

## CARTAS CIENTÍFICAS

### Raquitismo hipofosfatémico ligado a X por mutaciones en *PHEX*: variabilidad clínica y evolutiva



#### x-linked hypophosphatemic rickets due to mutations in *PHEX*: Clinical and evolutionary variability

Sra. Editora:

Bajo el término de raquitismo hipofosfatémico (RH) se engloban un conjunto de síndromes genéticos caracterizados por: afectación de la mineralización esquelética, hiperfosfaturia e hipofosfatemia, en ausencia de deficiencia de vitamina D<sup>1,2</sup>. Este cuadro clínico es causado por un incremento de los niveles del factor de crecimiento fibroblástico (FGF)-23 quien, actuando sobre su co-receptor alfa-Klotho, impide una reabsorción adecuada del fosfato en el túbulo renal proximal e interfiere en la hidroxilación renal de la vitamina D<sup>1-3</sup>. Por este motivo, el tratamiento actual del RH consiste en la suplementación de fosfato y de formas bioactivas de vitamina D<sup>4</sup>.

Los genes implicados y el modelo de herencia de estos síndrome pueden ser diversos, siendo el mejor caracterizado el RH dominante ligado al cromosoma X, resultante de mutaciones inactivantes en el gen *phosphate regulating endopeptidase analog, X-linked (PHEX)*, que codifica para una metaloproteasa de membrana moduladora de la expresión y degradación del FGF-23<sup>5</sup>. Aún así, incluso dentro de este subgrupo, existe una notable variabilidad clínica y evolutiva, con respuesta heterogénea al tratamiento, como ilustramos con los siguientes casos:

#### Caso 1

Niña de 21 meses nacida a término, con antropometría adecuada, de padres sanos, no consanguíneos, sin antecedentes familiares de afección esquelética.

En la exploración presenta *genu varum* simétrico (fig. 1A), que determina una marcha «anadeante», confirmando radiológicamente por la presencia de: tibias varas, desflecamiento de la línea metafisaria distal de ambos fémures y tibias e imágenes «en copa» evidentes en ambos peronés (fig. 1B), así como en cúbito y radio (con leve ensanchamiento de la extremidad distal de antebrazos).

El perfil bioquímico sérico (en ausencia de deficiencia proteica) determinó la existencia de niveles normales de magnesio y calcio, tanto total, como iónico, junto con una hipofosfatemia grave (2,3 mg/dl; 4,5-6,7) y una elevación de la actividad de la fosfatasa alcalina (528 U/l; 122-290). El cálculo de la tasa de reabsorción tubular de fosfatos (RTP) en orina de una micción no resultó aclaratorio (83,2%), pero sí el realizado tras recogida de orina de 24 h, que estaba claramente disminuido (67,1%).

Se observaron niveles normales de 25(OH)-vitamina D (27,1 ng/dl) y elevados de 1,25 di (OH)-vitamina D (123 pg/dl; 16-56) y PTH intacta (106 pg/ml; 11-67). Ante la sospecha de un raquitismo hipofosfatémico, se determinaron los niveles séricos de FGF-23, que se encontraban por encima del límite de detección del ensayo (> 426 U/ml).

El diagnóstico etiológico se estableció tras el hallazgo, mediante secuenciación, de la mutación *de novo* c.2445 G>A (Trp627X), en heterocigosis, en el exón 22 de *PHEX* (previamente no descrita).

#### Caso 2

Niña de 25 meses nacida a término, con antropometría adecuada, de padres sanos, no consanguíneos, sin antecedentes familiares de afección esquelética.

Presenta un grave *genu varum* asimétrico (predominio derecho) (fig. 2A), con marcha «anadeante» y con signos radiológicos similares a los descritos en el caso 1 (fig. 2B), y con mayor ensanchamiento de las extremidades distales de antebrazos.

Asimismo presentaba normocalcemia y normomagnese-mia, con hipofosfatemia (2,9 mg/dl; 4,5-6,7), hiperfosfatemia (446 U/l; 122-290) y RTP normal en orina de una micción (93,9%), y claramente disminuida en orina de 24 h (67,5%).



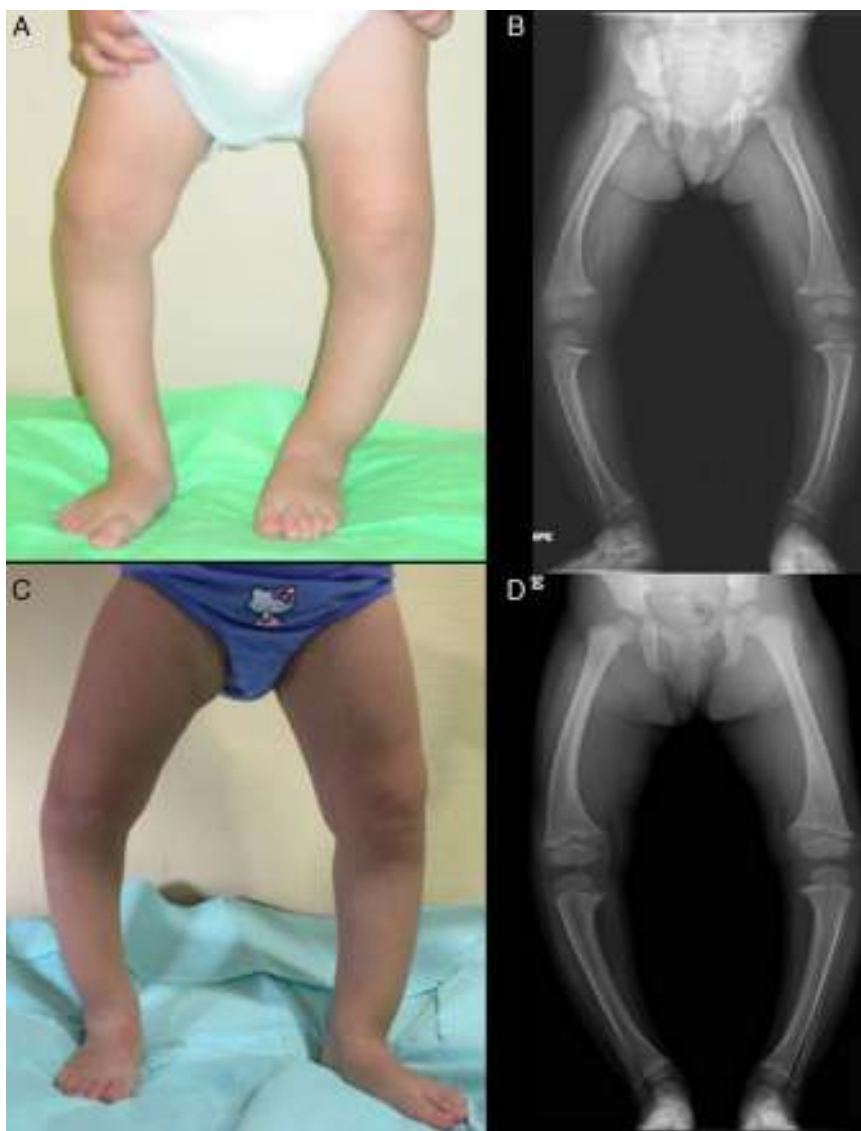
**Figura 1** Características físicas y radiológicas de los miembros inferiores del caso 1 al diagnóstico (A y B), y tras 2 años de tratamiento (C y D).

También comparte con el caso 1 los niveles elevados de PTH intacta (116 pg/ml; 11-67) y normales de 25(OH)-vitamina D (37,2 ng/dl), si bien sus niveles de 1,25 di (OH)-vitamina D eran, asimismo, normales (55 pg/dl; 16-56). La presencia de niveles séricos elevados de FGF-23, [253 U/ml; VN<146) y el hallazgo de la mutación c.2301 G>A (Gly 579 Arg), en heterocigosis, en el exón 17 de *PHEX*, confirmaron el diagnóstico.

En ambos casos se pautó tratamiento con suplementos de fosfato oral y de formas bioactivas de vitamina D. Tras 2 años de tratamiento, en el caso 1 se observó una paulatina normalización de la fosforemia (3,6 mg/dl) y de los niveles de PTH y 1,25 di (OH)-vitamina D, acompañados de una evidente mejoría clínica y radiológica (figs. 1C y 1D), si bien comenzó a desarrollar signos ecográficos sugerentes de nefrocalcinosis. En el caso 2, por el contrario, y pese a referir un adecuado cumplimiento terapéutico, se produjo

un empeoramiento de la hipofosforemia (con valores repetidamente inferiores a 2,5 mg/dl; mínimo: 2,3) y actividad sérica de fosfatasa alcalina persistentemente elevada (superior a 400 U/l) pese al incremento paulatino de dosis de fosfato sódico hasta un máximo de 960 mg de fósforo/día (81 mg/kg). Asimismo, la evolución clínica y radiológica (figs. 2C y 2D) fueron insatisfactorias, requiriendo hemiepifisiodesis lateral externa en las metafisis tibiales y femorales de ambas rodillas.

Esta respuesta dispar al tratamiento y la posibilidad de desarrollo de nefrocalcinosis hace atractiva la novedosa estrategia terapéutica, basada en el empleo de anticuerpos monoclonales frente al FGF-23, con resultados prometedores<sup>4</sup> en pacientes adultos y ensayos activos (fase II y III) en pacientes pediátricos, tal y como se desarrolla en el artículo editorial que acompaña a esta carta científica<sup>6</sup>.



**Figura 2** Características físicas y radiológicas de los miembros inferiores del caso 2 al diagnóstico (A y B), y tras 2 años de tratamiento (C y D).

**Bibliografía**

1. White KE, Hum JM, Econs MJ. Hypophosphatemic rickets: Revealing novel control points for phosphate homeostasis. *Curr Osteoporos Rep.* 2014;12:252–62.
2. Goldsweig BK, Carpenter TO. Hypophosphatemic rickets: Lessons from disrupted FGF23 control of phosphorus homeostasis. *Curr Osteoporos Rep.* 2015;13:88–97.
3. Lederer E. Regulation of serum phosphate. *J Physiol.* 2014;594:3985–95.
4. Lee JY, Imel EA. The changing face of hypophosphatemic disorders in the FGF-23 era. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2013;10 Suppl 2:S367–79.
5. Quarles LD. FGF23, PHEX, and MEPE regulation of phosphate homeostasis and skeletal mineralization. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003;285:E1–9.
6. Argente J, Martos Moreno GA. Displasias esqueléticas: nuevos tratamientos médicos. *An Pediatr (Barc).* 2016;85: 1–3.

Gabriel Á. Martos Moreno<sup>a,b,c</sup>, Cristina Aparicio<sup>d</sup>, Carmen de Lucas<sup>b,d</sup>, Helena Gil Peña<sup>e</sup> y Jesús Argente<sup>a,b,c,\*</sup>

<sup>a</sup> *Servicio de Endocrinología, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España*

<sup>b</sup> *Departamento de Pediatría, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España*

<sup>c</sup> *CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España*

<sup>d</sup> *Sección de Nefrología, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España*

<sup>e</sup> *Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Central de Asturias, Estudio colaborativo RenalTube, Oviedo, Asturias, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jesus.argente@uam.es](mailto:jesus.argente@uam.es) (J. Argente).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.04.012>