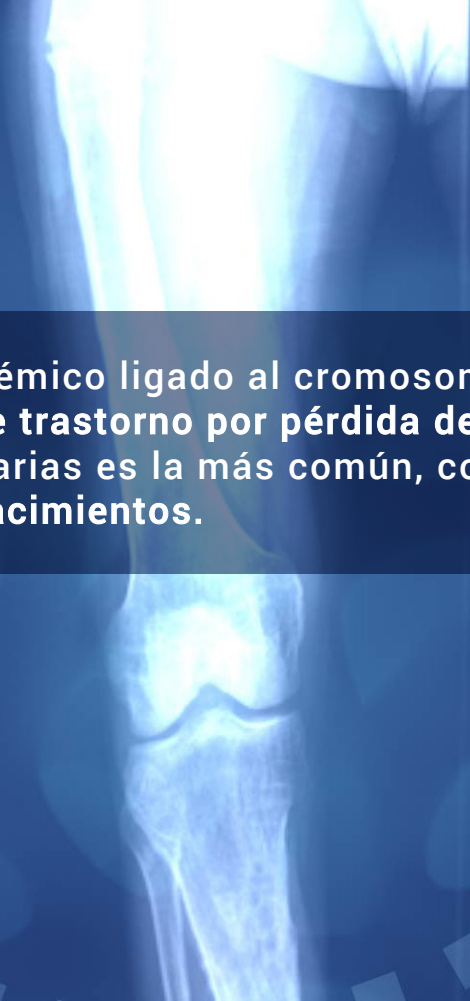


# Hipofosfatemia ligada al cromosoma X (XLH) en adultos

Información clave y algoritmo de diagnóstico



El raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X (XLH) es una forma hereditaria rara de trastorno por pérdida de fosfato renal, pero entre las formas hereditarias es la más común, con una prevalencia estimada de 1/20.000 nacimientos.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico, cuando lo hay, se basa en una historia clínica coherente, una exploración física, pruebas radiológicas de raquitismo, exámenes bioquímicos y, de existir, una historia familiar que sugiera la aparición multigeneracional o esporádica de XLH. El diagnóstico diferencial incluye el raquitismo nutricional, la displasia metafisaria y otras formas de trastornos renales por pérdida de fosfato.

### Manifestaciones clínicas

#### Craneal

- Protuberancia frontal
- Craniosinostosis que puede estar asociada a la malformación de Chiari
- Pérdida de audición

#### Dental

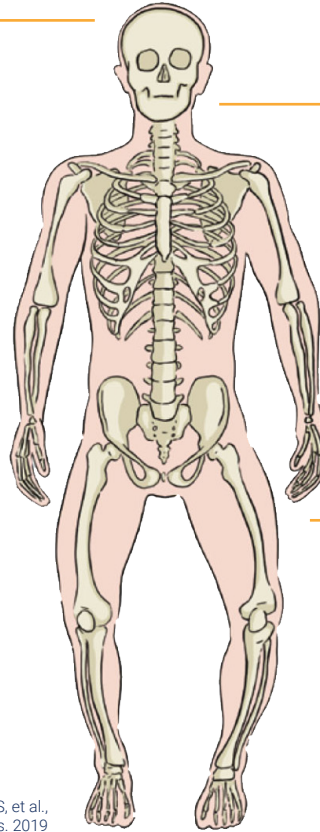
- Abscesos dentales
- Defectos del esmalte
- Cámaras pulpares agrandadas
- Taurodontismo

#### Esqueleto y articulaciones

- Baja estatura
- Deformidades de las extremidades inferiores
- Osteomalacia (incluyendo pseudofracturas, osteoartritis de inicio temprano, entesopatía que conduce a restricción articular)
- Marcha de pato
- Dolor óseo y articular
- Dolor y debilidad muscular
- Estenosis de la columna

#### Otras

- Fatiga
- Restricción en la movilidad
- Cuestiones de salud mental
- Disminución de la calidad de vida



Beck-Nielsen SS, et al.,  
Orphanet J Rare Dis. 2019

### Análisis de laboratorio

Valores séricos	Valores en orina
Bajo nivel de fosfato*. Fosfatasa alcalina ósea elevada Calcio normal** PTH normal** 25(OH) vitamina D normal 1,25(OH)2D3 baja o inadecuadamente normal FGF23 intacto elevado*.	Fosfato elevado o inadecuadamente normal*** TmP/GFR reducido****

TmP/GFR: reabsorción tubular máxima de fosfato ajustada a la tasa de filtración glomerular

\*Se requiere ayuno antes de la toma de muestras para obtener un resultado preciso

\*\*El hiperparatiroidismo secundario es frecuente en los pacientes con XLH, lo que puede influir en la concentración sérica de PTH y calcio.

\*\*\* Segunda orina de la mañana u orina recogida durante 24 horas

\*\*\*\* La TmP/GFR se calcula a partir de muestras de plasma emparejadas en ayunas y de muestras de orina de la segunda micción de la mañana obtenidas 2 horas después de la primera micción de fosfato y creatinina

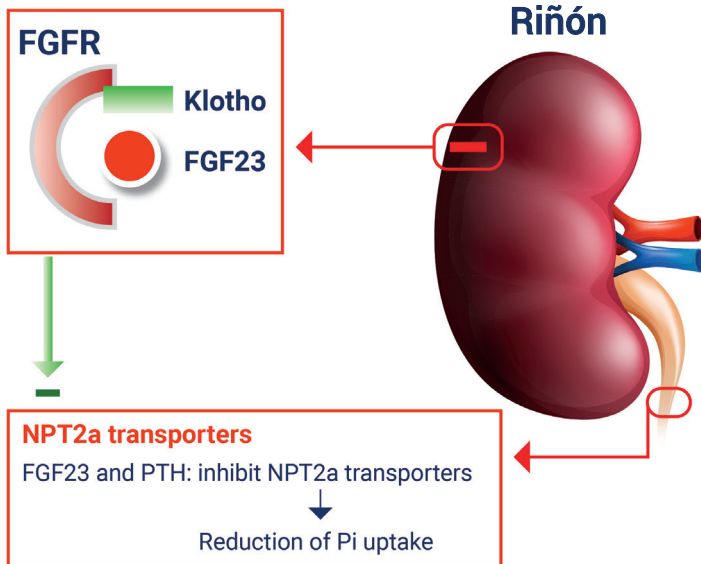
### Evaluación radiológica

- ▶ Pseudofracturas
- ▶ Entesopatía/mineralización de los tendones y ligamentos alrededor del tendón de Aquiles, las rodillas, las caderas y la columna vertebral
- ▶ Osteoartritis de inicio temprano

## GENÉTICA

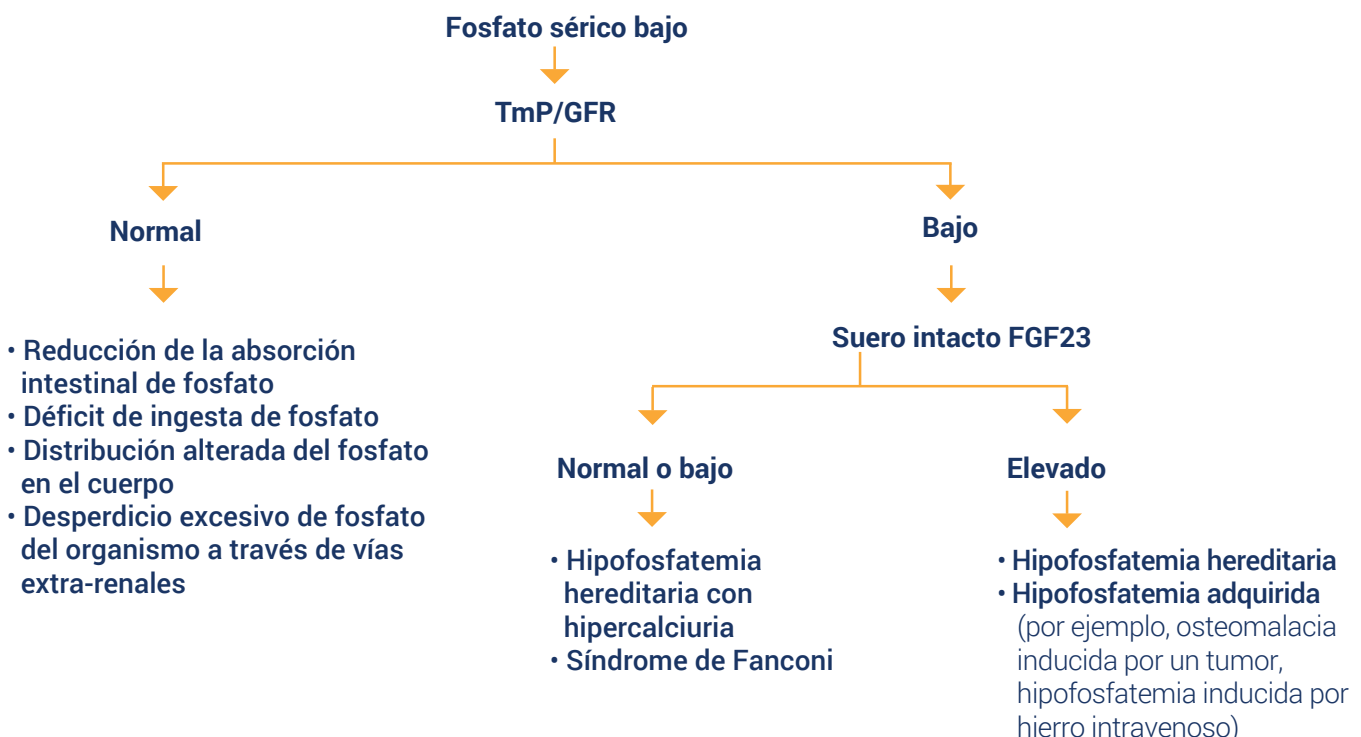
La XLH es causada por una variedad de mutaciones inactivadoras en el gen PHEX (endopeptidasa reguladora de fosfato homóloga ligada al cromosoma X). Este gen está localizado en el cromosoma Xp22.1, y se expresa en osteocitos y odontoblastos. El gen PHEX codifica una proteína endopeptidasa transmembrana perteneciente a la familia de las endopeptidasas dependientes de zinc de membrana integral tipo II. El splicing alternativo da lugar a múltiples variantes del transcrito. Se han descrito más de 300 tipos de mutaciones. Otros factores genéticos y ambientales pueden influir en las manifestaciones clínicas de esta enfermedad. Los casos esporádicos se dan en aproximadamente un tercio de los individuos con XLH.

## FISIOPATOLOGÍA



El factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23), una hormona secretada principalmente por osteocitos y osteoblastos, regula el metabolismo del fosfato junto con la hormona paratiroidea (PTH) y la 1,25(OH)2D3. Las mutaciones del gen PHEX, que se expresa en gran medida en estas células óseas y en los dientes, conducen a una mayor liberación de FGF23 en el suero y a un aumento del nivel de la vía de señalización mediada por el FGF23. Esto se relaciona con el deterioro de la reabsorción renal de fosfato al reducir la expresión de los cotransportadores renales de Na-Pi (NPT2a, NPT2c). Además, el FGF23 disminuye la síntesis de 1,25(OH)2D3 en los túbulos proximales renales mediante la regulación a la baja del CYP27B1 (que codifica la enzima 1 $\alpha$ -hidroxilasa), lo que conduce a una menor conversión de 25(OH) vitamina D en 1,25(OH)2D3. El FGF23 también regula al alza la CYP24A1 (que codifica la enzima 24-hidroxilasa), que convierte la 25(OH) vitamina D y la 1,25(OH)2D3 en metabolitos inactivos. En consecuencia, la disminución de la 1,25(OH)2D3 da lugar a una menor absorción de fosfatos en los intestinos.

## ALGORITMO PARA LA EVALUACIÓN DE UN PACIENTE CON NIVELES BAJOS DE FOSFATO SÉRICO



# MANEJO DE EL XLH

## ► Educación al paciente

- ¿Qué es el XLH?
- ¿Cuáles son los signos y síntomas típicos?
- ¿Cuáles son los siguientes pasos para el diagnóstico y el inicio del tratamiento?
- ¿Cómo abordar las complicaciones y vivir con XLH?
- ¿Cómo recibir apoyo para los pacientes y sus familias?

## ► MANEJO NO FARMACOLÓGICO

- **Estilo de vida**
  - Actividad física
  - Prevención y tratamiento de la obesidad
  - Control de factores de riesgo (tabaquismo, alcohol) y consumo de calcio
- **Fisioterapia para tratar las complicaciones musculoesqueléticas**
- **Salud dental**
- **Manejo de las disfunciones auditivas**

## ► Intervención farmacológica

- **Control del dolor óseo y articular tras identificar la causa del dolor**
- **Tratamiento convencional**

### **Suplementos orales de fosfato y análogos activos de la vitamina D**

Estos medicamentos deben prescribirse de forma adecuada y controlarse con un seguimiento regular y exámenes de sangre y orina, incluyendo la PTH sérica y el calcio urinario.

En los adultos, estos tratamientos se prescriben generalmente en los siguientes casos

- Presencia de síntomas clínicos, especialmente osteomalacia con pseudofracturas recurrentes
- Próxima cirugía ortopédica
- Evidencia bioquímica de osteomalacia con ALP elevada

Estos medicamentos deben suspenderse una semana antes del inicio de un anticuerpo monoclonal para el FGF23 (burosumab).

- **Anticuerpo monoclonal humano para el FGF23 (burosumab)**

El burosumab (CRYSVITA®) es un anticuerpo monoclonal humano recombinante IgG1 contra el FGF23.

Se recomienda iniciar el uso de burosumab en adultos con XLH en los siguientes casos

- Dolor óseo y/o articular persistente debido al XLH y/o a la osteomalacia que limita las actividades diarias
- Respuesta insuficiente o refractaria a la terapia convencional
- Complicaciones relacionadas con la terapia convencional

La dosis inicial recomendada de burosumab en adultos es de 1,0 mg/kg de peso corporal (dosis máxima de 90 mg) cada 4 semanas. El nivel de fósforo sérico en ayunas debe controlarse 2 semanas después de la dosis durante los 3 primeros meses de tratamiento.

## ► Intervención quirúrgica

- **Cirugía ortopédica**

especialmente para:

- Marcado arqueado de la pierna con consecuencias funcionales inmediatas
- Complicaciones articulares

- **Descompresión posterior neuroquirúrgica**

- Compresión de la médula espinal por estenosis espinal

### **Referencias:**

- 1) Trombetti A, et al. Interdisciplinary management of FGF23-related phosphate wasting syndromes: a Consensus Statement on the evaluation, diagnosis and care of patients with X-linked hypophosphataemia. Nat Rev Endocrinol. 2022
- 2) Beck-Nielsen SS, et al. FGF23 and its role in X-linked hypophosphatemia-related morbidity. Orphanet J Rare Dis. 2019
- 3) Haffner D, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. Nat Rev Nephrol. 2019
- 4) Kinoshita Y, et al. X-Linked Hypophosphatemia and FGF23-Related Hypophosphatemic Diseases: Prospect for New Treatment. Endocr Rev. 2018
- 5) Marcucci G, et al. Phosphate wasting disorders in adults. Osteoporos Int. 2018
- 6) Masi L, et al. Taxonomy of rare genetic metabolic bone disorders. Osteoporos Int. 2015