



Carta al Director

Hipofosfatemia ligada al cromosoma X: resultado a largo plazo con diferentes modalidades de tratamiento

X-linked hypophosphatemia: Long-term outcomes of different treatment strategies

Sr. Director,

La hipofosfatemia ligada al cromosoma X (HLX) tiene una incidencia de 1/20.000 recién nacidos¹. Está causada por mutaciones con pérdida de función del gen *PHEX*, que provocan un exceso del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23) circulante, con pérdida renal de fosfato y menor síntesis de 1,25-dihidroxitamina D². La hipofosfatemia crónica conduce a raquitismo y osteomalacia, retraso en el crecimiento, malformaciones de las extremidades inferiores, dolor y disminución de la función física, de la movilidad y de la calidad de vida^{1,3}. La terapia de reemplazo convencional (sales de fosfato y 1,25-dihidroxitamina D)⁴ no normaliza la fosfatemia y puede inducir hipercalcemia, nefrocalcinosis e hiperparatiroidismo. Además, es difícil de implementar, en especial en niños, dados los efectos secundarios gastrointestinales y la necesidad de dosis frecuentes³⁻⁵. Burosumab (un anticuerpo monoclonal recombinante humano contra FGF23) mejora la reabsorción tubular renal del fosfato (RTP) con aumento de los niveles de fósforo y 1,25-dihidroxitamina D⁶.

Se realizó un estudio observacional, longitudinal y retrospectivo en un hospital de referencia de Bahía Blanca, Argentina, cuyo objetivo fue informar el resultado a largo plazo de los pacientes con raquitismo HLX confirmado genéticamente desde 1997 hasta 2022. Se registraron datos demográficos y clínicos al diagnóstico, estudios por imágenes y resultados de laboratorio iniciales y subsiguientes. Se realizaron controles cada 3 a 6 meses y un examen odontológico anual. Se recolectó una muestra de mucosa yugal de un miembro de cada familia para un panel de secuenciación de nueva generación de 13 genes con diferentes patrones de herencia. También se obtuvieron datos relacionados con los tratamientos.

Se incluyeron ocho pacientes (cuatro varones) con una mediana de edad al diagnóstico de 1,9 años (rango: 0,75-2,75), seguidos durante una mediana de 7,16 años (rango: 2-24).

Seis pacientes eran miembros de dos familias; los otros dos pacientes tenían variantes *de novo* que no habían sido descritas previamente (tabla 1). Las manifestaciones clínicas y los datos del laboratorio al diagnóstico se muestran en la tabla 2. La mitad tenían retraso del crecimiento; se observó estatura baja desproporcionada, malformaciones de las extremidades inferiores y marcha anormal en la mayoría de los pacientes. Todos presentaban limitaciones para realizar actividades diarias (saltar, correr, caminar), anomalías radiológicas severas (metáfisis en copa, epífisis ensanchadas e irregulares de los huesos largos), niveles bajos de fósforo, valores normales de calcio y parathormona, y niveles altos de fosfatasa alcalina. Cuatro pacientes tenían RTP <85% y todos los participantes se caracterizaban por reabsorción tubular máxima de fosfato por tasa de filtración glomerular (TmP/TFG) <3,8 mg/dl. Los niveles de FGF23 eran variables (tabla 2).

Luego del diagnóstico, todos los pacientes recibieron terapia de reemplazo continua con 5 dosis diarias de sales de fosfato (promedio: 40 mg/kg/día) y 0,25 µg/día de 1,25-dihidroxitamina D. La adherencia fue difícil debido a intolerancia gastrointestinal; se observó mejoría de las lesiones radiológicas de raquitismo en el primer año de tratamiento, sin normalización de los niveles de fósforo. A largo plazo, todos los pacientes presentaron signos radiológicos persistentes de raquitismo y malformaciones óseas residuales. Cuatro pacientes mantuvieron la estatura baja. Ningún paciente desarrolló hipercalcemia, nefrocalcinosis, hiperparatiroidismo ni abscesos dentales.

Debido al raquitismo persistente, el dolor osteomuscular, la limitación de las actividades diarias y las fracturas, dos niños y dos adultos fueron rotados a burosumab subcutáneo tras recibir terapia de reemplazo durante una media de 6 y 18 años, respectivamente. Los niños recibieron 0,8 mg/kg cada dos semanas; los adultos, 1 mg/kg cada cuatro semanas, con suspensión de la terapia convencional dos semanas antes. Tras iniciar burosumab, todos los pacientes refirieron mejo-

Tabla 1 – Mutación del gen PHEX

ID del caso	Gen	Posición	Variación	Resultado	Copias
1 ^a	PHEX	ChrX:22.099.105	C > T	p.Gln345*: sustitución de glutamina por codón de terminación prematura	Hemicigosis (1 copia)
2 ^a					
3 ^a					
4 ^b	PHEX	ChrX:22.247.942	C > T	p.Arg747*: sustitución de arginina por codón de terminación prematura	Heterocigosis (1 copia)
5 ^b					
6 ^b	PHEX	ChrX: 22.056.589- 22.056.590	AG > A	p.Ser411Ilefs*5: sustitución de serina por isoleucina y cambio del marco de lectura con un consecuente codón de terminación prematura	Heterocigosis (1 copia)
7 ^c					
8 ^c	PHEX	ChrX: 22.077.581- 22.077.585	CAGAG > C	p.Arg183Serfs*37: sustitución de arginina por serina y cambio del marco de lectura con un consecuente codón de terminación prematura. Mosaicismo somático que afecta el 55% de las células somáticas	Hemicigosis (1 copia)

^a Primera familia: el paciente inicial (caso 1) fue confirmado genéticamente. Tenía cuatro hermanos, uno de ellos (caso 2) y una hija (caso 3) con el mismo diagnóstico.

^b Segunda familia: la madre tenía un diagnóstico de raquitismo que fue confirmado como HLX por estudio genético cuando se sospechó la enfermedad en su hija (caso inicial 4) y más tarde en los otros hijos (casos 5 y 6).

^c Los casos 7 y 8 tenían mutaciones *de novo*.

Tabla 2 – Hallazgos clínicos y bioquímicos en el diagnóstico

Caso	Edad (años)	Sexo	Signos y síntomas	Estatura		Fósforo sérico	FAL	TmP/TFG	FGF23
				Percentil	Puntaje Z				
1	2	Varón	Arqueamiento de las extremidades inferiores, marcha anormal, dolor	p 1,55	−2,16	3,7	1.712	1,8	7,78
2	1,5	Mujer	Marcha anormal, ensanchamiento de las muñecas	p 22,5	0,75	2,3	2.346	1,86	231
3	1	Mujer	Arqueamiento de las extremidades inferiores	p 50	0	3,6	1.760	3,19	3.106
4	2,75	Mujer	Retraso en el crecimiento	p 2,31	−2	3,4	1.295	2,9	46
5	2,41	Varón	Ensanchamiento de las muñecas	p 1,86	−2,08	2,6	422	2	66
6	0,75	Varón	Retraso en el crecimiento, escafocefalia	p 0,14	−3	3,5	907	3,15	606
7	1,83	Mujer	Arqueamiento de las extremidades inferiores, marcha anormal, dolor	p 27	−0,61	2,8	566	2,5	Sin datos
8	2	Varón	Arqueamiento de las extremidades inferiores	p 15,6	−1	2,7	1.897	2,23	11.358

FAL: fosfatasa alcalina; FGF23: factor de crecimiento fibroblástico 23; TmP/TFG: reabsorción tubular máxima de fosfato por tasa de filtración glomerular.

Valores de referencia (1-3 años de edad): fósforo = 3,9-6 mg/dl; FAL = 116-294 UI/l; TmP/TFG = 3,8-5 mg/dl; FGF23 = 0-134 pg/ml.

Los casos 1 a 3 tenían la misma mutación.

Los casos 4 a 6 tenían la misma mutación.

Los casos 7 y 8 tenían mutaciones *de novo*.

ría significativa en las actividades físicas, con menos fatiga y sin dolor. Se observó aumento de estatura en dos pacientes que iniciaron burosumab durante la infancia, alcanzando un puntaje Z de -0.2 . Se verificó normalización del fósforo y del TmP/TFG. Los signos radiológicos de raquitismo desaparecieron en todos estos pacientes. No se observaron reacciones adversas graves.

En los pacientes con HLX, los suplementos de fosfato pueden estimular los niveles de FGF23 y la eliminación renal de fosfato, con un círculo vicioso que limita su eficacia³. La terapia convencional no es exitosa en numerosos casos, y hasta dos tercios de los niños requieren cirugías de las extremidades inferiores⁷. Burosumab ha demostrado ser seguro y eficaz, con mejoría de la TmP/TFG, la fosfatemia, el crecimiento lineal y la capacidad funcional, así como disminución del dolor y de la severidad del raquitismo^{6,8,9}. Cuatro de nuestros pacientes fueron rotados a burosumab, con mejoría clínica y bioquímica y resolución completa de los signos radiológicos de raquitismo. Estos resultados fueron más notables en niños.

Concluimos que, en nuestro estudio a largo plazo y con seguimiento continuo, el hallazgo principal es la notable mejoría de las manifestaciones bioquímicas, radiológicas y especialmente clínicas en los pacientes que rotaron de tratamiento convencional a burosumab.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dahir K, Roberts MS, Krolczyk S, Simmons JH. X-linked hypophosphatemia: A new era in management. *J Endocr Soc*. 2020;4:bvaa151.
2. Liu S, Zhou J, Tang W, Jiang X, Rowe DW, Quarles LD. Pathogenic role of Fgf23 in Hyp mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;291:E38–49.
3. Haffner D, Emma F, Eastwood DM, Duplan MB, Bacchetta J, Schnabel D, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15:435–55.
4. Linglart A, Biosse-Duplan M, Briot K, Chaussain C, Esterle L, Guillaume-Czitrom S, et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocr Connect*. 2014;3:R13–30.
5. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KL. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res*. 2011;26:1381–8.
6. Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA, Boot AM, Högl W, Linglart A, et al. Burosumab therapy in children with X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med*. 2018;378:1987–98.
7. Gizard A, Rothenbuhler A, Pejcin Z, Finidori G, Glorion C, de Billy B, et al. Outcomes of orthopedic surgery in a cohort of 49 patients with X-linked hypophosphatemic rickets (XLHR). *Endocr Connect*. 2017;6:566–73.
8. Whyte MP, Carpenter TO, Gottesman GS, Mao M, Skrinar A, San Martin J, et al. Efficacy and safety of burosumab in children aged 1–4 years with X-linked hypophosphataemia: A multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:189–99.
9. Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP, Munns CF, Ward LM, Nilsson O, et al. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: A randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393:2416–27.

Laura Alconcher*, Lucas Lucarelli y Sabrina Bronfen

Unidad Pediátrica de Nefrología, Hospital Interzonal General Dr. José Penna, Bahía Blanca, Buenos Aires, Argentina

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: laura.alconcher.la@gmail.com (L. Alconcher).

0211-6995/© 2023 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Nefrología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>). <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2023.05.001>