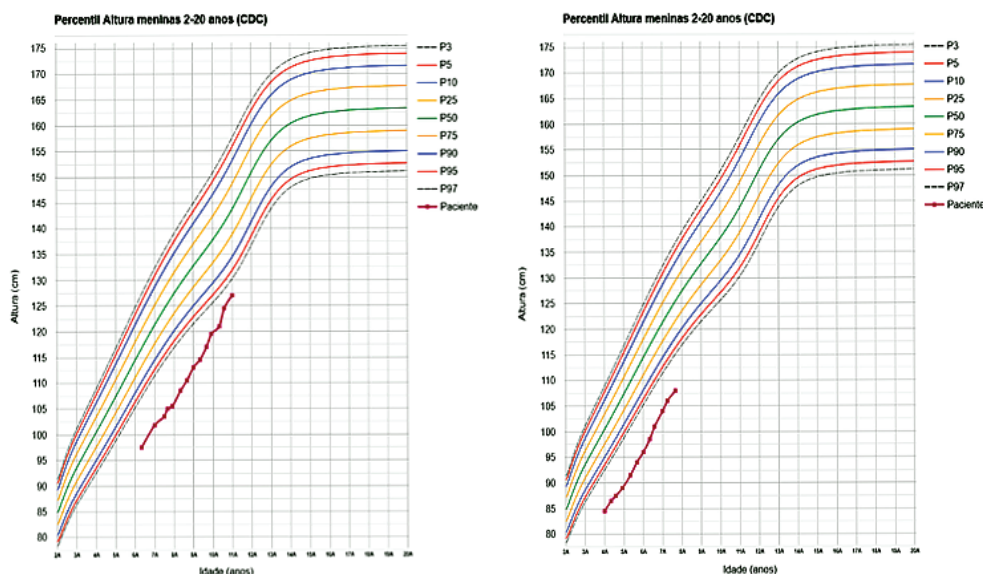


Figura 5 (1 y 2). Evolución del PTH y de la fosfatasa alcalina de la hermana más adulta a lo largo del seguimiento, obtenida a partir de los datos de las planillas del control evolutivo (acervo personal)



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Walton RJ, Bijvoet OL, Nomogram for derivation of renal threshold phosphate concentration, *Lancet*, 1975, 2(7929): 309-10. doi.org/10.1016/S0140-6736(75)92736-1.
- Moreira CA, Sader SL, Raquitismo e Osteomalácia. In *Guia Prático em Osteometabolismo*, 2019, 2ª. Ed., Cap. 31.
- Menezes Filho HC, Correa PHS. Raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X. Projeto Diretrizes: Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina; 2006.
- Rothenbuhler A, Esterle L, et. al. Two-year recombinant human growth hormone (rhGH) treatment is more effective in pre-pubertal compared to pubertal short children with X-linked hypophosphatemic rickets (XLHR), *Growth Hormone & IGF Research*, 2017, (36): 11-15. doi: 10.1016/j.ghir.2017.08.001.
- Connor J, Olear EA, Insogna KL, et. al. Conventional Therapy in Adults With X-Linked Hypophosphatemia: Effects on Enthesopathy and Dental Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. oct, 2015, 100(10): 3625-32. doi: 10.1210/JC.2015-2199.
- Haffner D, Emma F, Eastwood DM, et. al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia, *Nature Reviews Nephrology* volume, 2019 (15): 435–455. doi: 10.1038/s41581-019-0152-5.

2. Transferencia del cuidado del paciente pediátrico al paciente adulto

Dra. Virginia Fano^a

INTRODUCCIÓN

En las enfermedades poco frecuentes, como es el raquitismo de causa genética, la frecuencia es menor a uno en dos mil recién nacidos. Debido a esta baja prevalencia, en muchas oportunidades se dificulta el diagnóstico y se hace muy laborioso el seguimiento. De modo que la formación de un equipo multidisciplinario puede paliar estas dificultades y disminuir la carga de enfermedad para los pacientes y sus familias.

El pediatra acompaña al niño y su familia desde que nace, pasando por diferentes etapas, y si detecta una enfermedad poco frecuente, a su tarea habitual se agrega la de coordinar y articular con los especialistas la atención de esta. Este tipo de profesionales siempre acompaña al niño y a la familia hasta la edad en que consideran que se beneficiaría con el seguimiento de la medicina del adulto, iniciando entonces el llamado proceso de transferencia.^{1,2}

TRANSFERENCIA

Para lograr una transferencia adecuada se requiere reforzar la independencia y autonomía del joven paciente, así como también de su entorno. Se trata de un verdadero proceso de transición.

Hay muchos jóvenes que han tenido controles adecuados en su infancia, acompañados por sus padres al recibir los cuidados pediátricos y una correcta evaluación del crecimiento, pero al momento de encarar este proceso de transición no tienen los elementos necesarios mencionados, generando un fracaso que revela una debilidad del sistema de salud

que no prepara al adolescente y su familia para su seguimiento como adulto.

Por eso es fundamental que el equipo se prepare para esta transición y transferencia del seguimiento, pero no se puede eludir que la fragmentación del sistema de salud dificulta también estos objetivos.

Una publicación reciente³ reporta que incluso en un sistema de salud muy bien estructurado se encuentran estas dificultades al momento del pasaje del seguimiento del niño a la medicina del adulto.

EXPERIENCIA

Nuestra experiencia fue realizada en un hospital pediátrico de referencia, que tiene una población en la que aproximadamente el 30 % de los pacientes son adolescentes.

En este estudio se realizaron encuestas, entrevistas con padres, pacientes y médicos, observándose distintos modelos de transferencia.²

Los resultados mostraron que solo el 39 % de los profesionales tenía algún tipo de formación curricular específica para realizar la transferencia. También se detectó que una de las dificultades era la falta de estrategias y prácticas que permitieran aumentar la autonomía de los jóvenes, tales como tener entrevistas a solas con ellos (solamente el 30% de los niños habían tenido entrevistas a solas), ya que en general estaban acompañados por sus padres, quienes preguntaban y manejaban la información.

Otro resultado interesante fue que muchos pacientes no contaban con un resumen de historia clínica, cuando se sabe que este documento es funda-

a. Médica especialista en Pediatría. Jefa del Servicio de Crecimiento y Desarrollo, Hospital Nacional de Pediatría J.P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina.

mental y es un derecho de los pacientes. Es de suma importancia al momento de la transferencia preparar con anticipación esta documentación.

De esta experiencia surgió la conveniencia de incluir en la consulta preguntas sencillas al paciente, tales como si conoce qué condición tiene, qué es el raquitismo, cómo se hereda, cada cuánto debe tomar la medicación, qué hacer si participa de un campamento o a un evento que signifique un cambio de rutina.

Ese tipo de preguntas aumentan la autonomía, y la responsabilidad, y van a permitir que ese adulto joven pueda cuidarse.

Existen condicionantes del paciente y su entorno familiar, como ciertas características del adolescente y de sus cambios físicos y emocionales que también puedan influir en cómo maneja su enfermedad.

Muchos niños que han cumplido muy bien con la medicación cuando llegan a la pubertad entran en conflicto con sus vínculos y esto puede influir en cómo cumplen las indicaciones del equipo de salud.

Las estrategias útiles son, entonces, planificar la transición, entregar un resumen de historia clínica, reforzar el asesoramiento genético y trabajar con el equipo del adulto que se hará cargo del seguimiento.

Esta es una condición que puede repetirse en la descendencia, de modo que el paciente necesita del experto, los genetistas clínicos, que va a reforzar el asesoramiento genético cuando el joven esté en edad de transferir a la medicina del adulto.

Siempre es conveniente trabajar en conjunto con el seguimiento del adulto y por supuesto trabajar con las sensaciones positivas y las dificultades que este proceso va produciendo tanto en el equipo médico como en la familia y en el paciente.

Algunas estrategias útiles para la consulta con el paciente adolescente son reconocer que es una edad de cambios, que hay que contar con tiempo para escucharlos y poder aportar tranquilidad en esta etapa de tantas modificaciones biológicas, emocionales, familiares y de relaciones, y el entendimiento de esta condición puede cambiar. Se necesita tiempo para reforzar el conocimiento. Muchas veces la información proviene de los padres, quienes a su vez pueden cargar con prejuicios e ideas erróneas, por lo que se debe hablar infaliblemente de qué cuidados son necesarios y cuáles otros no lo son, a menudo los jóvenes pueden hacer más cosas de las que los adultos y ellos mismos creen para evitar ser limitados innecesariamente.

Incorporar en la consulta del adolescente aspectos de la vida en general, preguntarle por sus intereses, sus relaciones y sus amistades. Hacer esto distiende y ubica a la condición en un lugar, en una vida, y refuerza la idea de que una condición física es una parte de la vida del paciente (a menudo a los médicos les parece que es el total de ella). Sin embargo, cuando uno habla con un adolescente, se debe poder cuantificar, así se le ayuda a darle una real dimensión y se le permite pasar a otra etapa.

CONCLUSIONES

La transición es un proceso complejo que se debe planificar y debe necesariamente incluir la perspectiva del joven y su familia, así como se deben conocer las posibilidades del sistema de salud. Es imprescindible incorporar la comunicación con el paciente joven y aumentar la conciencia en los cuidados para mejora la calidad de vida.

Las herramientas útiles para tener en cuenta son:

- Planificar la transición con 1 o 2 años previos
- Reforzar el asesoramiento genético
- Contar con resumen de historia clínica
- Conocer las fortalezas del joven y su familia
- Contactar al grupo de seguimiento del adulto
- Reforzar los aspectos positivos

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fano V, del Pino M, Caino S, Ensayos sobre Crecimiento y Desarrollo presentado al Dr. Horacio Lejarraga por sus colegas y discípulos. 1ª edición, 2011.
2. González F, Rodríguez Celin MLM, Roizen M, et. al. Status of the transition/transfer process for adolescents with chronic diseases at a national pediatric referral hospital in Argentina. Arch Argent Pediatr, dic. 2017, 115(6): 562-569. doi: 10.5546/aap.2017.eng.562. PubMed PMID: 29087110.
3. González F, Roizen M, Rodríguez Celin ML, Fano V, et. al. Validation of the Argentine Spanish version of Transition Readiness Assessment Questionnaire for adolescents with chronic conditions, Arch Argent Pediatr, feb., 2017, 115(1): 18-27. doi: 10.5546/aap.2017.eng.18. PubMed PMID: 28097836.

3. Raquitismo hipofosfatémico hereditario

Dras. Gisela Lorena Viterbo,^a Mariana del Pino^b y Alejandra Arenas^c

El raquitismo hipofosfatémico hereditario (RHH) es el grupo de entidades congénitas y heredadas caracterizadas por raquitismo/osteomalacia secundarios a hipofosfatemia crónica por pérdida renal de fosfatos y alteración en el metabolismo de la vitamina D.¹

Existen diferentes alteraciones genéticas que pueden originar RHH. Estas entidades comparten entre sí los mismos parámetros clínicos, bioquímicos, radiológicos y tratamiento, por lo cual resulta complejo diferenciarlas.

De los trastornos genéticos que producen RHH, el ligado al X dominante es el más frecuente y está causado por mutaciones inactivantes en el gen PHEX (gen regulador de fosfato con homología a las endopeptidasas ligado al cromosoma X, presente en el brazo corto de ese cromosoma). Este gen codifica para una endopeptidasa unida a membrana de 749 aminoácidos. Hasta el momento no se ha podido identificar el sustrato de PHEX y por eso se desconoce la función exacta de esta proteína. Sin embargo, se sabe que la pérdida de función de PHEX se acompaña de defectos en la mineralización y aumento en la síntesis y secreción de FGF-23. La elevación de FGF-23 causa tanto la pérdida renal de fosfato (por acción sobre los co-transportadores renales) como la disminución en la producción de 1,25 (OH)₂ D debido a la acción supresora de FGF23 en la 1- α hidroxilasa renal.¹

Los niños con RHH generalmente consultan con talla baja desproporcionada, deformidades de

los miembros inferiores, ensanchamiento articular, dolores óseos, retraso en la adquisición de la marcha, craneosinostosis y abscesos dentales espontáneos.¹

El objetivo de la presentación fue el de compartir la experiencia del equipo multidisciplinario dedicado al manejo de los pacientes con RHH del Hospital de Pediatría Garrahan con respecto a:

- La evaluación del crecimiento longitudinal y las proporciones corporales
- La evaluación de las características clínicas, auxológicas y tratamiento de los pacientes con craneoestenosis
- La caracterización molecular del gen PHEX en esta cohorte de pacientes

Del análisis retrospectivo de las historias clínicas de 96 niños (29 varones y 67 mujeres) con RHH atendidos por el equipo multidisciplinario entre los años 1992 y 2018 en el hospital, surgió que los pacientes con RHH nacieron con una longitud corporal adecuada para su edad gestacional, pero que al momento de la primera consulta, ya presentaban talla baja y desproporción corporales (con miembros cortos), las cuales se mantuvieron estables durante la infancia y pubertad en los pacientes con buena adherencia, mientras que se agravaron en los pacientes con mala adherencia al tratamiento convencional con sales de fósforo y calcitriol. Como consecuencia, las proporciones corporales y la talla adultas fueron significativamente mejores en los adherentes al tratamiento (2 desvíos estándar por debajo de la media

a. Médica especialista en Endocrinología Pediátrica, Hospital Nacional de Pediatría J.P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina.
b. Médica especialista en Pediatría, Hospital Nacional de Pediatría J.P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina.
c. Médica especialista en Pediatría, Hospital Nacional de Pediatría J.P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina.

SDE) que en los poco adherentes (4 desvíos estándar por debajo de la media). Esto coincide con lo reportado en la literatura internacional respecto a los pacientes con adecuada adherencia. El diagnóstico y tratamiento tempranos y adecuados mejoran el pronóstico de talla y la proporción corporal.^{2,3}

Los datos confirman que el 48% de los pacientes que contaban con radiografías de cráneo (50/96) presentaban craneosinostosis y/o malformación de A. Chiari I. La fusión de la sutura sagital fue la más afectada. Solo dos pacientes tuvieron síntomas neurológicos, y cuatro requirieron neurocirugía. Habitualmente se desarrolla tardíamente, **después de los 18 meses de edad**, o puede ser subclínica y su desarrollo y evolución es **independiente** del tratamiento y su adherencia.¹

La frecuencia de las mutaciones de PHEX encontrada fue similar a la de otras cohortes informadas (87 % de los casos familiares y 53 % de los casos esporádicos).

Las recomendaciones para el manejo multidisciplinario de los pacientes con esta patología se encuentran detalladas en las “Guías de Manejo de Niños con Raquitismo Hipofosfatémico Familiar” de acceso gratuito en internet, disponibles para consultar por los profesionales que lo requieran.^{1,4}

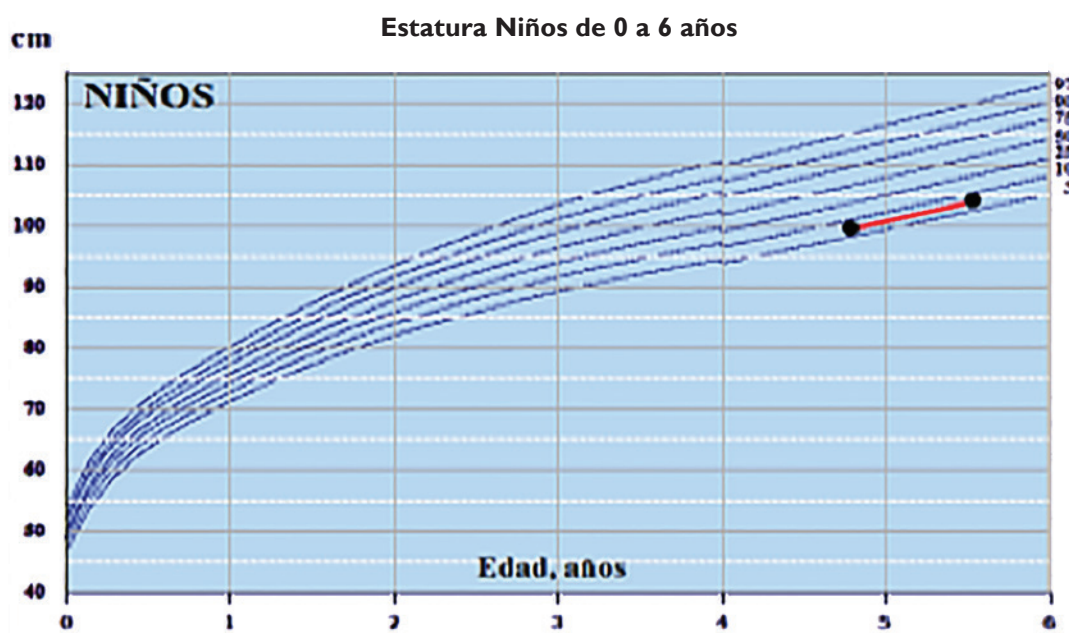
Como ejemplo se presenta un caso clínico de

un varón de 4 años y 9 meses de edad (Julián), niño traído a la consulta por genu valgo progresivo desde el 1er. año de vida. Como antecedentes presentaba retraso de la adquisición de pautas madurativas y escafocefalia por sinostosis de la sutura sagital, por lo cual había sido intervenido quirúrgicamente a los 13 meses de edad.

A la evaluación auxológica presentaba un peso, estatura y perímetro cefálico normales para la población a -1, -1.5 y 0 SDE respectivamente, con un examen físico con leve asimetría craneal, hiperlaxitud articular y genu valgo bilateral con una distancia intermaleolar de 11 cm. Para considerarse fisiológica, a partir de lo 2 años la distancia intermaleolar debe ser menor a 6 cm. y la distancia intercondilea menor a 2 cm.

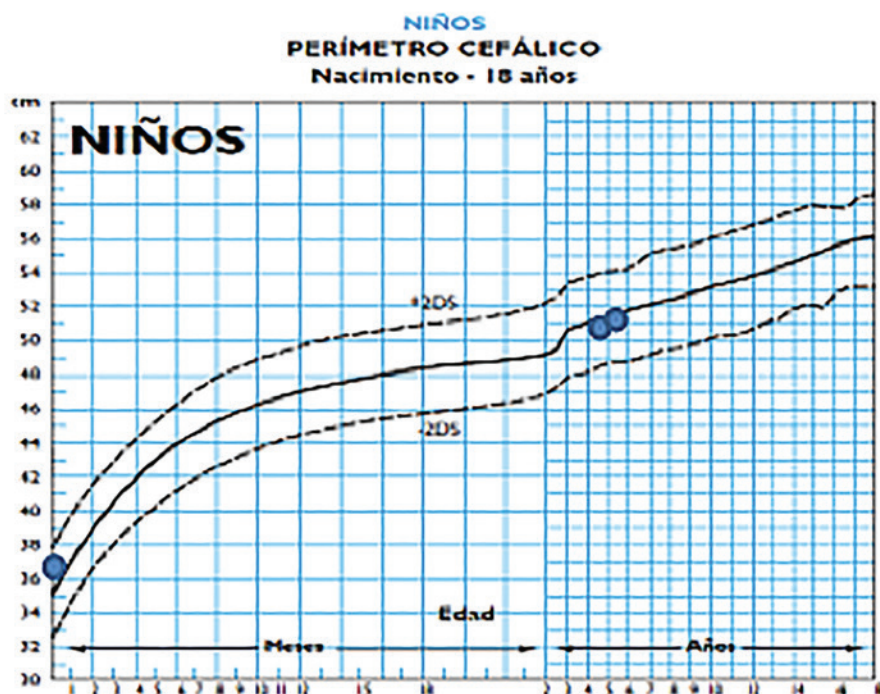
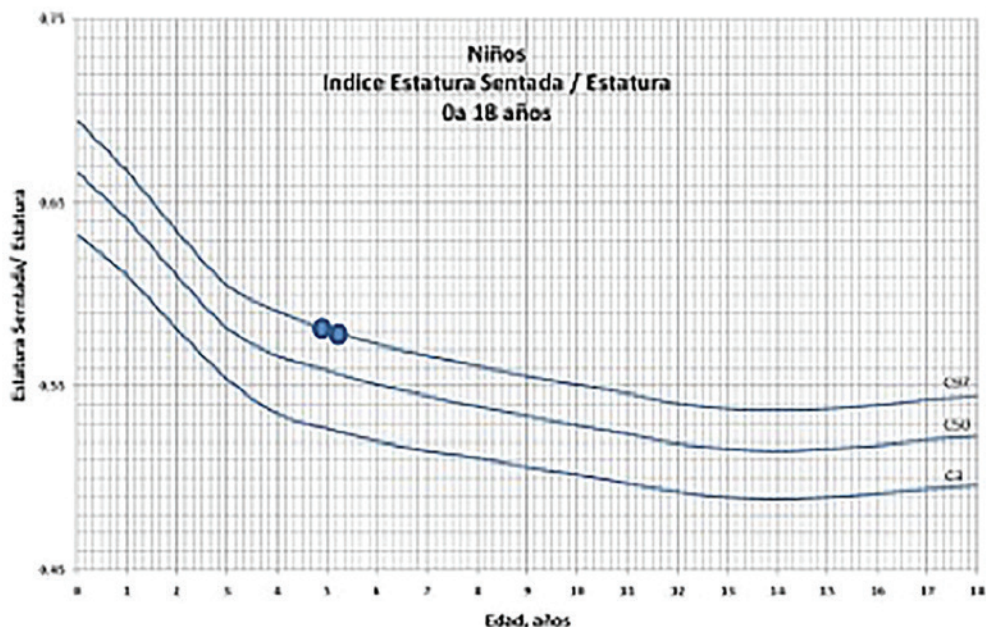
Los resultados del laboratorio solicitado mostraron un hemograma, hepatograma y función tiroidea normales, anticuerpos para celiaquía negativos con un metabolismo calcio fósforo con PTH 58.2 (VN <70 pg/ml), FAL 466 U/L (VN: 110 - 286 para edad y sexo), fosfatemia 2.2 mg/dl (VN: 3,7 -5,7 para edad), 25-(oh) Vitamina D 32 (VN >30 ng/ml) y calcemia de 9.6 mg/dl (VN: 8,9 a 10,2 para edad), magnesemia 1.86 con una reabsorción tubular de fósforo (RTP) 76 % (VN >85 %) con calciuria negativa. Este laboratorio confirma el diagnóstico de RHH.

Tabla I. Curvas de crecimiento del paciente. Arch Argent Pediatr 2017;115(3): 234-240



Se muestran las curvas de crecimiento del paciente (*Tabla 1*). En la primera consulta presentaba un peso, un perímetro cefálico y una estatura normal para la población, en el límite inferior del rango genético. Como inició el tratamiento inmediatamente hecho el diagnóstico y presentó una buena

adherencia al mismo el crecimiento en los primeros 9 meses de seguimiento fue normal. Con respecto a las proporciones corporales evaluadas con la índice estatura sentada/estatura, el niño las presentaba en la primera consulta en el límite superior de lo normal para las referencias argentinas por edad y sexo.



Se muestran las imágenes radiográficas a los 4 años y 9 meses de edad (*Figura 1*).

Ante un niño con alteración del eje de miembros inferiores se deben plantear los siguientes diagnóstico diferenciales:

- Alteración del metabolismo fosfo cálcico que se presenta con estatura normal o baja, desproporción corporal o tendencia a miembros cortos y un laboratorio de metabolismo fosfo-cálcico patológico.
- Genu valgo fisiológico que presenta estatura normal, proporciones corporales normales, radiografías con alteración del eje sin alteración de la densidad ni de las epífisis ni metáfisis.
- Displasia ósea metafisaria, niños con estatura normal o baja con desproporción corporal y laboratorio metabolismo fosfo-cálcico normal.

CONCLUSIONES

Se puede concluir con que el RHH es una patología con una gran variabilidad fenotípica y afectación multiorgánica. Por tratarse de una enfermedad poco frecuente y dada la complejidad de

esta entidad, el manejo óptimo de la misma implica la participación de un equipo multidisciplinario formado por pediatras, endocrinólogos, genetistas, traumatólogos, neurocirujanos, nefrólogos, kinesiólogos y odontólogos.^{1,2}

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Del Pino M, (Servicio Crecimiento y Desarrollo - HG), Viterbo G, (Servicio Endocrinología - HG), Fano V, (Jefe de Servicio Crecimiento y Desarrollo - HG), Manejo de Niños con Raquitismo Hipofosfatémico Familiar, 2017, GAP 2017.
2. Fano V, del Pino M, Caino S, Ensayos sobre Crecimiento y Desarrollo presentado al Dr. Horacio Lejarraga por sus colegas y discípulos. Capítulo 18, 1ª edición 2011, pág. 289-304.
3. Fano V, del Pino M, Caletti M. G, et al. Crecimiento a largo plazo de pacientes con raquitismo hipofosfatémico familiar. Medicina Infantil Vol. XV N° 3, 2008.
4. http://www.garrahan.gov.ar/images/docencia/materialeducativo/Raquitismo_c.pdf

Figura 1. Imágenes radiográficas a los 4 años y 9 meses de edad



CAPÍTULO V.

EL PACIENTE ADULTO CON XLH

1. La importancia de la prevención de las complicaciones esqueléticas a largo plazo

Dra. María Belén Zanchetta^a

OBJETIVOS

- Conocer la presentación clínica del paciente adulto con XLH.
- Conocer el manejo clínico e indicaciones de tratamiento.

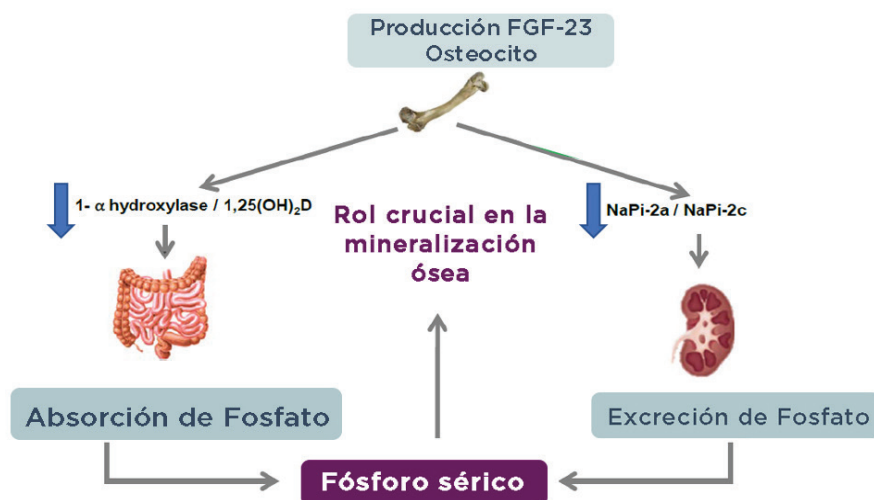
INTRODUCCIÓN

Los raquitismos hipofosfatémicos hereditarios, que están caracterizados por la pérdida renal de fósforo, ocasionan retraso en el crecimiento y ra-

quitismo en los niños y osteomalacia en los adultos. **La forma más común de esta enfermedad es el raquitismo hipofosfatémico** ligado al cromosoma X (XLH por sus siglas en inglés). Esta enfermedad es causada por una mutación puntual del gen PHEX que provoca un aumento significativo de FGF-23. El FGF-23 es una fosfatonina, una hormona fosfática por naturaleza. De esta manera, aumenta la excreción urinaria de fósforo (hiperfosfatemia) y baja el fósforo sérico (hipofosfatemia); además disminuye la producción de calcitriol (1-25 dihidroxi vitamina D activa)¹ (Figura 1).

Figura 1. Repaso fisiopatológico

El paciente adulto con XLH



a. Médica especialista en Endocrinología y Osteología. Directora de la Maestría en Osteología y Metabolismo Mineral, Universidad del Salvador, Buenos Aires, Argentina. Directora médica de IDIM, Buenos Aires, Argentina.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL PACIENTE ADULTO CON XLH

Al ser muy poco frecuente, son escasos los trabajos que describen la historia natural de esta enfermedad. Unos de los trabajos con mayor número de pacientes describe el seguimiento de 60 pacientes en un centro de referencia del Reino Unido.¹

La mayoría (48 pacientes) tenían confirmada la mutación directa del gen PHEX, en once pacientes no fue necesario el análisis porque eran familiares de primer grado de otro paciente confirmado.

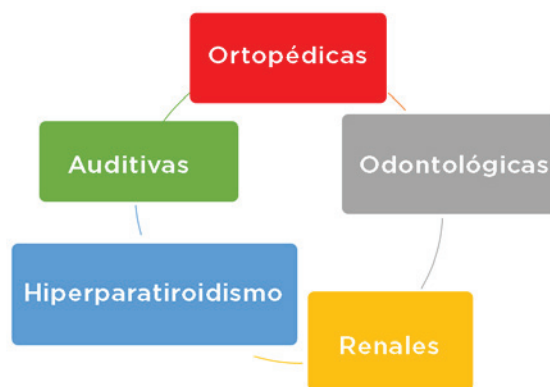
La edad media de los hombres era de 36 años y la de las mujeres 38 años; una población relativamente joven (*Tabla 1*). Presentaban baja talla, como se observa usualmente en esta enfermedad. Los niveles de fósforo se encontraban normales-bajos, los de PTH (parathormona) normales-altos y la fosfatasa alcalina dentro del rango normal.

Las complicaciones observadas en esta población fueron en su mayoría ortopédicas y odontológicas, y en menor medida auditivas. También (debido sobre todo a complicaciones del tratamiento) se observaron complicaciones renales e hiperparatiroidismo (*Figura 2*).

Las ortopédicas fueron las más frecuentes y variadas (*Tabla 2*). El 42 % de los pacientes había tenido que realizarse una cirugía correctiva al menos una vez en su vida.

Otros autores coinciden, reportando que entre el 24 % al 65 % de los pacientes van a necesitar correcciones quirúrgicas para las deformaciones de los miembros inferiores.²

Figura 2. Complicaciones a largo plazo en el adulto con XLH



Otras intervenciones quirúrgicas a destacar fueron los reemplazos totales de rodilla y cadera debido a la artrosis. Las entesopatías (calcificación de los ligamentos) eran otra dolencia comúnmente observada, más frecuentemente en el tendón de Aquiles (*Imagen 2*). En cuanto a la columna vertebral, solo siete pacientes contaban con radiografías. De éstos, en cinco se evidenciaba calcificación del ligamento. Se constataron diversas cirugías de columna; laminectomía y/o fijaciones en la región torácica, lumbar y/o cervical. Cabe señalar que las cirugía de columna y los reemplazos de cadera y de rodilla habían ocurrido en pacientes mayores de 40 años.

Se observaron también fracturas por insuficiencia (*Imagen 2*). Las mismas característicamente tienen mucha reabsorción (callo), evidencia del intento infructuoso de reparación. Al no tener los minerales

Tabla 1. Características demográficas y de laboratorio de los pacientes. Se señala la talla media de este país para demostrar que los pacientes no habían alcanzado la talla esperada (adaptado de referencia 1)

	Hombres	Mujeres	Todos
Edad (años) (rango)	36 [22 - 79]	38 [17 - 74]	37 [17 - 79]
Talla (cm)	162 (158 - 168)	153 (146 - 156)	155 (149 - 161)
Talla media UK	175.3 cm	161.9 cm	
Fósforo (0.87–1.45 mmol/L)	0.64 (0.58 - 0.73)	0.62 (0.58 - 0.70)	0.63 (0.58 - 0.72)
PTH (1.6–6.9 pmol/L)	6.4 (4.6 - 7.8)	6.9 (4.8 - 7.4)	6.6 (4.7 - 8.0)
FAL (40–129 U/L)	104 (86 - 124)	97 (69 - 115)	101 (80 - 121)

necesarios (fósforo y calcio), la fractura se perpetúa y generalmente da síntomas. Los autores concluyen que la prevalencia real de complicaciones en estos pacientes solo podría conocerse en trabajos prospectivos con screening sistemático.

Complicaciones ortopédicas

(Ver imágenes 1 y 2).

Complicaciones odontológicas

En cuanto a las complicaciones odontológicas, 37 pacientes (63 %) tuvieron al menos una. Las más

frecuentes: caries, enfermedad periodontal y caída de piezas. Además, 24 (41 %) tenían historia de abscesos dentales y 29 (49 %) requirieron al menos una extracción (Imagen 3). Los abscesos predicen nuevos abscesos. Mejoran con tratamiento específico de XLH, higiene dental exhaustiva, hilo dental y sellado.³

Complicaciones auditivas

Respecto a las **complicaciones auditivas**, no se conoce exactamente su prevalencia debido a la falta de evaluaciones sistemáticas con audiometría. En este grupo de pacientes se documentó la pérdida de

Tabla 2. Complicaciones traumatológicas observadas en un grupo de 60 pacientes adultos (adaptado de referencia 1)

	Masculino	Femenino	Todos (%)
Compromiso de miembros inferiores			
- Osteotomía - tibial unilateral	-	4	4 (7)
- Osteotomía - tibial bilateral	6	3	9 (15)
- Osteotomía - unilateral femoral	-	5	5 (8)
- Osteotomía - bilateral femoral	1	2	3 (5)
- Osteotomía - femoral y tibial bilateral	3	1	4 (7)
Número total de individuos con al menos 1 osteotomía	10	15	25 (42)
- Crecimiento guiado/grapado de fosa	2	2	4 (7)
- Osteocondritis disecante de rodilla/osteoartritis	2	5	7 (12)
- Artrosis de cadera +/- coxa vara	3	9	12 (20)
- Reemplazo total de rodilla	-	1	1 (2)
- Reemplazo total de rodilla bilateral	1	1	2 (3)
- Reemplazo total de cadera	-	2	2 (3)
- Entesopatía del tendón de Aquiles (no quirúrgica)	3	3	6 (10)
- Artritis de tobillo/osteocondritis disecante astrágalo	2	5	7 (12)
Columna vertebral			
- Osificación del ligamento flavum	2	3	5/7
- Osificación del ligamento longitudinal posterior	3	1	4/7
- Laminectomía/fijación - torácica	1	2	3 (5)
- Laminectomía/fijación - lumbar	0	1	1 (2)
- Discectomía cervical y fusión	0	1	1 (2)
- Prolapso de disco cervical	0	1	1 (2)
- Malformación de Chiari	3	0	3 (5)
- Siringe de la médula espinal	1	0	1 (2)

Imagen 1.

- A) Imagen de una fractura en un miembro inferior ya operado; se observa una fractura transversal de cortical a cortical.
- B) Fractura por insuficiencia con un trazo que afecta una sola de las corticales.
- C) Entesopatía severa, calcificación del tendón de Aquiles que genera rigidez y alta morbilidad.

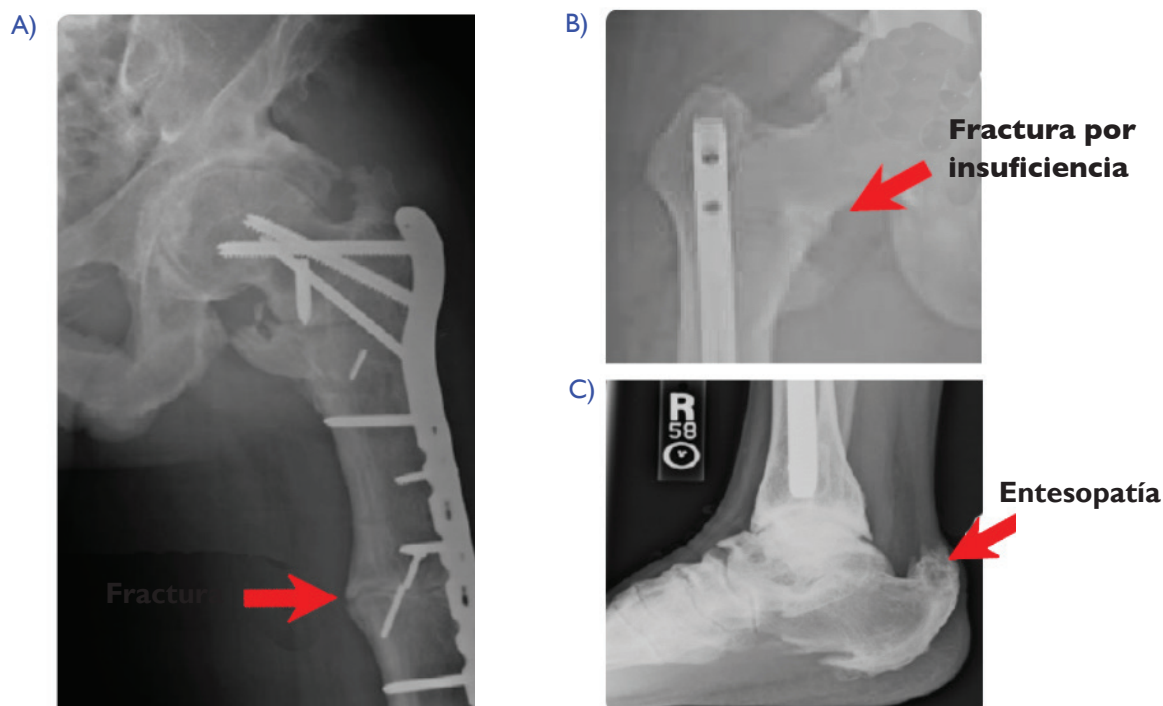


Imagen 2. Se evidencia alteración de la dentina, coloración oscura de los dientes, enfermedad periodontal, caída de piezas y abscesos dentarios en un paciente con XLH



la audición mediante audiometría en ocho (cuatro hombres y cuatro mujeres), siendo predominantemente sensorial, aunque tres pacientes tenían también componente conductivo.

En cuanto a **complicaciones renales**, se documentó nefrocalcinosis en 42 % de los pacientes, en quienes se realizó ecografía renal. La misma sería consecuencia del tratamiento con calcitriol y fósforo. Además, tres pacientes, dos jóvenes de 16 y 23 años, y un hombre de 69 años, tuvieron que ser operados por hiperparatiroidismo primario (hipercalcemia persistente).

RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO CLÍNICO DE LOS PACIENTES ADULTOS CON XLH^{4,5}

- **Evaluación bioquímica** periódica (calcio, fósforo, vitamina D, parathormona y calciuria 24 hs):

para regular la dosis y vigilar las complicaciones del tratamiento

- **Evaluación traumatológica:** es crucial trabajar en equipo por la alta prevalencia de complicaciones clínicas y quirúrgicas
- **Evaluación otorrinológica:** para monitorear y constatar la pérdida auditiva
- **Evaluación odontológica:** prevenir y tratar desde el inicio de la enfermedad la caída de piezas, la formación de abscesos y la enfermedad periodontal
- **Evaluación de la calidad de vida y de la movilidad**
- **Monitoreo de las potenciales complicaciones renales del tratamiento** con ecografías periódicas

En relación a la masa mineral ósea medida por DXA se ha observado sobreestimación de los valores en la columna lumbar, atribuido a la presencia de calcificaciones extra esqueléticas y entesopatías. En la DMO de cadera no hay diferencias y el radio distal suele estar disminuido. Sin embargo, los resultados de DMO deben ser tomados con cautela dada las interferencias de la forma anatómica y del menor tamaño de los huesos en la medición.^{4,5}

Actualmente existen nuevas maneras de medir el hueso, como la tomografía computada periférica de alta resolución (XtremeCT).⁶ Shanbhogue y col., demostraron, usando esta técnica, que la microarquitectura se encontraba alterada, con menor densidad y menor número de trabéculas.⁷ Sin embargo, la resistencia ósea – medida por el software de elementos finitos F.E.A- estaba conservada. Los autores hipotetizan que la alteración microestructural parece ser compensada por el mayor grosor y tamaño del esqueleto.

Tratamiento de los pacientes adultos con XLH

Cabe aclarar que ante el paciente pediátrico el tratamiento a elección es el convencional, el de la administración del calcitriol (forma activa de la vitamina D) y las sales de fósforo, sin ninguna duda y sin excepciones. Sin embargo, existen controversias en relación a las indicaciones del tratamiento de los adultos.

El calcitriol provoca un aumento de la calcemia de manera significativa, siendo ese su principal efecto adverso. Suprime los aumentos de PTH y eso es muy útil en esta dolencia.

En relación al fósforo, generalmente se utilizan

comprimidos de 200 mg de fósforo elemental. Este elemento químico puede generar intolerancia y diarrea como eventos adversos, por lo cual se recomienda la administración paulatina hasta llegar a 750 o 1000 mg por día. Otra característica es que el fósforo se absorbe a las tres horas, y se elimina por orina rápidamente, por lo que se necesitan tres a cuatro tomas diarias. La dosis debe ajustarse en cada paciente de modo individual, según edad, índice de masa corporal, función renal y complicaciones.

Durante el primer año, se repite la evaluación bioquímica cada 3 o 4 meses. A medida que "cura" la osteomalacia, los requerimientos pueden decrecer, y la FAL aumentar transitoriamente. Luego del primer año el control, puede ser cada 6 a 9 meses.⁸

Se recomienda el tratamiento en el paciente adulto que tenga dolor esquelético, evidencia de osteomalacia (FAL elevada), fracturas recientes (para mejorar la consolidación) y en el paciente que se encuentre en plan quirúrgico, para mejorar los resultados de la cirugía.⁸

En un estudio reciente, los odontólogos han reportado que el fósforo y la vitamina D pueden prevenir la periodontitis ligada a esta enfermedad.⁹ Los autores describen la muestra más grande de pacientes con evaluación odontológica observando gran porcentaje de periodontitis y enfermedad periodontal severa. Destacan que los pacientes tratados desde la niñez hasta la adultez presentaban menor porcentaje de enfermedades, incluso ausencia de las mismas. Concluyen que el tratamiento con fósforo y calcitriol es fundamental para prevenir y mejorar la salud odontológica.

No hay todavía evidencia clara sobre la acción del tratamiento en las complicaciones osteoarticulares a largo plazo como la artritis y la entesopatía. El consenso actual es que al menos no las empeora.

¿CUÁLES SON LAS COMPLICACIONES MÁS FRECUENTES DEL TRATAMIENTO?

- Hipercalcemia
- Hipercalciuria
- Hiperparatiroidismo
- Nefrocalcinosis
- Nefrolitiasis

El tratamiento no es sencillo, esta es la razón por la cual muchos pacientes lo abandonan al al-

canzar la talla máxima esperada. Requiere mucha paciencia y adherencia del paciente y un alto compromiso de parte del médico, para así lograr un equilibrio entre los resultados deseados y evitar el riesgo de las complicaciones.

CONCLUSIONES

- En los pacientes con XLH los problemas traumatológicos son muy frecuentes y suelen requerir cirugías
- El paciente adulto tiene mayor riesgo de requerir reemplazo total de rodilla o cadera y de calcificaciones de los ligamentos
- El cuidado odontológico debe realizarse tempranamente y continuar toda la vida para reducir el riesgo de abscesos y pérdidas dentales
- El tratamiento convencional es la forma activa de la vitamina D (calcitriol) y las sales de fósforo. Se debe indicar para mejorar el dolor esquelético, la consolidación de fracturas, la respuesta a las cirugías, la salud bucal y ante la presencia de osteomalacia. Debe ser monitorizado frecuentemente para prevenir las complicaciones
- Los tratamientos disponibles actualmente no parecen solucionar completamente las complicaciones a largo plazo de la enfermedad, y esto se asocia a una importante morbilidad en la edad adulta

CASO CLÍNICO

Mujer de 28 años consulta para seguimiento de raquitismo hipofosfatémico. Concorre en silla de ruedas y refiere dolor intenso que le impide deambular.

Antecedentes de enfermedad actual:

Diagnóstico a los 4 años de raquitismo hipofosfatémico ligado al X, presentaba deformidad en tibias y trastornos en la marcha. Realizó tratamiento hasta la adolescencia luego de alcanzar la talla definitiva, cuando abandona seguimiento y tratamiento.

Muy mala salud bucal, con caries a repetición y pérdida de piezas dentarias.

A pesar de la deformidad severa de los miembros inferiores nunca había sido intervenida quirúrgicamente.

Estudios complementarios:

En las radiografías se evidencia: vértebra transicional lumbo-sacra con hemisacralización izquierda, escoliosis sinistro convexa. Desviación de las tibias: tibias en sable. Coxa vara en la cadera con esclerosis subcondral. Severo genu valgo bilateral. Acortamiento de 7 mm de miembro inferior derecho. Lesiones corticales externas diafisarias a nivel de tibia, líneas compatibles con microfracturas.

En el laboratorio se observaba calcio normal (9,5 mg/dl), hipofosfatemia marcada (1,5mg/dl), fosfatasa alcalina ósea elevada (40 mg/dl valor normal hasta 21), 25oH Vitamina D deficiente 8 ng/dl, con hiperparatiroidismo secundario (73,9pg/ml (hasta 65 pg/ml) e hipocalciuria (28mg/24hs).

Plan de tratamiento:

Se decide iniciar tratamiento con calcitriol (dos comprimidos por día: 0,50 mcg), vitamina D 3 4800 UI diarias, sumado a un refuerzo mensual de 100 000 UI y fósforo de manera paulatina hasta llegar a un gramo por día.

Luego de un mes de tratamiento se constata corrección del fósforo y la vitamina D. La paciente pudo reiniciar la deambulación por mejoría clínica significativa del dolor y se encontraba en plan quirúrgico para poder corregir la anatomía de sus miembros inferiores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cheshier D, Oddy M, Darbar U, et al. Outcome of adult patients with X-linked hypophosphatemia caused by PHEX gene mutations. *J Inherit Metab Dis.* sep. 2018, 41(5):865-876. doi: 10.1007/s10545-018-0147-6.
2. Horn A, Wright J, Bockenhauer D, et al. The orthopaedic management of lower limb deformity in hypophosphataemic rickets. *J Child Orthop.* Ag. 2017, 1;11(4): 298-305. doi: 10.1302/1863-2548.11.170003.
3. Linglart A, Biosse-Duplan M, Briot K, et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocr Connect.* mar. 2014, 14;3(1):R13-30. doi: 10.1530/EC-13-0103.
4. Beck-Nielsen SS, Brusgaard K, Rasmussen LM, et al. Phenotype presentation of hypophosphatemic rickets in adults. *Calcif Tissue Int.* ag, 2010, 87(2): 108-19. doi: 10.1007/s00223-010-9373-0.
5. Beck-Nielsen SS, Brixen K, Gram J, et al. High bone mineral apparent density in children with X-linked hypophosphatemia. *Osteoporos Int.* ag. 2013, 24(8): 2215-21. doi: 10.1007/s00198-013-2286-9.
6. Zanchetta MB. Evaluación de la microarquitectura ósea mediante tomografía computada periférica de alta resolución (HR-pQCT). *Aplicaciones clínicas. Actual osteol.* 2018, 8(1): 29-38.
7. Shanbhogue VV, Hansen S, Frost M, Jørgensen NR, Hermann AP, Henriksen JE, Brixen K. Bone Geometry, Volumetric Density, Microarchitecture, and Estimated Bone Strength Assessed by HR-pQCT in Adult Patients With Type 1 Diabetes Mellitus. *J Bone Miner Res.* 2015 dic, 30(12): 2188-99. doi: 10.1002/jbmr.2573.
8. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, et al. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res.* Jul. 2011, 26(7): 1381-8. doi: 10.1002/jbmr.340.
9. Biosse Duplan M, Coyac B.R, Bardet C., Zadikian C., Rothenbuhler A., Kamenicky P., Briot K., Linglart A., Chaussain C. Phosphate and Vitamin D Prevent Periodontitis in X-Linked Hypophosphatemia. *J Dental Res.* 96 (4): 388-395.

2. Nuevas alternativas de tratamiento en adultos: Burosumab, anticuerpo monoclonal contra el FGF-23

Dr. Javier San Martín^a

FISIOPATOLOGÍA DE XLH Y CÓMO SE DISEÑA Y DESARROLLA EL PROGRAMA CLÍNICO

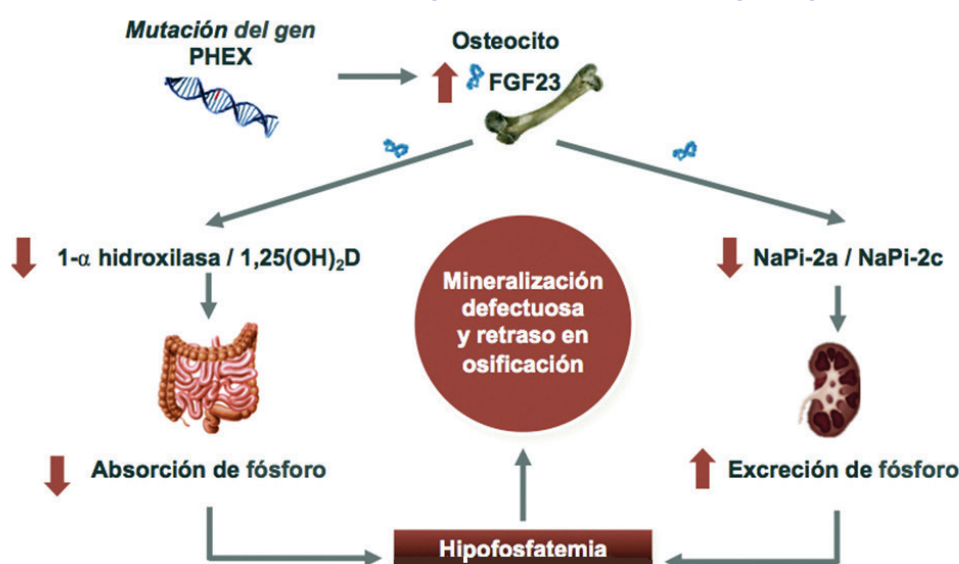
El raquitismo hipofosfatémico ligado al X (XLH), comienza con la mutación del gen PHEX (Phosphate-regulating Endopeptidase Homolog), lo cual lleva a que el osteocito produzca mayores cantidades de FGF-23.¹ El exceso de FGF-23 tendrá 2 consecuencias importantes: la primera, inhibir la actividad de la bomba de sodio y fósforo (NaPi) en el túbulo proximal del riñón, con lo cual aumen-

ta la excreción urinaria de fósforo y disminuye el fósforo sérico. Y la segunda, es la disminución de la acción de la 1- α hidroxilasa y por lo tanto de la concentración de 1,25(OH)₂D, descendiendo en forma significativa la absorción intestinal de fósforo.

La consecuencia final de la combinación de ambos efectos es la hipofosfatemia que sufren todos los pacientes con XLH, y que es la causa por la cual se encuentra el defecto en la mineralización del hueso. En el caso de los niños este cuadro se manifiesta como raquitismo y en el caso de los adultos como osteomalacia² (Figura 1).

Figura 1. El exceso de FGF-23 en XLH conduce a la disminución de absorción intestinal y a la pérdida renal de fósforo, y a la hipofosfatemia crónica. Adaptado de Razzaque MS¹

El exceso de FGF-23 en XLH conduce a la pérdida renal de fósforo y la hipofosfatemia crónica



a. SVP, Head of Global Clinical Development, Ultragenyx Pharmaceutical Inc, Novato, California, USA.

Frente a una enfermedad en la cual el problema central es el exceso de una proteína, un aproximamiento efectivo es desarrollar un anticuerpo monoclonal que bloquee el efecto de esa proteína. Se desarrolló un anticuerpo monoclonal IgG1 humano que identifica, se une y bloquea el exceso de actividad de FGF-23, y de esta manera revierte el proceso patológico, aumentando la reabsorción de fósforo y la producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. El resultado final es la mejoría de la fosfatemia y por lo tanto, las enfer-

medades óseas vinculadas con ella³ (Figura 2).

En adultos, XLH es una condición muy compleja que no sólo está marcada por la osteomalacia y la hipofosfatemia, sino también por complicaciones crónicas como la entesopatía, las fracturas y las pseudofracturas (se denomina fractura cuando la radio lucidez atraviesa la corteza de un lado al otro, y pseudofractura cuando no lo llega hacer); así como la aparición muy precoz de osteoartritis (Figura 3).

Figura 2. Burosumab se une e inhibe el efecto de FGF-23, restableciendo la homeostasis del fósforo (adaptado de Razzaque MS¹⁾)

Burosumab se une e inhibe el exceso de FGF-23 reestableciendo la homeostasis del fósforo

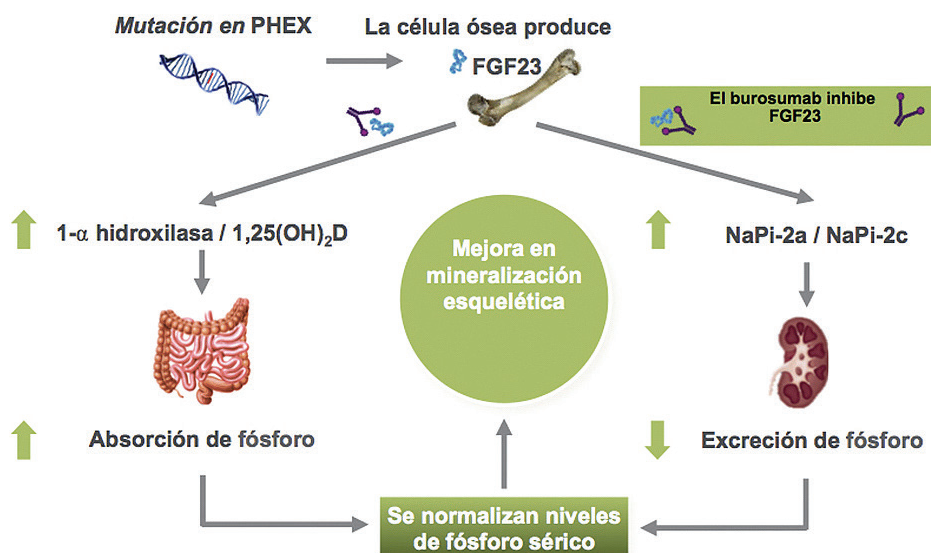
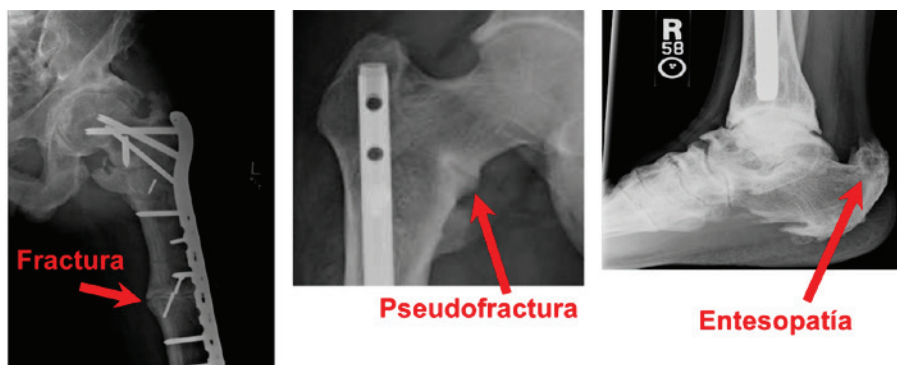


Figura 3. XLH en adultos, la cual se caracteriza por múltiples complicaciones esqueléticas, debido en gran parte, a la osteomalacia. Las lesiones incluyen fracturas, pseudofracturas y entesopatía

Hipofosfatemia ligada al cromosoma X (XLH) en adultos



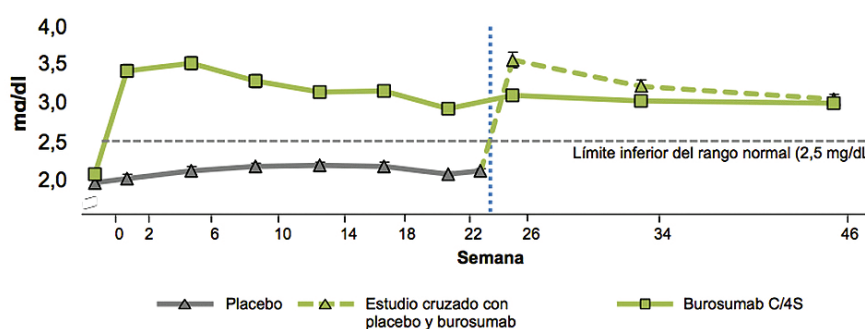
En los estudios clínicos el 100 % de los pacientes padecen entesopatías, y en 20 a 25 sitios anatómicos en promedio. El 50 % de los pacientes sufría de osteoartrosis y el promedio de edad era de 40 años,

de manera que es una condición que aparece en forma muy precoz. La mitad de los pacientes tenían al inicio fracturas y pseudofracturas.⁴

En la hipofosfatemia, el trastorno esquelético

Figura 4. Cambios en el fósforo sérico en los pacientes adultos bajo tratamiento con placebo o con burosumab. A las 24 semanas aquellos que se encontraban bajo placebo cambian a burosumab. LIN: límite inferior de la normalidad

Aumento sostenido en fósforo sérico con burosumab en el estudio de fase 3 en adultos Fósforo sérico. Concentraciones máximas



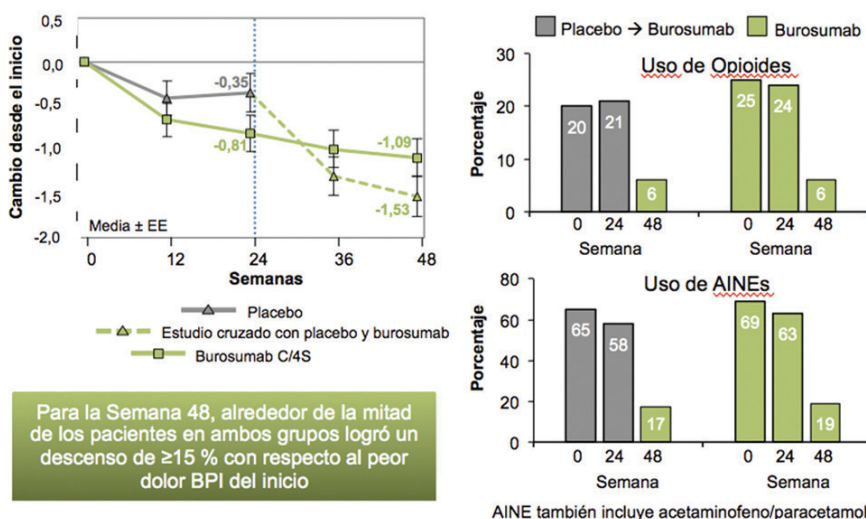
- Los pacientes alcanzaron una media de fósforo sérico >LIN en el punto medio del intervalo de la dosis, promediado a través de los ciclos de dosis

Período de tratamiento	Placebo → Burosumab	Burosumab
Semana 0 a 24	7,6 %	94,1 %
Semana 24 a 48	89,4 %	83,8 %

Datos expresados como media ± EE

Figura 5. Burosumab y mejoría del dolor. A la izquierda, el dolor evaluado por Brief Pain Inventory. A la derecha, la reducción del uso de medicación analgésica

Peor dolor BPI. Porcentaje de sujetos que recibió medicación analgésica



central en los adultos es la osteomalacia, que causa dolor y fracturas, y retrasa su curación. Al mismo tiempo, estos pacientes adultos tienen síntomas como rigidez, y dificultad en la movilidad. Algunas características, como la osteomalacia y las fracturas son reversibles pero otras, como la osteoartritis y las entesopatías pueden no serlo, lo cual le da a esta enfermedad una mayor complejidad.⁵

ESTUDIO EN FASE 3 EN ADULTOS CON XLH

Este es un estudio de fase 3 en adultos, aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego, en el cual fueron incluidos 134 pacientes entre 18 y 65 años de edad con XLH e hipofosfatemia.⁶ Además, todos los pacientes incluidos debían tener un dolor mínimo de 4 puntos en la pregunta 3 (preguntaba al paciente cuál había sido su peor dolor en la últimas 24 hs) en un score de dolor denominado “*Brief Pain Inventory (BPI)*”.⁷

El grupo fue aleatorizado para recibir placebo o burosumab (1mg/kg cada 4 semanas) durante 6 meses. Al final de dicho período, durante la extensión del estudio, los pacientes en la rama de placebo cruzaron a burosumab, por lo que todos los pacientes continuaron bajo tratamiento con burosumab 24 semanas más.⁸

El objetivo primario fue evaluar fósforo sérico, y se llevó a cabo calculando el promedio del fósforo en el punto medio del intervalo de dosis a lo largo de los 6 meses, y posteriormente observar la proporción de pacientes que obtuvieron ese objetivo en el grupo burosumab en comparación con el grupo placebo. Los objetivos secundarios fueron la evaluación de dolor utilizando el *BPI*, la rigidez y la funcionalidad física medidas por el score WOMAC (*Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Indexes*), un score utilizado en osteoartritis y que fue validado para ser utilizado en pacientes adultos con XLH.⁹ Otros objetivos importantes fueron la evaluación de fracturas, la curación de éstas y los marcadores de remodelado óseo (de formación, PINP y de resorción, CTx).

Las características basales de los adultos en este estudio informaron un promedio de edad aproximado de 40 años, 65 % eran de sexo femenino y la mayoría de raza blanca. El índice de masa corporal era de 30, es decir elevado, probablemente por la

dificultades de movilidad de estos pacientes, y la estatura promedio fue de 152 cms. El fósforo sérico se encontraba en valores bajos, y la mayoría de los pacientes habían recibido fósforo y vitamina D, particularmente durante la infancia.

Los resultados mostraron que el aumento de fósforo fue sostenido hasta las 48 semanas de observación (*Figura 4*). En la parte izquierda se puede observar (en color verde) el incremento del fósforo sérico en el grupo que recibió burosumab, que desde un valor de 2 aumenta aproximadamente a 3.5 mg/dl, y se mantiene en valores normales durante las 24 semanas de observación del período controlado con placebo. El grupo bajo placebo muestra mínimos cambios, y cuando a la semana 24 cruza a burosumab, replica exactamente el incremento en fósforo sérico observado en las primeras 24 semanas del grupo burosumab. A las 24 semanas, sólo 7,6 % pacientes en el grupo placebo tuvieron aumento en el fósforo sérico vs. 94 % de los pacientes que recibieron burosumab (una diferencia altamente significativa).

Con respecto a las condiciones clínicas, la evolución de dolor se midió a través del *BPI* a lo largo de las 24 y 48 semanas. (*Figura 5*) Se puede observar que en las primeras 24 semanas hay una disminución de 0,81 en el grupo burosumab y de 0,35 en el grupo placebo (que, si bien no fue estadísticamente significativo, muestra una tendencia positiva). Cuando estos pacientes cruzan a burosumab, se replica el efecto de mejoría del dolor y así también los pacientes que continúan con burosumab por largo período de tiempo el dolor continua mejorando.

Al inicio del estudio, aproximadamente entre el 20 % y el 25 % de los pacientes estaban recibiendo opioides, y 60 % aproximadamente recibiendo antiinflamatorios no esteroides (AINEs). Como sabemos, es una patología con mucho dolor y necesidad de abundantes medidas terapéuticas. Desde la semana 24 a la 48 disminuye el uso de opioides casi en un 65 % y en la misma magnitud el uso de AINEs. De manera que, cuando se combina el efecto de disminución de dolor y la reducción en el uso de terapia analgésica se puede afirmar que la mejoría del dolor bajo tratamiento con burosumab es substancial (*Figura 5*).

La rigidez es uno de los síntomas que más impacta en la vida de los pacientes con XLH. Está en relación con las entesopatías y con la disfunción muscular debido a la hipofosfatemia crónica. En la

Figura 6 podemos observar que el grupo placebo no tuvo ningún cambio a las 24 semanas (línea color gris), mientras que la línea verde representa a los pacientes que recibieron burosumab y que mostraron una disminución estadísticamente significativa y clínicamente relevante de la rigidez a la semana 24. Los pacientes que cruzaron de placebo a burosumab, tuvieron una disminución de 15 puntos en rigidez, y al final de las 48 semanas los dos grupos mostraron mejoría importante, con un 68 % de respondedores.

Con respecto a la funcionalidad física, la mejoría entre ambos grupos fue similar, sin diferencia estadísticamente significativa, pero se pudo observar que la tendencia, tanto durante las primeras 24 semanas como durante la extensión, fue significativa. Aproximadamente el 50 % de los pacientes con burosumab tuvo una respuesta clínica relevante.

Al inicio de este estudio se les realizaron radiografías esqueléticas a todos los pacientes y se vio que aproximadamente el 50 % de los pacientes tenía fracturas. El 95 % de ellas estaban localizadas en los miembros inferiores (predominantemente fémur y tibia).

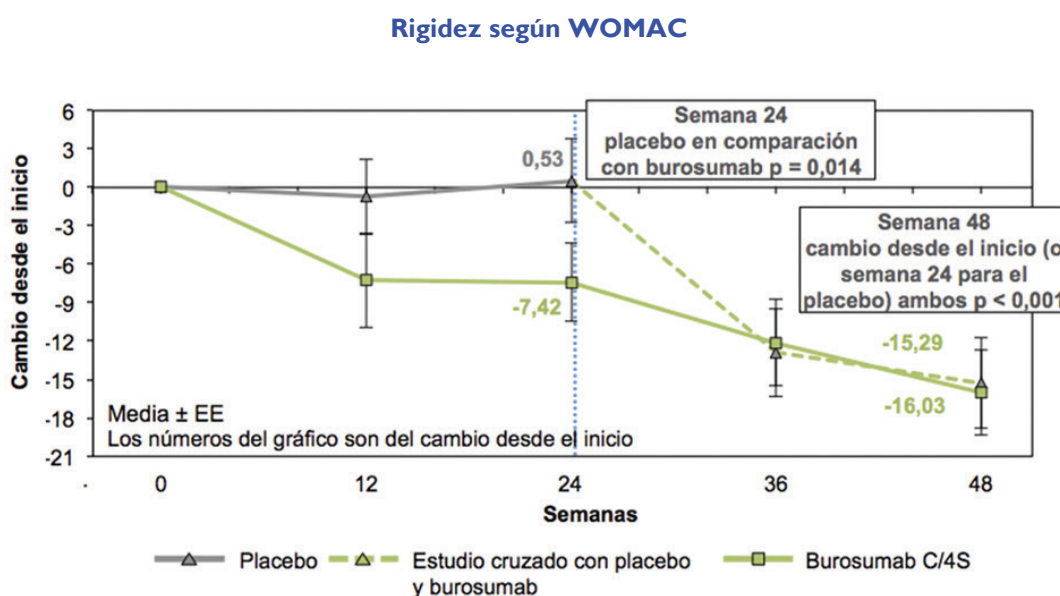
En el grupo placebo, 38 de los 62 pacientes tuvieron 91 fracturas al inicio, es decir que los pacientes que tienen una fractura tienden a tener más de una. Y en 32 pacientes de los 62 en el grupo burosumab, tenían 65 fracturas. Esto significa que hubo un desbalance al inicio del estudio en la cantidad de fracturas entre los 2 grupos. A la semana 24, en el grupo que recibió burosumab (línea verde), el 42 % de las fracturas y pseudofracturas iniciales estaban completamente curadas versus sólo un 7 % en el grupo placebo.

Esta diferencia significa una probabilidad 17 veces mayor de curarse las fracturas en el grupo de burosumab (Figura 7).

Al continuarse este estudio, en las siguientes 24 semanas la curación de fracturas continuó y al final de las 48 semanas, el 63 % de las fracturas y pseudofracturas en el grupo burosumab estaban completamente curadas, y el 16 % con curación parcial, de manera que hubo una mejoría del 85 %.

El grupo que estaba bajo placebo, con poca respuesta durante las primeras 24 semanas, al cruzar al grupo burosumab y luego de 24 semanas de tra-

Figura 6. Burosumab y mejoría de la rigidez



Sujetos que lograron una diferencia mínimamente importante (DMI) especificada

Semana 48	Placebo $\rightarrow$ Burosumab	Burosumab
Rigidez (descenso de la DMI ≥ 10)	68,2 %	68,2 %

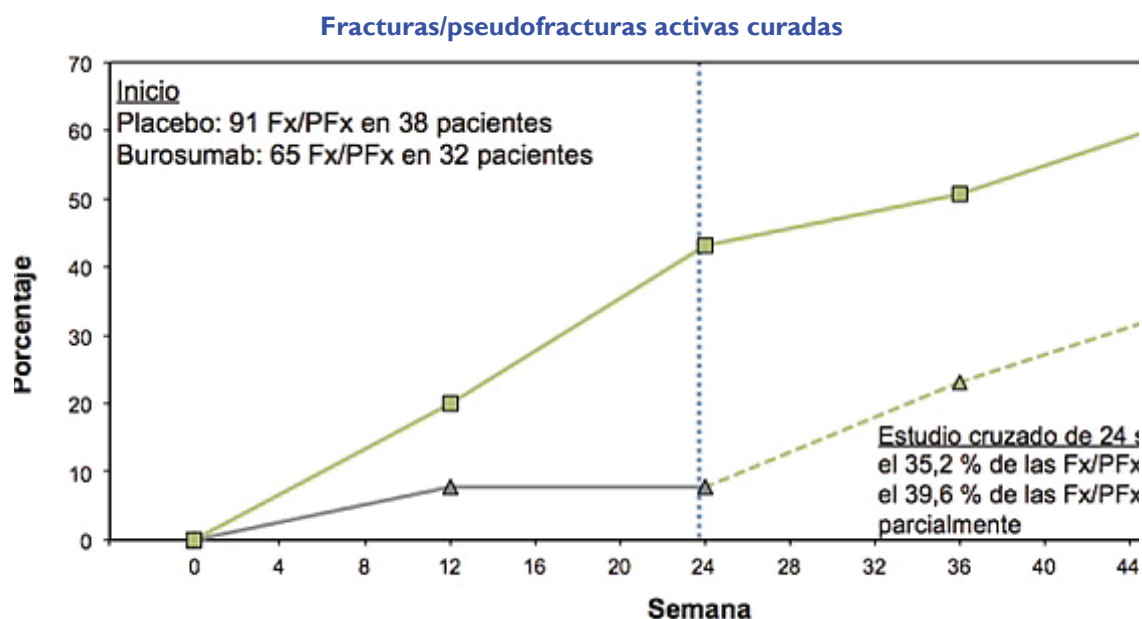
tamiento, mostró un 35 % de fracturas completamente curadas y un 39 % que estaba parcialmente curadas (en camino a la curación total), de manera que la efectividad en cuanto a la curación de fracturas y pseudofracturas fue significativa.

A continuación, mostramos 2 ejemplos de cura-

ción de pseudofracturas en pacientes que recibieron burosumab (*Figuras 8 y 9*).

Con respecto al perfil de seguridad, describiremos los datos del estudio de 24 semanas, controlado con placebo, que es la mejor forma de determinar, definir y describir la seguridad de un nuevo fármaco.

Figura 7. Efecto del burosumab sobre la curación de fracturas y pseudofracturas



Curación de pseudo/fractura en una mujer de 24 años tratada con burosumab

Figura 8. Mujer de 38 años de edad tratada con burosumab tiene al inicio una pseudofractura activa que se distingue en la ampliación de la radiografía.

A las 24 semanas se puede observar cómo está consolidada, con una clara calcificación en el lugar de la pseudofractura

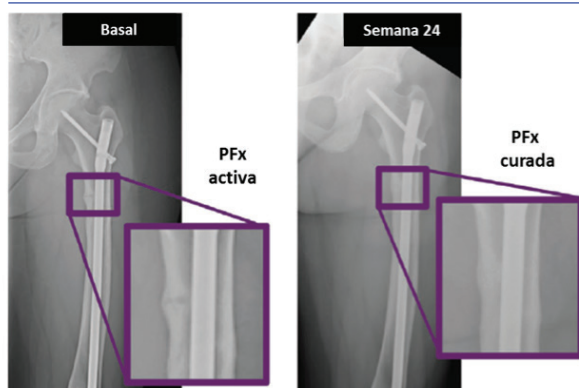
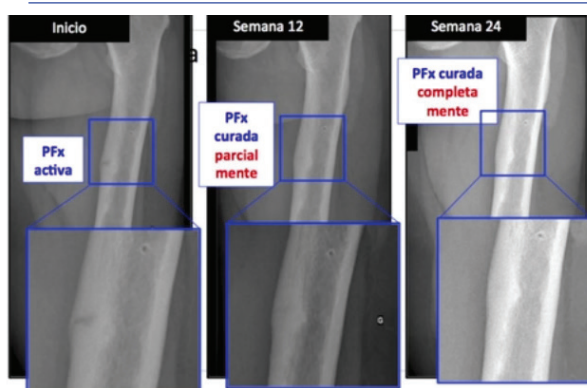


Figura 9. Mujer de 24 años de edad, en tratamiento con burosumab.

Al inicio tiene una pseudofractura activa en el eje femoral, a las 12 semanas se cura parcialmente y a las 24 está completamente curada



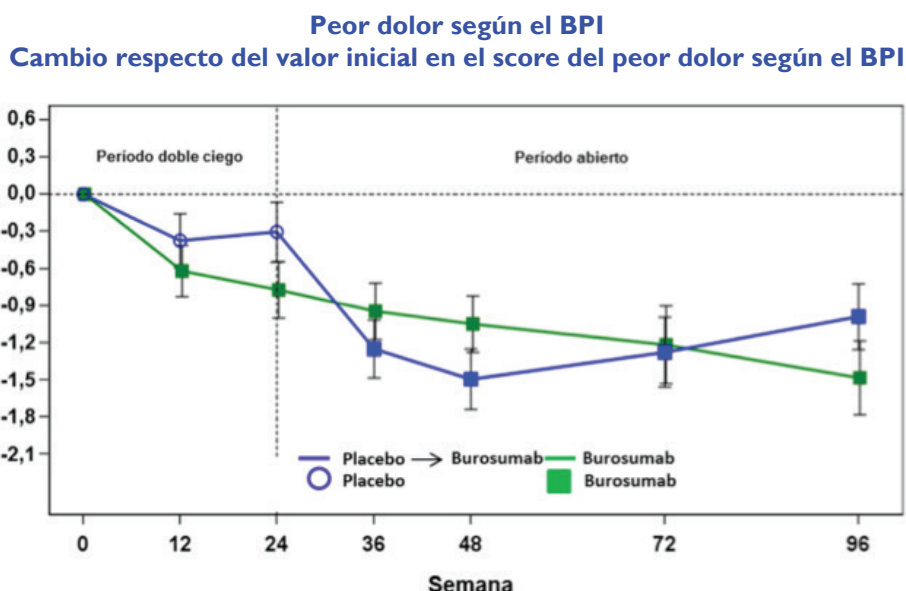
En total 92 % de pacientes en el grupo placebo y 94 % en el grupo burosumab tuvieron algún efecto adverso durante el estudio, pero ninguno discontinuó el tratamiento por esta causa. Los efectos más importantes vinculados al fármaco fueron las reacciones en el sitio de inyección, que en este caso fueron muy similares entre placebo y burosumab (12 % en cada grupo), dato que sugiere que estas reacciones no tendrían que ver con un proceso alérgico sino con una reacción mecánica a la aplicación de una sustancia relativamente viscosa en el tejido celular subcutáneo. La incidencia en los adultos fue mucho menor que las observadas en los estudios pediátricos. Con respecto a inmunogenicidad, se describieron 4 casos tanto en placebo como en burosumab. Los niveles de fósforo por encima del límite normal se vieron en 4 pacientes en el grupo burosumab, y en todos ellos bajó a valores normales luego de disminuir la dosis a la mitad. No hubo cambios en los niveles de PTH ni en otras determinaciones del metabolismo cálcico en ninguna de las poblaciones estudiadas, así como tampoco hubo casos de mineralización ectópica. El síndrome de piernas inquietas fue observado con más frecuencia en los que recibían burosumab que aquellos con placebo (8 versus 5 casos). Este efecto adverso ya había sido

descrito en otros estudios en adultos. Por último, se observaron 15 efectos adversos serios, ninguno de ellos vinculados al tratamiento.

El burosumab normaliza el metabolismo del fósforo pero también lo hace manteniendo la homeostasis de las paratiroides y de la PTH. El aumento de la PTH es una condición asociada a XLH y potenciada por el tratamiento convencional, y que complica el manejo clínico de estos pacientes a largo plazo. En este estudio se pudo observar que al inicio, el 60 % los pacientes tenía una PTH por encima del valor normal y a las 24 semanas, una disminución significativa en aquellos que recibieron burosumab. No hubo cambios significativos en el grupo que recibió placebo. Poder corregir el mecanismo de la enfermedad y de la homeostasis del fósforo, sin impactar en el eje de la PTH y del calcio es un dato muy importante para el manejo clínico de estos pacientes a futuro.

Luego de las 48 semanas, los pacientes continuaron el tratamiento. Luego de 96 semanas bajo tratamiento con burosumab se pudo observar una mejora continua y sostenida en la puntuación del peor dolor según el BPI (*Figura 10*); mejoría en la funcionalidad física y de la rigidez evaluados por WOMAC (*Figuras 11 y 12*).

Figura 10. Burosumab demostró una reducción significativa en el score de dolor de forma sostenida a las 96 semanas



ESTUDIO EN FASE 3 EN ADULTOS CON XLH, CON TOMA DE BIOPSIAS ÓSEAS Y EVALUACIÓN HISTOLÓGICA E HISTOMORFOMÉTRICA

Este es un estudio abierto en el que fueron enrolados 14 pacientes adultos con XLH, todos con hipofosfatemia y dolor al inicio del estudio, y sin tratamiento dos años antes de ingresar.¹⁰ Al inicio se realizó la marcación con tetraciclina durante 28 días,

luego la biopsia ósea basal. Se inició el tratamiento con burosumab 1 mg/kg cada 4 semanas, que continuó por 48 semanas. En este punto se marcó nuevamente con tetraciclina y se obtuvo una segunda biopsia, comparándose ambas. El objetivo primario del estudio fue cuantificar la cantidad del volumen de osteoide en relación al volumen total óseo (OV/BV). Otros índices histomorfométricos adicionales que se observaron fueron el grosor del osteoide, la superficie del osteoide en relación a la superficie ósea, y el lapso de tiempo de mineralización.

Figura 11. Burosumab demostró una mejoría significativa y sostenida en el score de funcionalidad física hasta la semana 96

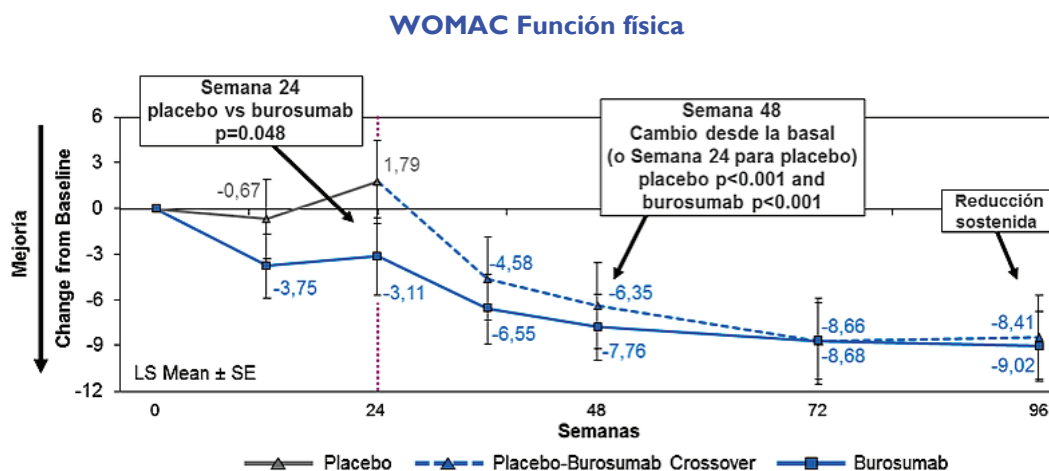
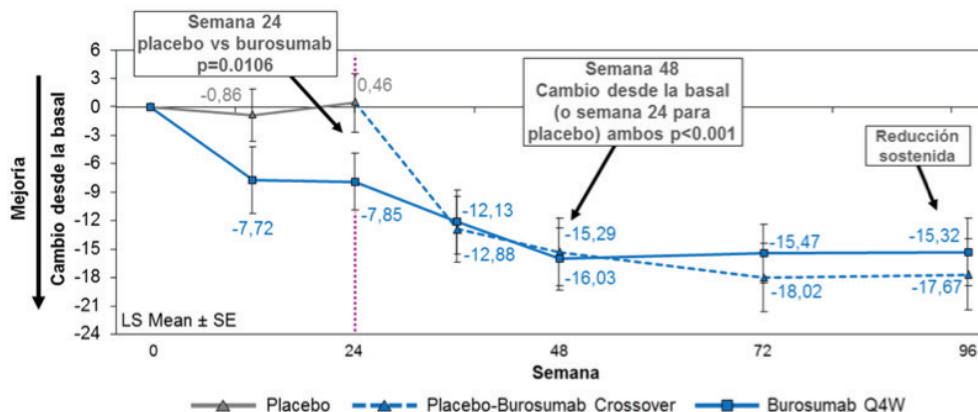


Figura 12. Burosumab demostró una reducción significativa y sostenida en el score de rigidez hasta la semana 96

Mejora continua y sostenida en el puntaje de rigidez del WOMAC (cambio en la media de MC+/- EE respecto del valor inicial)



En los resultados de las primeras biopsias (de los 11 pacientes que tuvieron biopsias al inicio y al final del estudio) se pudo observar que el volumen osteoide al inicio fue de 25 % (valor normal < 5 %), y al final de las 48 semanas se observó un 57 % de disminución (*Figura 13*).

El grosor del osteoide también disminuyó de manera significativa. El lapso de tiempo de la mi-

neralización en días (cuantifica desde el inicio de la síntesis del material osteoide hasta la calcificación o mineralización del mismo) normalmente es un proceso que dura de 14 a 28 días. En este estudio se pudo observar que al inicio, en estos pacientes con osteomalacia severa, este periodo de tiempo fue de más de 500 días, y luego del tratamiento se acorta a 114 días aproximadamente, lo cual representa una

Figura 13. Resultados histomorfométricos sobre calidad ósea en 7 de los 11 pacientes que tuvieron ambas biopsias

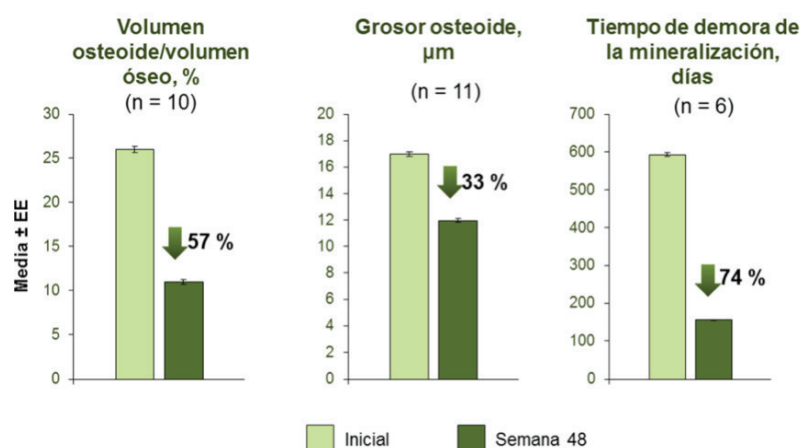
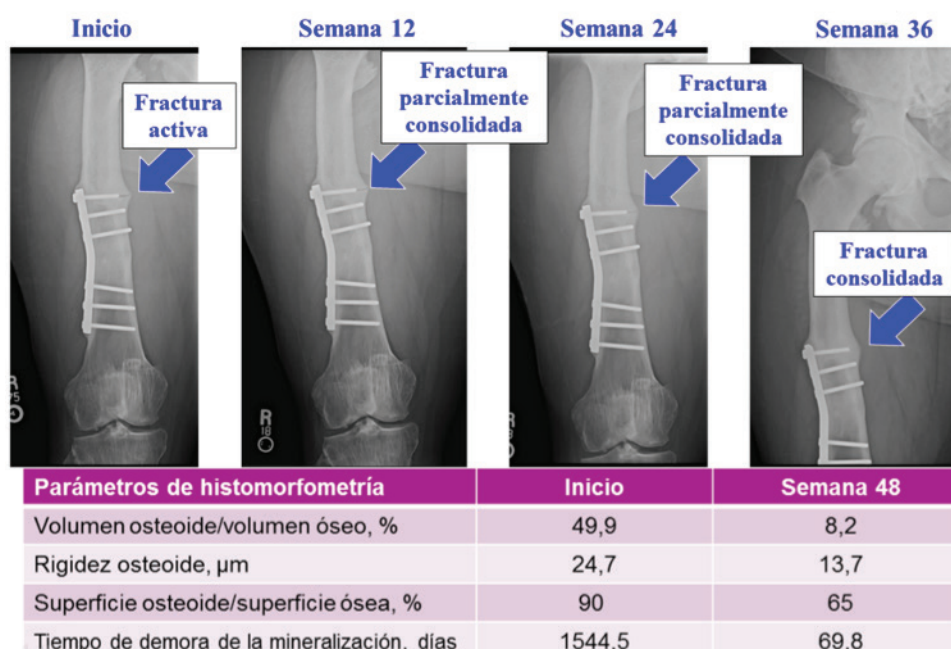


Figura 14. Mejoría de la osteomalacia y consolidación de una fractura en un hombre de 39 años tratado con burosumab



disminución del 74 %. Esto demuestra que burosumab mejora el fósforo sérico y corrige la enfermedad de base ósea que es la osteomalacia.

En la *Figura 14* podemos ver uno de los casos con enfermedad más severa al inicio del estudio. En la biopsia inicial mostraba 49,9 % de volumen osteoide que disminuyó a 8 % al final de las 48 semanas. Todos sus parámetros mejoraron en forma muy significativa y paralelamente se observó cómo la fractura se consolidó a lo largo de las primeras 36 semanas. En el primer panel, la radiografía muestra la fractura claramente eje medio del fémur, luego el principio de la curación de la fractura y al final de la semana 36, el cayo está completamente cerrado y la fractura consolidada.

En la *Figura 15* podemos ver un resumen de los beneficios-riesgos del uso de burosumab en adultos.

Burosumab, un anticuerpo IgG1 contra el FGF-23, bloquea su actividad, restablece la homeostasis del fósforo sérico, aumenta la reabsorción tubular de fósforo y la producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. A través de este mecanismo mejora el tejido óseo, resuelve la osteomalacia y consolida las fracturas. También se observa clínicamente que mejora el dolor en forma sustancial, disminuyendo el uso de analgésicos

y particularmente opioides, mejora la rigidez y la movilidad que son beneficios importantes para pacientes con XLH, en particular los adultos. El perfil de seguridad es positivo, se han visto incrementos en fósforo sérico por arriba del valor normal en 4 casos que disminuyeron simplemente bajando a la mitad la dosis, no hubo cambios significativo en PTH, o cierta disminución, no hubo reacciones inflamatorias o anafilácticas y no hubo evidencia de mineralizaciones ectópicas (otro efecto adverso a monitorear).

Burosumab representa un tratamiento promisorio para pacientes adultos con XLH.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Razzaque M. The FGF23-Klotho axis: endocrine regulation of phosphate homeostasis. *Nat Rev Endocrinol*, nov., 2009, 5(11): 611-9. doi: 10.1038/nrendo.2009.196.
2. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, et al. A Clinician's Guide to X-linked Hypophosphatemia. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 1381-8. doi: 10.1002/jbmr.340.
3. Martin A, David V, Darryl Quarles L. Regulation

Figura 15. Los datos de eficacia y seguridad de burosumab demuestran los beneficios y establecen el perfil de seguridad en pacientes adultos con XLH

Eficacia en adultos
Logro de homeostasis de los fosfatos Mejoría significativa y sostenida en fósforo sérico, TmP/TFG, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$
Mejora de la consolidación de fracturas y pseudofracturas y resolución de la osteomalacia
Mejora de los síntomas medidos según los resultados informados por el paciente (RIP) - Reducción significativa de la rigidez en comparación con el placebo - Mejora direccional del dolor y la funcionalidad física
Seguridad en adultos
- Bajo riesgo de hiperfosfatemia o mineralización ectópica - Ningún efecto en calcio sérico o urinario y en hormona paratiroidea - Las reacciones de hipersensibilidad fueron infrecuentes y se distribuyeron equitativamente entre burosumab y el placebo - Reacciones en el sitio de inyección equilibradas entre burosumab y el placebo - Aumento pequeño de eventos de síndrome de piernas inquietas (SPI; por lo general leves a moderados y con frecuencia en circunstancias de antecedentes médicos o familiares de SPI) - Sin formación de anticuerpos contra el fármaco (ADA)
Beneficio/riesgo general
- Burosumab atiende una importante necesidad médica insatisfecha en pacientes adultos con XLH - La totalidad de los datos respaldan una relación beneficio/riesgo positiva con burosumab

- and Function of the FGF23 /KLOTHO Endocrine Pathways. *Physiol Rev.*, ene., 2012, 92(1): 131-55. doi: 10.1152/physrev.00002.2011.
4. Linglart A, Bissot-Duplan M, Briot K, et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocr. Connect.* 2014, 3(1): R13-30. doi: 10.1530/EC-13-0103.
 5. Kinoshita Y, Fukumoto S. X-Linked Hypophosphatemia and FGF23-Related Hypophosphatemic Diseases: Prospect for New Treatment. *Endocrine Reviews*, June 2018, 39(3): 274–291. doi: 10.1210/er.2017-00220.
 6. Insogna K, Briot K 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.*, ag. 2018, 33(8): 1383-93.
 7. Daut RL, Cleeland CS, Flanery RC. Development of the Wisconsin Brief Pain Questionnaire to assess pain in cancer and other diseases. *Pain.* 1983, 17(2): 197-210.
 8. Portale A, Carpenter O, Brandi ML, 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 Sept; 105 (3) 271-284. doi: 10.1007/s00223-019-00568-3.
 9. Bellamy N. WOMAC osteoarthritis index user guide. Version X. Brisbane, Australia; 2012.
 10. Insogna K, Rauch F, Kamenický P, 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 Aug 1 [Epub ahead of print]. doi: 10.1002/jbmr.3843.

CAPÍTULO VI.

TRATAMIENTO ORTOPÉDICO DE XLH

1. Complicaciones traumatológicas y manejo ortopédico del XLH

Dr. Eduardo Stéfano^a

RESUMEN

Las alteraciones del aparato locomotor en la infancia en el raquitismo están determinadas por la dificultad de calcificación ósea y sus implicancias en la forma y el crecimiento principalmente de los huesos largos en zonas de carga. Se consideran distintos tratamientos para corregir dichas deformidades haciendo resaltar las ventajas de la modulación fisaria en su aspecto preventivo y correctivo.

Se propone la no intervención en casos de buena respuesta terapéutica, pero observar la aparición de deformidades secundarias óseas a distancia en casos de genu varo y genu valgo y corregirlas precozmente si es necesario.

MATERIAL Y MÉTODO

Los pacientes con raquitismo en la infancia muestran alteraciones características en sus miembros superiores e inferiores.¹ Ensanchamiento metafisario muy evidente de forma precoz en muñecas junto a radiolucidez en zona fisaria.²

Genu varo: en miembros inferiores durante los primeros 2 años la forma arqueada en varo de fémures y tibias suele ser fisiológica pero en casos de trastornos del metabolismo fosfocálcico se ve muy aumentada y persiste mas allá de los 3 años.

Genu valgo: en niños de mayor edad o correcciones parciales la forma de los miembros inferiores exagera el valgo.

Malformaciones tardías: baja talla, escoliosis,

cifosis y lordosis.³ Los pacientes con raquitismo en la infancia muestran alteraciones características en sus miembros superiores e inferiores.

Ensanchamiento metafisario muy evidente de forma precoz en muñecas junto a radiolucidez en zona fisaria.

Genu varo: en miembros inferiores durante los primeros 2 años la forma arqueada en varo de fémures y tibias suele ser fisiológica, pero en casos de trastornos del metabolismo fosfocálcico se ve muy aumentada y persiste mas allá de los 3 años. **Genu valgo:** en niños de mayor edad o correcciones parciales la forma de los miembros inferiores exagera el valgo.

Malformaciones tardías: baja talla, escoliosis, cifosis y lordosis.

- Tratamiento ortopédico: el uso de férulas o soportes externos no ha demostrado utilidad en esta afección
- En caso de buena respuesta al tratamiento médico endocrinológico se observara corrección rápida de la deformidad metafisaria y lenta de las alteraciones axiales como incurvación femoral y tibial
- Deben observarse deformidades secundarias menos evidentes a distancia de dicho varo o valgo que podrían determinar dificultad de difícil corrección aún al fin del crecimiento (valgo de pie y tobillo; antecurvatum femoral). De constatarse debe intentar corregirse precozmente la deformidad inicial (genu varo o valgo)
- Modulación fisaria: consiste en dirigir el creci-

a. Médico especialista en Traumatología. Jefe del Servicio de Ortopedia Infantil, Hospital de Niños R. Gutiérrez.

miento de los huesos largos de modo de evitar mayor angulación y corregir deformidades ya instaladas. Existe como método quirúrgico desde hace décadas, pero recién en los últimos 10 años, y gracias al desarrollo de un dispositivo denominado Placa en 8 o Método Stevens (por su

creador, Dr. Peter Stevens, de USA), se ha vuelto de alta confiabilidad que permite el uso precoz seguro de esta técnica⁴

- **Osteotomías correctivas:** se trata de una cirugía de mediana a alta complejidad en casos de raquitismo, pues suelen ser de compleja planificación y de consolidación lenta⁵

Imagen 1. Genu varo: deformidad secundaria en tobillos



RESULTADOS

La deformidad ósea más frecuente asociada al raquitismo en un servicio de ortopedia infantil de Bs As, fue el genu varo 76 % (20\26), de este grupo 14 pacientes presentaban baja talla (53 %).

El tratamiento de elección hasta la implementación de la modulación fisaria con método Stevens o placa en 8 fue la osteotomía de corrección con osteosíntesis diversas. En 7 pacientes se optó por esperar hasta la maduración puberal resultando en alteración de eje residual por deformidad secundaria (antecurvatum femoral; valgo de tobillos). En pacientes se procedió a realizar osteotomía correctiva precoz asociada en 3 de ellos a modulación fisaria ulterior. En tres pacientes se recurrió a la corrección con tutores externos para lograr solucionar su baja talla. Finalmente, en el grupo más reciente se procedió a realizar modulación fisaria precoz lográndose en los 6 pacientes evaluados una corrección de eje aceptable con un índice de complicaciones menor.^{6,7}

Imagen 2. Deformidad ósea en raquitismo. Ensanchamiento metafisario. Genu varo y genu valgo

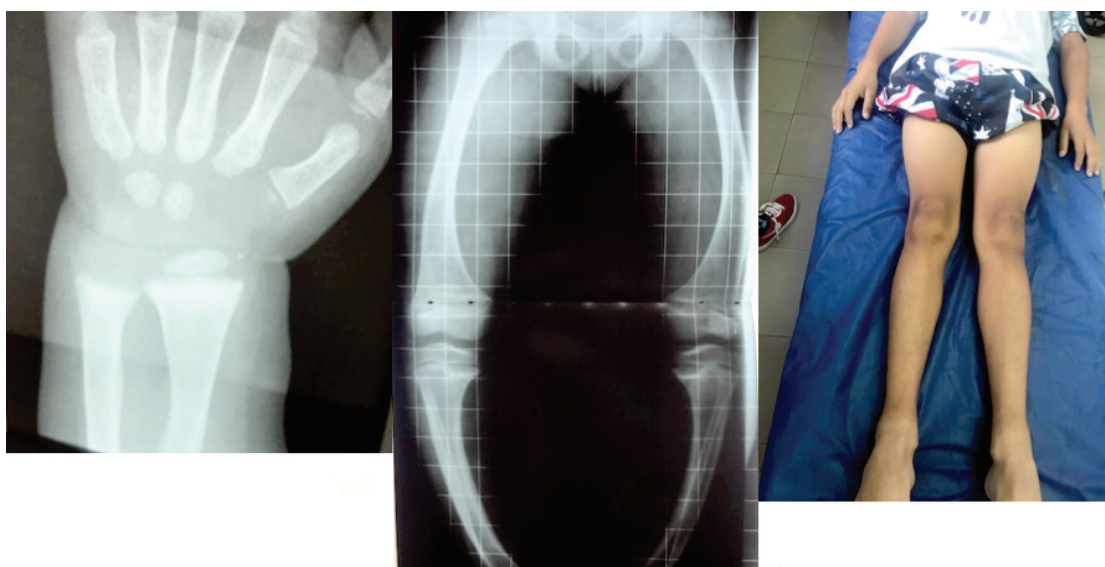


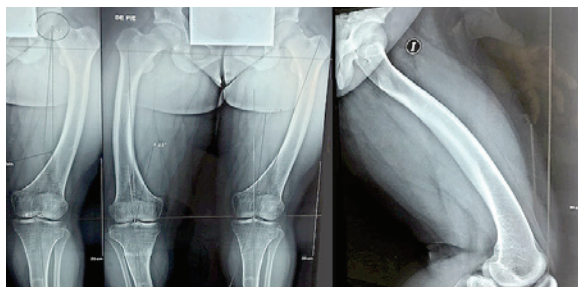
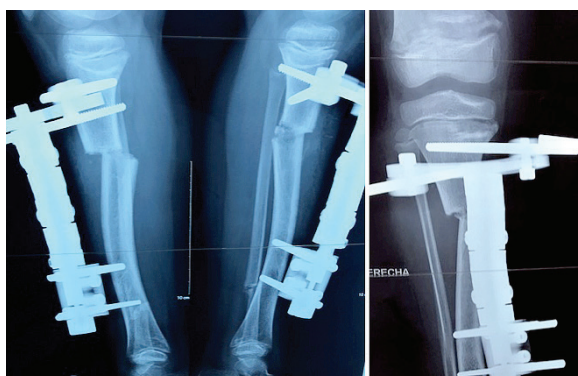
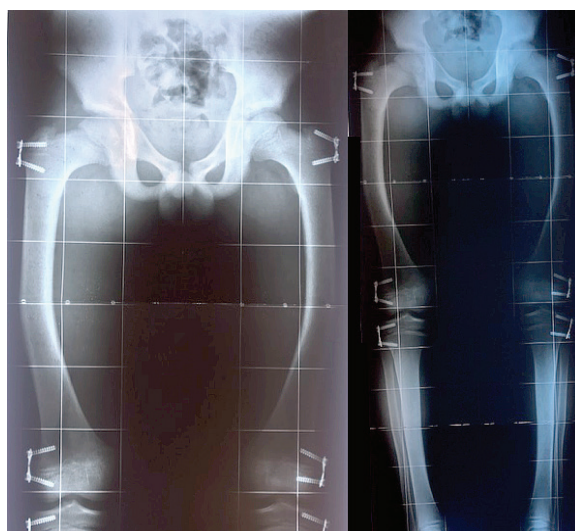
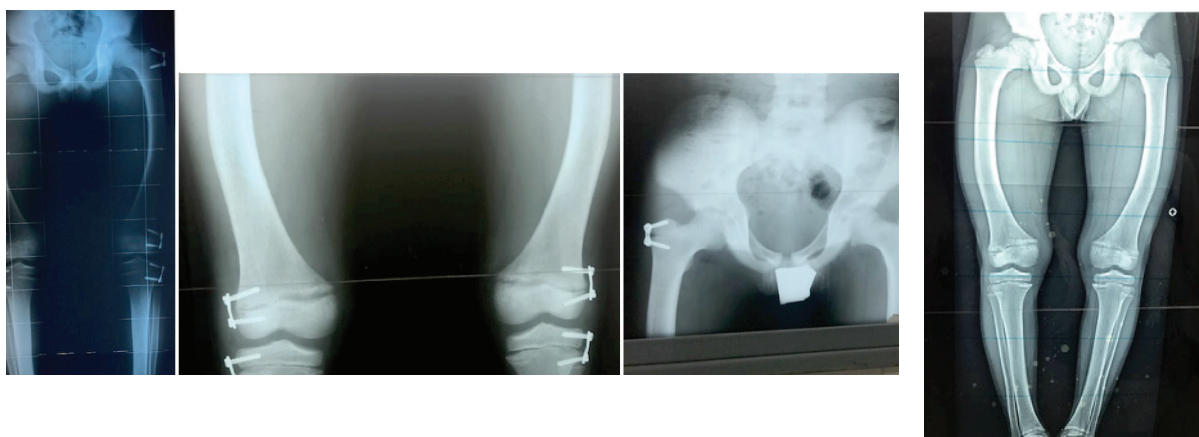
Imagen 3. Antecurvatum femoral**Imagen 4. Corrección por osteotomías****Imagen 5. Osteotomías al final del crecimiento****Imagen 6. Corrección por osteotomías****Imagen 7. Corrección por osteotomías**

Imagen 8. Raquitismo manejo en décadas anteriores. Artrosis baja talla**Imagen 9 y 10.** Raquitismo actual

El genu valgo fue tratado en 4 pacientes con osteotomía temprana² y modulación fisaria² con muy buenos resultados.

ALTERACIONES ESPINALES EN RAQUITISMO

- Lordosis lumbar aumentada
- Cifosis
- Escoliosis
- Frecuentemente se corrigen parcialmente solo con el tratamiento médico

BAJA TALLA EN RAQUITISMO

- Elongación ósea y corrección de eje con tutores externos
- Actual: corrección de eje y elongación intramedular magnética

CONCLUSIONES

Las deformidades óseas en raquitismo durante las últimas décadas del siglo pasado fueron tratadas quirúrgicamente cerca del final del crecimiento mediante osteotomías para evitar reintervenciones por recidivas.

Este modo terapéutico determinaba frecuentes alteraciones secundarias no corregidas y deformidad residual.

El esquema terapéutico quirúrgico actual utiliza **modulación fisaria transitoria** como herramienta de corrección precoz u osteotomías iniciales si el des-eje es muy marcado evitando deformidades a distancia del des-eje inicial.

Imagen 11. Lordosis lumbar. Escoliosis



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Heath Ch, Staheli Lt, Normal limits of knee angle, J. Pediatric Orthopedics, 1993, 13, 259-26.
2. Bishop N, Sprigg A, Dalton, Unexplained fractures in Infancy Arch. dis. Child., 2007, 92: 251-56.
3. Chapman T, Sugar N, Done S, et. al., Fractures in infants with rickets Pediatric Radiology, 2010, 40(7): 1184-89. doi: 10.1007/s00247-009-1470-8.
4. Burghardt R, Temporary Hemiepiphysiodesis with eight plate, J. Orthopedic SCI, 2010, 15(5): 699-704. doi: 10.1007/s00776-010-1514-9.
5. Funk SS, Schoeneker Hemiepiphysiodesis J. Pediatric Orthopedic, 2016, 361.
6. Stevens PM, Guided Growth for angular correction, J. Pediatric Orthopedic, 2007, 27: 253-259.
7. Novais E, Stevens PM. Hypophosphatemic Rickets: The Role Of Hemiepiphysiodesis, J. Pediatric Orthopedic, 2006, 26(2): 238-244. doi: 10.1097/01.bpo.0000218531.66856.b7.

CAPÍTULO VII.

ENFOQUE Y TRATAMIENTO
ODONTOLÓGICO DEL XLHDra. Virginia Preliasco^a

INTRODUCCIÓN

La hipofosfatemia ligada al cromosoma X (XLH) es una enfermedad genética con disturbio metabólico del calcio y del fósforo, que son dos elementos básicos para la formación y calcificación dentarias. Se presenta con hipofosfatemia e hiperfosfaturia. Se observan alteraciones específicas del hueso y de los dientes.

Fue descrita por Albgrith en 1937. Epidemiológicamente, es el tipo más común de raquitismo y se considera que puede afectar a 1 cada 20000 individuos.¹

En la clínica se advierte que al tiempo de empezar a deambular alrededor de los 18 meses, las piernas se arquean ya que los huesos no soportan la carga del peso del niño. Se produce una forma de caminar llamada “de pato” o anadeante. Por otro lado, la sutura media frontal no está totalmente fusionada y produce un abombamiento en la zona inferior de la frente. Este cuadro va acompañado por estatura baja y un agrandamiento en la articulación costocondral llamada “pecho de paloma”.^{2,3}

En la cavidad bucal se observa un defecto que provoca alteraciones en algunos de los tejidos dentarios, sobre todo en la dentina.

PROCESO DE FORMACIÓN
NORMAL DE LOS DIENTES

Para entender el proceso por el cual se alteran los dientes de los pacientes con XLH, se debe comprender cómo es un diente normal (*Figura 1*).

Está cubierto por esmalte que **es el tejido más mineralizado del cuerpo humano, con un 98 % de materia inorgánica que protege del medio bucal al sistema dentino-pulpar**. En la raíz la dentina está rodeada por el cemento. La dentina es el eje estructural del diente y constituye el tejido mineralizado que conforma el mayor volumen de la pieza dentaria. Dentro de ésta se encuentra la cámara pulpar que contiene a la pulpa dental.

En la estructura de la dentina se pueden distinguir: la matriz mineralizada y los túbulos dentinarios (*Figura 2*) que la atraviesan en todo su espesor y que alojan a los procesos odontoblásticos (*Figura 3*).

La dentina y la pulpa conforman el complejo dentino-pulpar que constituye una unidad estructural y funcional: los cuerpos de los odontoblastos se hallan en la pulpa y sus prolongaciones en la dentina dentro de los túbulos dentinarios. También comparten un origen embrionario común, el ectodermo.⁴

El **odontoblasto** secreta la matriz dentinaria.

a. Médica especialista en Odontología. Profesora consulta titular de la Cátedra de Odontología Integral Niños, FOUBA, Buenos Aires, Argentina.

Las proteínas de la matriz extracelular del hueso y de la dentina son similares y están formadas por colágeno tipo I, proteínas ácidas y proteoglicanos.⁵ El colágeno forma el entramado que será la matriz para el depósito de calcio y fosfato y la formación de cristales de hidroxiapatita.⁴ Esa calcificación se realiza a través de núcleos de calcificación, los calcoferitos, que van creciendo y a medida que lo hacen se van fusionando entre sí.² En la dentina normal ya no hay calcoferitos, sino una estructura uniforme en la que todos están unidos conformando túbulos dentinarios por los que transcurren los procesos odontoblásticos y zonas intertubulares calcificadas (*Figuras 2 y 3*).

Figura 1. Tejidos que forman el diente.
Tomado de Ten Cate ⁵

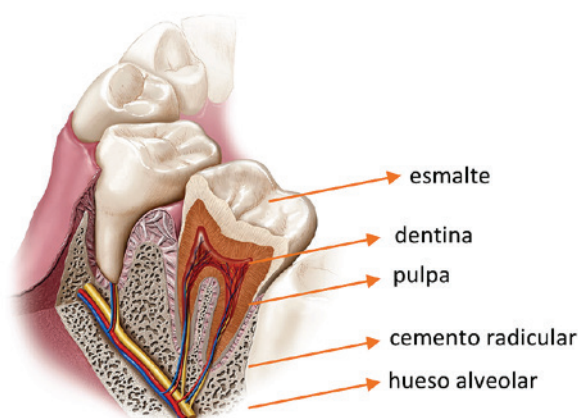
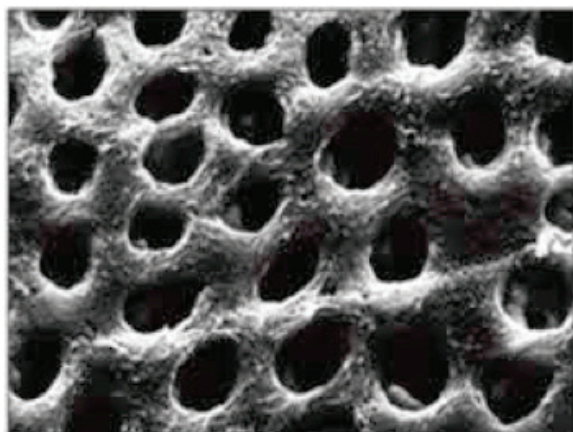


Figura 2. Túbulos dentinarios normales ⁵



La vitamina D está presente en todas las etapas del desarrollo dentinario.⁶

ALTERACIÓN DENTARIA EN LA XLH

En el XLH, clínicamente se observa hipoplasia del esmalte en los dientes permanentes con una coloración amarillo-marrón. El examen ultraestructural muestra también anomalías en la dentina. Estas anomalías se expresan en los osteoblastos, osteocitos, y odontoblastos, con alteración de la osteogénesis y la odontogénesis.⁷

Figura 3. Dentina normal. Debajo la pulpa con la empalizada violeta de odontoblastos y en la zona superior los procesos odontoblásticos. Tomado de ⁵

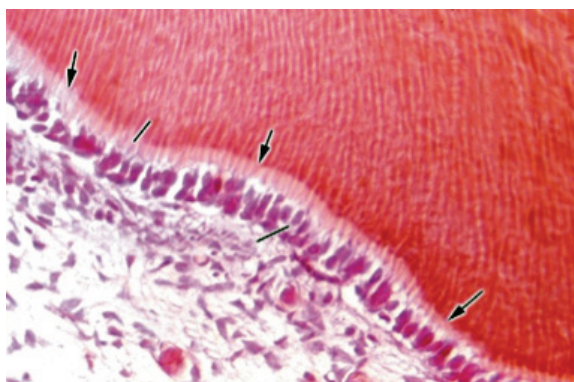
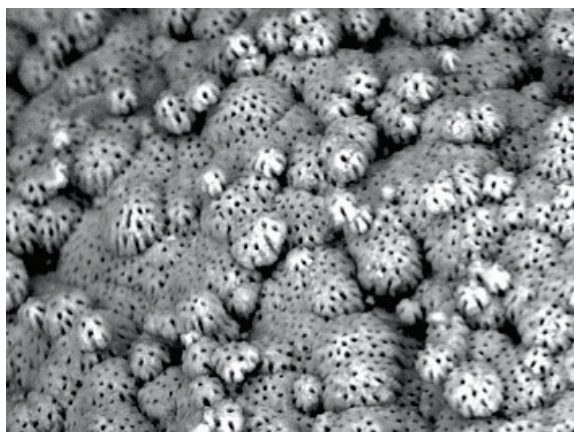


Figura 4. Estructura de calcoferitos. Tomado de ²



Ambas denticiones presentan alteraciones tanto histológicas como radiográficas (*Figura 5*). Pueden verse histológicamente fisuras en la dentina que se extienden desde la unión amelodentinaria hasta la pulpa. En la hipofosfatemia ligada al cromosoma X los calcoferitos (*Figura 4*) no se fusionan entre sí y queda matriz orgánica entre ellos, denominada dentina interglobular, que no está calcificada. Se forma una estructura irregular con tejido pulpar entre las zonas calcificadas. En esta enfermedad las prolongaciones de los odontoblastos que estarían dentro de los túbulos pueden alcanzar, a través de fisuras, la zona de unión con el esmalte que es delgado. Esta alteración estructural puede desencadenar diferentes problemas clínicos.⁸

El esmalte es más delgado y poco calcificado, se abrasiona y erosiona a través de los contactos dentarios durante la masticación o el bruxismo, pudiendo las bacterias bucales invadir la pulpa y producir abscesos múltiples de origen dentario en los incisivos inferiores permanentes que tienen un espesor más delgado. En la dentición primaria se pueden producir fístulas en las zonas de incisivos y molares en pacientes con bocas sanas¹ (*Figura 5*).

En la radiografía se observan cámaras pulpares extensas, raíces cortas, lámina dura poco definida y densidad similar en esmalte y dentina. El retraso

en la erupción dentaria es frecuente,⁴ (*Figura 6*). El cemento y el hueso normales sostienen al diente en el alveolo. Si el cemento está hipo-mineralizado y el hueso también, las fibras periodontales, sobre todo en los dientes adultos, van a estar más laxas y así puede producirse la entrada de microorganismos que provocan enfermedad periodontal.⁸ La severidad de los problemas periodontales de los pacientes se relacionan directamente con haber recibido tratamiento o no durante la niñez y no haberlo interrumpido.⁹

Ya en los primeros meses de vida se pueden observar signos radiológicos de la mineralización defectuosa en las zonas de crecimiento (raquitismo) y alteraciones en la homeostasis fosfocálcica. También deformidades óseas en las extremidades inferiores.³

CLASIFICACIÓN DE LOS TIPOS DE DENTINA

Seow y col.,⁹ realizaron una agrupación de los diferentes tipos de dentina de los dientes de pacientes con XLH.

Tipo 1: dentina globular que no llega a tener la mitad de la cantidad de dentina de la pieza dentaria. Pueden no producirse problemas dentales.

Tipo 2: con aproximadamente mitad dentina interglobular y mitad dentina normal.

Tipo 3: más de la mitad de la dentina es interglobular y puede haber fisuras en ella y lo que le ocurre al diente es más severo, con formación de abscesos y fístulas.

La susceptibilidad a los abscesos dentales se produce por un defecto en la mineralización dentinaria, y también de la integridad del esmalte, y esto se ve histológicamente.⁹

Figura 5. Fístulas en dientes primarios sanos. Tomado de ²

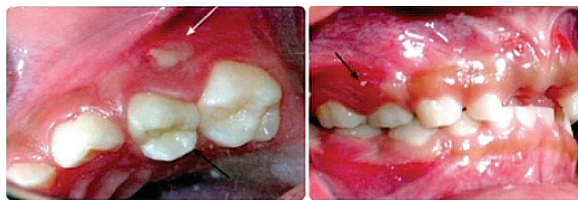
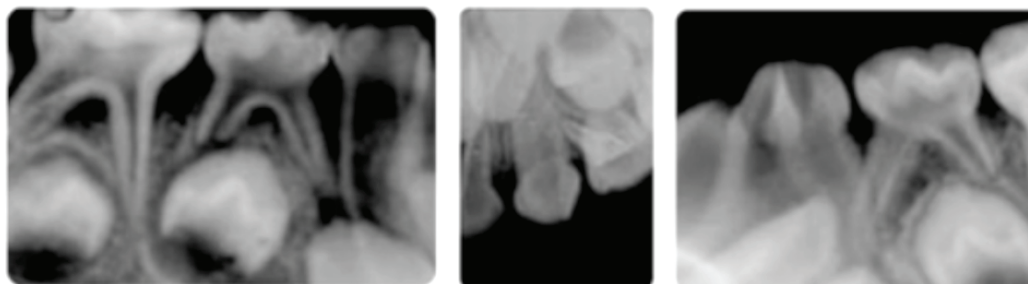


Figura 6. Cámaras pulpares amplias. Tomado de ²



DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Habría que hacer un diagnóstico diferencial con otra patología que también presenta cámaras pulpares amplias, como es la hipofosfatasa (Figura 7).

En la XLH se observan cuernos pulpares muy amplios pero el diente se mantiene en su lugar. Pueden formarse abscesos pero es posible revertirlos con el tratamiento de conducto (Figura 7).¹

En la hipofosfatasa alcalina aparecen los conductos muy amplios y como se ve en la radiografía (Figura 7 (2 y 3)), la cámara pulpar llega prácticamente al piso de la pieza dentaria. Y en la radiografía 3 se observa que las raíces son muy cortas en los dientes permanentes y también que la cámara pulpar es amplia. La radiografía 4 corresponde a un diente normal donde se puede comparar la cámara pulpar más angosta. Además, en la hipofosfatasa se exfolian los dientes primarios en forma prematura por falta de cemento en sus raíces.

TRATAMIENTO

Si se producen abscesos de origen dentario el procedimiento indicado es el tratamiento de conducto. En los dientes primarios no deben utilizarse drogas agresivas para los tejidos que rodean al diente porque al ser porosa la dentina, sobre todo en el piso, puede permitir que las drogas afecten al germen del diente permanente o entren en el sistema circulatorio del niño. Se aconseja hacer los tratamientos de conducto eliminando el tejido pulpar, lavando muy bien la cámara pulpar y los conductos, y luego restaurarlos con MTA o hidróxido de calcio. Para proteger al diente y conservar la dimensión vertical se colocan coronas de acero.

Por otro lado, hay autores que preconizan que si hubo tres abscesos habría que hacer tratamientos pulpares en todos los dientes de la boca.

Desde un punto de vista preventivo, se deben aplicar topificaciones de fluoruro en forma regular,

Figura 7



Figura 8. TC de una adolescente de 16 años con hipofosfatemia y boca sana

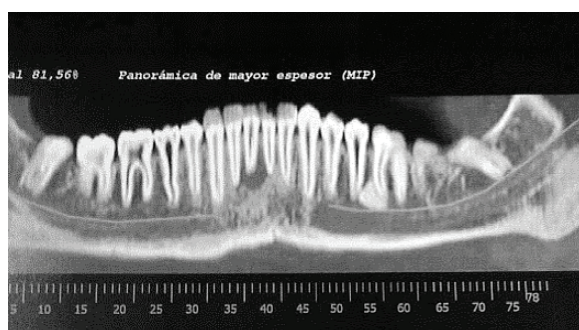


Figura 9. Radiografía panorámica de la misma adolescente



y no utilizar el gel de fluoruro de pH 3,5 porque es muy ácido para estos dientes, sino el barniz de flúor de pH 7, posibilitando la remineralización de los tejidos dentarios. Realizar controles odontológicos con una periodicidad de tres a seis meses.

En las *Figuras 8 y 9* Se observan imágenes de una adolescente con XLH que consultó por dolor y edema en la parte inferior de la cara. La boca estaba sana y sólo se observó desgaste dentario en la zona de los incisivos. Se realizó la apertura del incisivo central inferior, drenaje y obturación con hidróxido de calcio, se administró antibiótico y un mes más tarde se le obturó el conducto en forma convencional.

CONCLUSIÓN

El odontólogo tiene una participación relevante en la evaluación de la XLH.

Puede ser el primero en ver a un niño con la boca sana y presencia de fístulas no cariogénicas.

Las enfermedades genéticas y metabólicas requieren de un equipo multidisciplinario para facilitar el diagnóstico y tratamiento del paciente y mejorar así su calidad de vida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Demay MB, Sabbagh Y, Carpenter TO. Calcium and vitamin D: what is known about the effects on growing bone. *Pediatrics*, 2007, 2(192): 141-144. doi: 10.1542/peds.2006-2023F.
2. Godina Hernández G, Belmont Laguna F: Características dentales del raquitismo hipofosfatémico. Reporte de un caso. *Rev. Odont. abr./jun.*, 2013, 17(2): 103-110.
3. Goodman JR, Gelbier MJ, Bennett JH, Winter GB. Dental problems associated with hypophosphataemic vitamin D resistant rickets. *Int J Paediatr Dent*, 1998, 8(1): 19-28.
4. Hargreaves K, Goodis H. Seltzer and Bender's dental pulp. Quintessence publishing, 2002, Cap. 6.
5. Antonio N, Ten Cate's Oral Histology, Mosby, 2008, 400 pp.
6. Martín-González J, Sánchez-Domínguez B, Tarilonte-Delgado ML, et. al. Anomalías y displasias dentarias de origen genético-hereditario. *Avances en Odontoestomatología*. 2012, 28(6).
7. Seeto E, Seow WK. Scanning electron microscopic analysis of dentin in vitamin D-resistant rickets: assessment of mineralization and correlation with clinical findings. *Pediatr Dent*, 1991, 13(1): 43-48.
8. Biosse Duplan M, Coyac B, Bardet C, et. al. Phosphate and Vitamin D Prevent Periodontitis in X-Linked Hypophosphatemia. *Journal of Dental Research*, 2017, 96(4): 388-395. doi: 10.1177/0022034516677528
9. Seow WK, Latham SC. The spectrum of dental manifestations in vitamin D- resistant rickets: implications for management. *Pediatr. Dent*, 1986, 8(3): 245-250.

CAPÍTULO VIII.

ASPECTOS GENÉTICOS EN EL RAQUITISMO HIPOFOSFATÉMICO LIGADO AL X

Dra. María Lucía Castro^a

El raquitismo hipofosfatémico ligado al X (XLH) es considerado la causa más común de raquitismo hereditario, y representa la etiología más frecuente entre las enfermedades hereditarias que causan pérdida de fósforo renal. Hombres y mujeres pueden ser igualmente afectados, con un patrón de herencia dominante ligada al X causada por mutaciones en el gen PHEX.¹ Para poder entender mejor los aspectos genéticos de la enfermedad es necesario recordar las bases de la genética general para una mejor comprensión del tema.

FAMILIOGRAMA

El famioliograma, genograma, pedigrí o genealogía, es la representación gráfica mediante símbolos

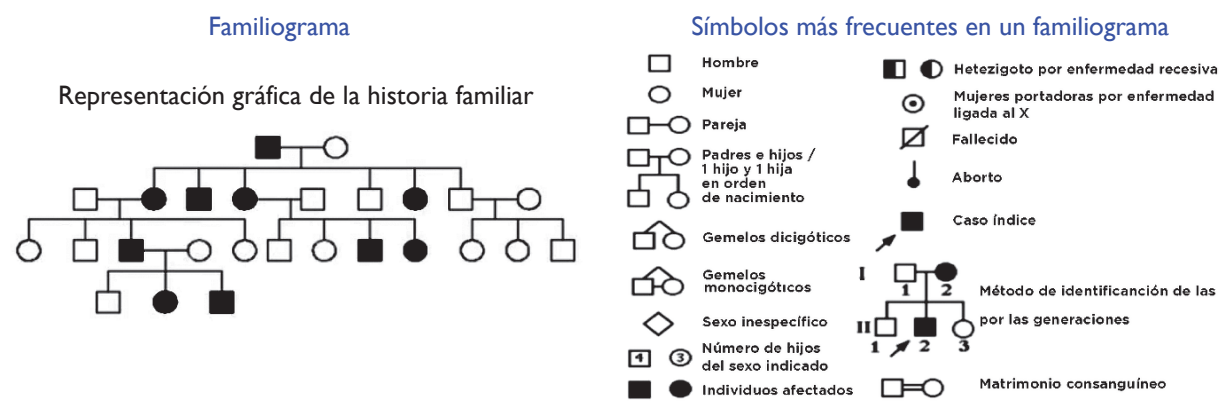
propios de un individuo relacionado por parentesco con su familia. Constituye una herramienta importante para el médico para detectar el patrón de herencia genética de las enfermedades, debiendo ser interpretado de la forma como está elaborado (Figura 1).

PATRONES HEREDITARIOS⁷

Las enfermedades genéticas son transmitidas de padres a hijos por medio de unidades hereditarias llamadas genes que se determinan por los patrones de herencia.

Estos ayudan a predecir el riesgo de recurrencia de una determinada enfermedad y pueden ser clasificados de la siguiente forma:

Figura 1



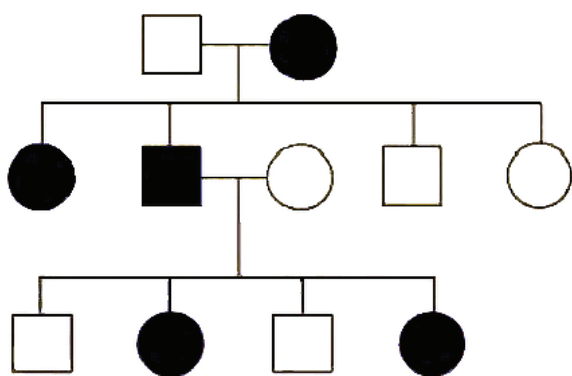
a. Especialista en Genética Médica. Especialista en Medicina del Trabajo. Escuela Latinoamericana de Medicina (ELAM- CUBA). Hospital das Clínicas/USP Ribeirão Preto. PUC - Goiás.

- Herencia monogénica
 - Autosómica: Dominante y Recesiva
 - Ligada al sexo:
 - Ligada al X: Dominante y Recesiva
 - Ligada al Y
- Herencia cromosómica
- Herencia multifactorial

CARACTERÍSTICAS DE LA HERENCIA AUTOSÓMICA DOMINANTE

- Un solo gen afectado ya puede provocar la manifestación de la enfermedad
 - Ocurre igualmente en hombres y mujeres
 - Puede ser transmitido de padre a hijo/a o de madre a hijo/a
 - Ocurre en todas las generaciones, no hay salto de generaciones
 - Solamente afectados, en general, poseen hijos afectados
 - Una pareja normal tiene 50 % de riesgo de tener hijos/as afectados/as
- (Figura 2)

Figura 2. Herencia autosómica dominante

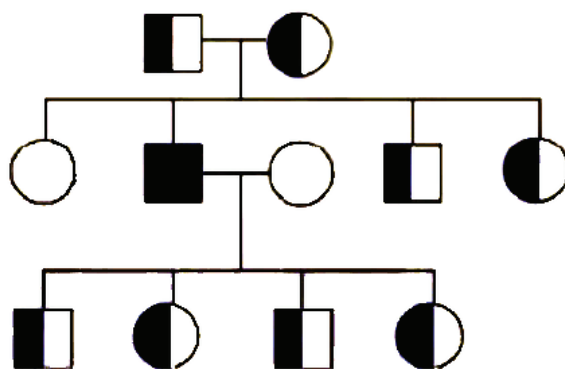


CARACTERÍSTICAS DE LA HERENCIA AUTOSÓMICA RECESIVA

- Se necesitan 2 genes alterados para que la enfermedad se manifieste
- Ocurre igualmente en hombres y mujeres

- Puede ser transmitido(a) de padre para hijo/a o de madre para hijo/a
 - Hay salto de generaciones
 - Los afectados, en general, poseen genitores normales, pero son portadores de la enfermedad
 - Una pareja normal tiene 25 % de riesgo de tener hijos(as) afectados(as)
- (Figura 3)

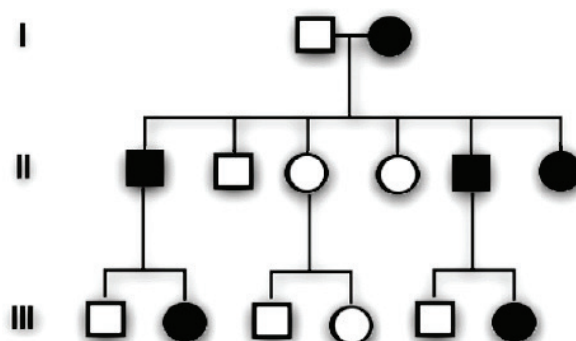
Figura 3. Herencia autosómica recesiva



HERENCIA LIGADA AL X DOMINANTE

- No se distribuye igualmente en hombres y mujeres
 - No hay transmisión de padre a hijo hombre
 - Hay más mujeres afectadas que hombres afectados
 - Todas las hijas de un hombre afectado van a tener la enfermedad
- (Figura 4)

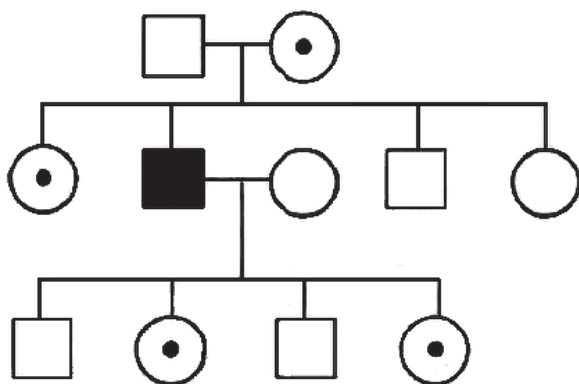
Figura 4. Herencia ligada al X dominante



HERENCIA LIGADA A LA X RECESIVA

- No se distribuye por igual en hombres y mujeres
- No hay transmisión de padre a hijo (hombre)
- Hay más hombres afectados que mujeres afectadas
- Todas las hijas de un hombre afectado serán portadoras de la enfermedad (*Figura 5*)

Figura 5. Herencia ligada a la X recesiva

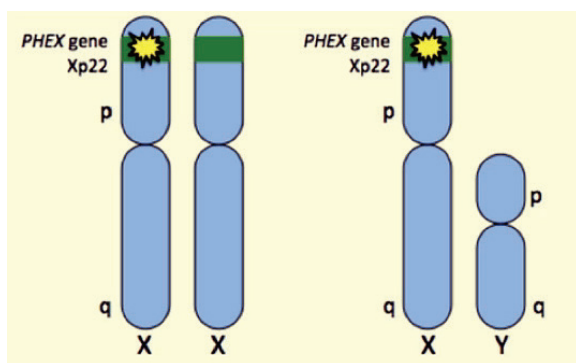


Conociendo las bases de la genética general se enfatizarán los aspectos más importantes y las bases moleculares del raquitismo hipofosfatémico ligado al X.

LOCALIZACIÓN CROMOSÓMICA DEL GEN PHEX

El gen PHEX está localizado en el brazo corto del cromosoma X que está presente tanto en hombres como en mujeres. Existen más de 300 muta-

Figura 6

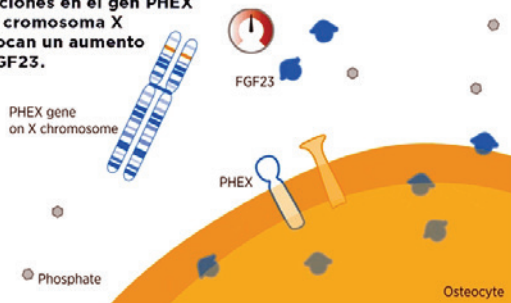


ciones del gen PHEX que ya fueron identificadas en pacientes con raquitismo ligado al X, pero no existe correlación específica conocida entre el tipo de mutación y la gravedad de la enfermedad (*Figura 6*).^{1-3,6}

Una mutación con pérdida de función en el gen PHEX lleva a un aumento en los niveles circulantes de FGF23. Actualmente, se considera que las alteraciones bioquímicas y de la mineralización ósea sean causadas también por la pérdida de función del gen (*Figura 7*).^{2,5}

Figura 7

Mutaciones en el gen PHEX en el cromosoma X provocan un aumento de FGF23.



PATRONES DE HERENCIA

La enfermedad es producida por mutaciones del gen PHEX con un patrón de herencia ligada al X dominante. Cuando hay un padre afectado todas las hijas son afectadas y ningún hijo es afectado. Cuando tenemos una mujer afectada hay un 50 % de riesgo de tener hijos que van a ser afectados, independientemente del sexo (*Figura 8*).

El genograma muestra una familia con patrón de herencia ligada al X dominante, caso clásico en este tipo de raquitismo (*Figura 9*).

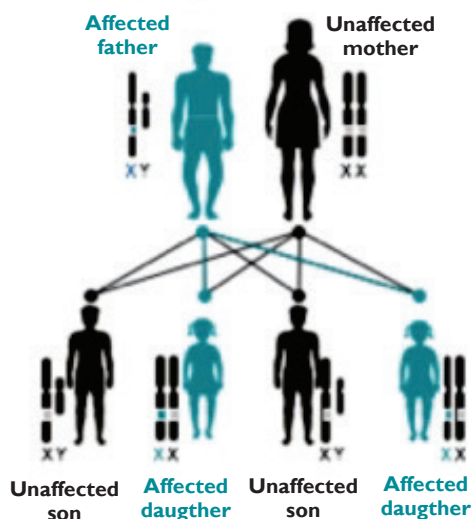
Es importante conocer y saber interpretar un genograma ya que el rastreo de familiares a través de la interpretación del gráfico permite hacer un diagnóstico precoz de otros pacientes. Sin embargo, de 20 % a 30 % de los casos de XLH ocurren por mutaciones espontáneas, por lo cual no se obtendría un cuadro familiar sugestivo.

Figura 8

Aspectos genéticos en el raquitismo hipofosfatémico ligado al X

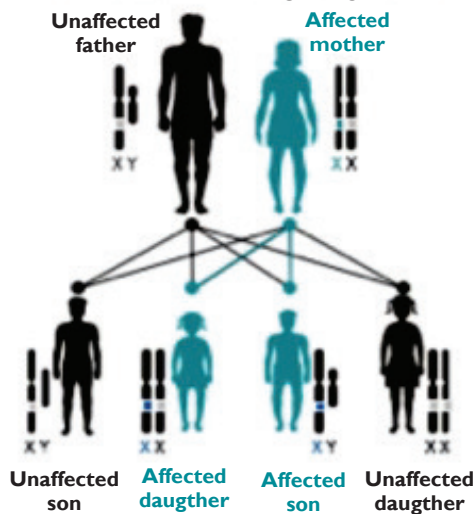
Mutaciones en el gen PHEX son heredadas con un patrón de herencia ligado al X dominante

PADRE AFECTADO



TODAS las hijas son afectadas, NINGÚN hijo es afectado

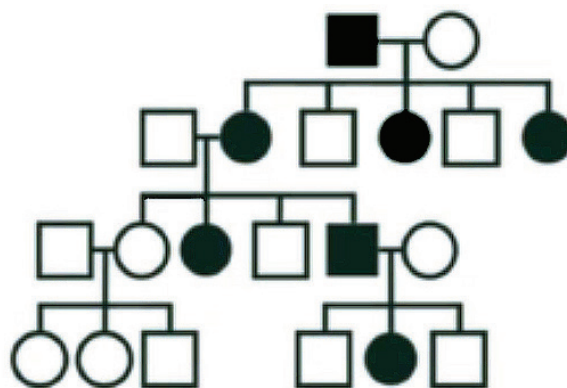
MADRE AFECTADO



50% de riesgo de hijos afectados independiente del sexo

Figuras adaptadas del US National Library of Medicine

Figura 9



ESTUDIOS GENÉTICOS PARA DIAGNÓSTICO

Los enfoques de pruebas genéticas moleculares pueden incluir pruebas de un solo gen, el uso de un panel multigénico, y pruebas genómicas más completas.

En los estudios de un solo gen, se realiza primero el análisis de secuenciamiento de PHEX y luego el análisis de delección/duplicación dirigida al gen si no se encuentra una variante patogénica. También puede ser considerado un panel multigen que incluye PHEX y otros genes de interés como diagnóstico diferencial. Los métodos utilizados en un panel pueden incluir análisis de secuenciamiento (NGS), análisis de delección/duplicación y/u otras pruebas no basadas en secuenciación.¹

Porcentajes de detección de variantes patogénicas

GEN	Método de análisis	Proporción estimada de pacientes con variantes patogénicas detectadas por el método
PHEX	Secuenciamiento (NGS)	57%-78%
	Análisis de delecciones / duplicaciones (PCR, MLPA, Microarray)	22%-43%

PENETRACIÓN Y EXPRESIÓN GENÉTICA

Las manifestaciones clínicas son variadas y la genética puede interferir. No todos los casos se manifiestan de la misma forma, la denominada expresión completa del gen se da cuando existe un paciente con todas las manifestaciones clínicas, óseas y metabólicas. Pero existen algunos casos donde apenas una hipofosfatemia puede ser una única expresión de la enfermedad (expresión incompleta del gen).^{1,6}

CONCLUSIONES

Concluyendo, cuando una familia o un paciente tienen manifestaciones clínicas radiológicas y metabólicas el estudio genético es necesario y puede confirmar la enfermedad. Además, sabiendo los patrones de herencia de esa familia podemos diagnosticar precozmente a otros familiares buscando el tratamiento adecuado, así como un correcto seguimiento y asesoramiento genético.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ruppe MD. X-Linked Hypophosphatemia. Synonyms: XLHR, X-Linked Hypophosphatemic Rickets, X-Linked Vitamin D-Resistant Rickets. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et. al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. Initial Posting: feb., 9, 2012; Last Update: abril, 13, 2017. Disponible en: <http://www.genereviews.org/>
2. PHEX gene. Phosphate regulating endopeptidase homolog X-linked. Reprinted from Genetics. Published: oct., 15, 2019 Lister Hill National Center for Biomedical Communications, U.S. National Library of Medicine National Institutes of Health Department of Health & Human Services. Disponible en: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/PHEX>
3. Holm IA, Nelson AE, Robinson BG, et. al. Mutational analysis and genotype-phenotype correlation of the PHEX gene in X-linked hypophosphatemic rickets. *J. Clin. Endocrinol Metab*, ag., 2001, 86(8): 3889-99. doi: 10.1210/jcem.86.8.7761.
4. Martin A, Quarles LD, Evidence for FGF23 involvement in a bone-kidney axis regulating bone mineralization and systemic phosphate and vitamin D homeostasis, *Adv Exp Med Biol*, 2012, 728: 65-83. doi: 10.1007/978-1-4614-0887-1_4.
5. Liu S, Guo R, Simpson LG, et. al. Regulation of Fibroblastic Growth Factor 23 Expression but Not Degradation by PHEX*. *J Biol Chem* 2003 278, 37419-37426. doi: 10.1074/jbc.M304544200.
6. Silje R, Stefan Johansson, Helge R, et. al. Hereditary hypophosphatemia in Norway: a retrospective population-based study of genotypes, phenotypes, and treatment complications, *Euro J. Endocrinol*, feb. 2015; 174(2): 125-136. doi: 10.1530/EJE-15-0515.
7. Illustrated Glossary. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et. al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5191/>

RAQUITISMO HIPOFOSFATÉMICO LIGADO AL CROMOSOMA X (XLH)

¿CUÁLES SON LOS SÍNTOMAS?

Raquitismo y Osteomalacia ^{1,2,3}

Dolor y defectos esqueléticos progresivos, disfunción muscular y anomalías dentales ^{1,2}

Limitaciones en la función física y la movilidad ^{4,5}

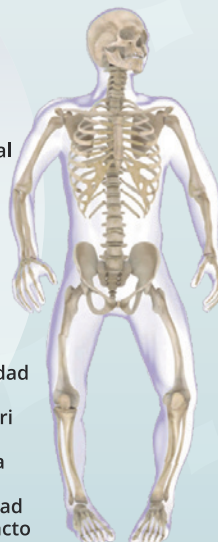
PEDIÁTRICO

Crecimiento retrasado y desproporcionado
Craneosinostosis
Raquitismo
Desarrollo motor retrasado



ADULTO

Baja estatura
Deformidad de las extremidades que soportan peso
Abscesos dentales
Exceso de caries dental
Osteomalacia
Dolor de huesos y articulaciones
Rigidez en las articulaciones
Dolor muscular y debilidad
Malformación de Chiari
Anomalías de marcha
Disminución de la calidad de vida, incluido el impacto psicosocial



Fracturas (incluso pseudofracturas o zonas sueltas)
Osteoartritis
Calcificaciones extraóseas que incluyen:
- Entesopatía
- Estenosis espinal
Pérdida de la audición
Discapacidad que afecta la capacidad para trabajar

Regístrate en www.endoweb.net y participa gratis del primer Curso Virtual XLH (cupos limitados)

Se entrega certificado con 53 horas crédito

Con el aval científico del

IDIM
SOMOS
EDUCACIÓN
CIENTÍFICA

Este curso fue posible gracias a una beca educativa irrestricta del laboratorio Ultragenyx. Los contenidos científicos se desarrollaron de manera totalmente independiente.

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(7):1381-1388.

2. Ruppe MD. X-Linked Hypophosphatemia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. eds. GeneReviews (Internet). Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017.

3. A.S. NA Launch Readiness Bursumab Clinical Data Review. Internal Meeting; 2017.

4. Linglart A, Dvorak-Ewell M, Marshall A, Martin JS, Skrinar A. Impaired mobility and pain significantly impact the quality of life of children with X-linked hypophosphatemia. Int Conf Child Bone Heal. 2015;198.

5. Skrinar A, Marshall A, San Martin J, Dvorak-Ewell M. X-linked hypophosphatemia (XLH) impairs skeletal health outcomes and physical function in affected adults. Poster presented at: Endocrine Society's 97th Annual Meeting and Expo; March 5-8, 2015; San Diego, CA.

www.endoweb.net



¿Sabías que el XLH es la principal causa hereditaria de raquitismo?

Aprender el manejo temprano ayuda a mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Regístrate hoy en www.endoweb.net y participa gratis del primer **Curso Virtual XLH** (cupos limitados)

Se entrega certificado con 53 horas créditos



Este curso fue posible gracias a una beca educativa irrestricta del laboratorio Ultragenyx. Los contenidos científicos se desarrollaron de manera totalmente independiente.

Con el aval científico del

IDIM
SOMOS
EDUCACIÓN
CIENTÍFICA