

# Cinacalcet como tratamiento complementario en raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X

Sara Chocron<sup>1</sup>, L. Enrique Lara<sup>1</sup>, Álvaro Madrid<sup>2</sup>, Marina Muñoz<sup>1</sup>, Ramón Vilalta<sup>1</sup>, Gema Ariceta<sup>1</sup>.

1. Servicio de Nefrología Pediátrica Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron.

2. Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Deu.

## RESUMEN

El raquitismo hipofosfatémico familiar ligado al cromosoma X (RHX) está causado por la inactivación del gen *PHEX*, que deriva en un aumento de *FGF23*, induciendo fosfatúria e inhibiendo la activación de la vitamina D. En el niño conduce a raquitismo y osteomalacia. El tratamiento clásico con fósforo oral y calcitriol es efectivo para la curación, pero tiene efectos secundarios como nefrocalcinosis e hiperparatiroidismo secundario, siendo también potente inductor de *FGF23*. Nuestro objetivo fue determinar el impacto del tratamiento con cinacalcet y dosis reducidas de sales orales de fosfato (P) sobre los niveles de fosfato sérico, *FGF23*, PTH y fosfatúria.

## Resultados

Seleccionamos a 6 pacientes con mutación *PHEX* tratados con el protocolo expuesto. Los niveles séricos de P (2,48, 2,5, 2,35 mg/dl) se mantuvieron estables durante los 12 meses, a pesar del descenso de la dosis de P oral en un 50 %. Tanto la PTH (78,71, 51,23, 40 pg/ml) como *FGF23* (255, 165,91, 156,8 RU/ml) mostraron descenso progresivo, junto al ascenso de reabsorción tubular de fosfato (RTP) (55,66, 72,39, 77,4 %) y transporte máximo de P (TmP) (1,37, 1,76, 1,67 mg/dl). Los niveles de Ca y Ca iónico disminuyeron, pero sin asociación a síntomas clínicamente relevantes.

## Conclusiones

El cinacalcet ayuda a suprimir la secreción de PTH y *FGF23*, resultando en un aumento de la reabsorción de P que permite reducir las dosis de P oral, mejorando el HPT en los pacientes con RHX. Se requerirán estudios prospectivos randomizados para establecer el rol de este tratamiento. La aparición del burosumab constituye una alternativa terapéutica para pacientes refractarios al tratamiento clásico.

## Palabras clave:

Raquitismo hipofosfatémico familiar ligado a X, *FGF23*, cinacalcet.

## Abreviaturas

RHX: Raquitismo hipofosfatémico familiar ligado al cromosoma X

*PHEX*: *Phosphate Regulating Endopeptidase Homolog, X-Linked (PHEX) gene*

*FGF23*: Factor de crecimiento fibroblástico 23

P: Fósforo

PTH: Hormona paratiroidea

RTP: Reabsorción tubular de fosfato

TmP: Transporte máximo de fósforo

Ca: Calcio

TCP: Túbulo contorneado proximal

HPTS: Hiperparatiroidismo secundario

RCa: Receptor de calcio de la paratiroides

ERC: Enfermedad renal crónica

## Correspondencia:

schocron@vhebron.net

Recibido: 26/11/20. Aceptado: 28/12/20

## INTRODUCCIÓN

El raquitismo hipofosfatémico familiar ligado al cromosoma X (RHX) (OMIM 307800) es una enfermedad del metabolismo del fósforo (P). Está causado por la inactivación del gen *PHEX* (OMIM 300550), que genera una pérdida de función de la endopeptidasa con el mismo nombre, resultando en un aumento de los valores circulantes del factor de crecimiento de fibroblastos 23 (*FGF23*), lo cual conduce a efectos secundarios locales y sistémicos<sup>1</sup>.

El *FGF23* es una hormona cuyo rol no está totalmente identificado. A nivel del túbulo contorneado proximal (TCP), actúa inhibiendo la expresión de los transportadores de P *NaPiIIa* y *NaPiIIc* y, por ende, aumenta la fosfatúria que conducirá a hipofosforemia. También suprime la expresión del gen *CYP27B1*, codificador de la 1 $\alpha$ -hidroxilasa, necesaria para la activación del calcidiol a vitamina D activa o calcitriol, hallando concentra-

ciones de este último anormalmente bajas para los valores de P sérico. Su efecto neto sobre la homeostasis mineral será hipocalcémica, pero sobre todo hipofosfomante<sup>2</sup>.

En los niños con RHX, estas alteraciones bioquímicas se manifestarán como raquitismo, osteomalacia, retraso del crecimiento, deformidades óseas, dolores óseos, abscesos dentarios espontáneos, alteración de la audición, entesopatías, osteoartritis y disfunciones musculares<sup>1</sup>.

Clásicamente, el tratamiento estándar del RHX se basa en altas dosis de fósforo oral y calcitriol, que resultan efectivos para la curación del raquitismo. Sin embargo, se asocia a complicaciones como nefrocalcinosis e hiperparatiroidismo secundario (HPTS). Por otro lado, está demostrado que este mismo tratamiento es un potente inductor de la síntesis de FGF23, que a su vez acentuará las pérdidas de P e inhibirá la síntesis de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , generando de esta forma un círculo vicioso<sup>3,4</sup>.

El cinacalcet es un calcimimético que actúa como modulador alostérico del receptor de calcio de la paratiroides (RCa), aumentando la sensibilidad al calcio circulante e inhibiendo así la síntesis y secreción de PTH. Se ha propuesto como tratamiento coadyuvante en esta enfermedad, planteando que al inhibir la PTH y, por ende, la fosfatúria, permitiría la disminución del aporte de P oral, y con ello, a su vez, prevendría la nefrocalcinosis e HPTS<sup>5,6</sup>.

A continuación, exponemos nuestra experiencia del uso de cinacalcet en una pequeña serie de pacientes con RHX.

## PACIENTES Y MÉTODO

El estudio tiene como objetivo valorar el efecto del cinacalcet como inhibidor de la PTH, junto al descenso de la dosis de P oral y suspensión del calcitriol (sustituido por aporte de calcidiol), y determinar la repercusión sobre los niveles de P sérico, FGF23 y fosfatúria.

Previa aprobación del CEIC y firma del consentimiento informado de los pacientes o sus representantes, se seleccionó a 6 pacientes con mutación del gen *PHEX* confirmada: 2 niñas de 5 y 7 años, 2 adolescentes femeninas de 16 y 17 años (estos 4 casos sin antecedentes familiares) y 2 varones adultos hermanos de 38 y 40 años (con madre afecta).

En el momento del enrolamiento, todos los pacientes presentaban valores de Ca sérico, PTH y filtrado glomerular normal ( $>90$  ml/min/1,7 m<sup>2</sup>). Todos recibían dosis altas de P oral (79 mg/kg/día; 46-102) y calcitriol. Solo la paciente de 5 años tenía signos radiológicos de raquitismo activo. La nefrocalcinosis estuvo presente en 1 de los 6 pacientes.

Durante el periodo de un año, los 6 pacientes fueron reconvertidos a tratamiento con dosis de P oral de 40 mg/kg/día, cinacalcet (30 mg/día a  $<30$  kg de peso y 60 mg a  $>30$  kg de peso) y aportes de calcidiol en dosis suficientes para llegar a alcanzar valores normales, con un objetivo de niveles séricos de 30 mg/ml.

Los pacientes fueron controlados en el momento de ingreso al estudio (muestra basal), a los 3 y a los 12 meses. En cada control, las extracciones de muestras se realizaron previa toma de medicación y se determinaron las siguientes variables:

- Sangre: Creatinina, sodio, potasio, cloro, calcio, calcio iónico, fósforo, magnesio, fosfatasas alcalinas, calcidiol, calcitriol, FGF23 y PTH.
- Orina: Creatinina, calcio, fósforo y magnesio.

Las pruebas por imágenes se realizaron al inicio y al final del estudio e incluyeron serie esquelética y ecografía renal.

## RESULTADOS

Los niveles séricos de P se mantuvieron estables durante los 12 meses de seguimiento, con valores promedio de 2,48, 2,5 y 2,35 mg/dl en los meses 0, 3 y 12 respectivamente, a pesar del descenso de la dosis de P oral en un 50 %.

Se observó un descenso progresivo tanto en los niveles de PTH como de FGF23. Los valores promedio de PTH fueron de 78,71, 51,23 y 40 pg/ml en la muestra basal, 3 y 12 meses respectivamente. En el caso del FGF23, los valores promedio registrados fueron de 255, 166 y 156,8 RU/ml en los periodos estipulados, y, si bien no fueron estadísticamente significativos, se mantuvieron en una tendencia descendente.

En base a los parámetros medidos, se realizaron los cálculos de reabsorción tubular de fosfato (RTP) y transporte máximo de P (TmP), observándose un ascenso de ambos con RTP de 55,66, 72,39 y 77,4 % y TmP de 1,37, 1,76 y 1,67 mg/dl; dichos valores corresponden a la muestras tomadas en los meses 0, 3 y 12 del estudio, en ambos casos con  $p < 0,05$ .

En cuanto a los niveles de Ca y Ca iónico, se objetivó descenso

**Tabla I. Valores evolutivos de variables medidas y calculadas en 12 meses de tratamiento con dosis bajas de P y cinacalcet.**

Parámetros	Basal	3 meses	12 meses	Efecto
Fósforo (mg/dl) (p)	2,48	2,5 (0,46)	2,35 (0,34)	Sin cambio
PTH (ng/ml) (p)	78,71	51,23 (0,067)	40 (0,039)	Descenso
FGF23 (RU/ml) (p)	255	165,91 (0,034)	156,8 (0,09)	Descenso
TRP (%) (p)	55,66	72,39 (0,023)	77,4 (0,03)	Aumento
TmP/GFR (mg/dl) (p)	1,37	1,76 (0,014)	1,67 (0,03)	Aumento
Ca sérico (mg/dl) (p)	9,36	8,53 (0,0017)	8,02 (0,002)	Descenso
25(OH)Vit D (ng/ml) (p)	24,1	33 (0,01)	34,3 (0,01)	Aumento
1,25(OH) <sub>2</sub> VD (pg/ml) (p)	35,55	39,24 (0,39)	31,44 (0,11)	Sin cambios
VCa (m/kg/d) (p)	1,57	2,63 (0,088)	2,91 (0,0396)	Aumento
Talla (SD) (p)	-1,85	-2,22 (0,32)	-2,27 (0,23)	Sin cambios

de 9,36, 8,53 y 8,02 mg/dl y de 5, 4,5 y 4 mg/dl respectivamente (a los 0, 3 y 12 meses). A nivel estadístico, en ambos casos el descenso fue significativo. En ningún momento la hipocalcemia se asoció a síntomas clínicamente.

No se observó modificación de calcitriol en relación con el descenso de la PTH ni del FGF23. Sin embargo, la calciuria mostró un ascenso estadísticamente significativo, pero sin llegar a valores patológicos (tabla I).

Al final del estudio no se observó afectación del crecimiento lineal. Ningún paciente mostró signos activos de raquitismo ni aparición de nefrocalcinosis en aquellos que al inicio del estudio no los presentaban.

## DISCUSIÓN

Los resultados preliminares de este estudio apoyan la hipótesis inicial sobre la eficacia terapéutica del cinacalcet para controlar la secreción de PTH y su consiguiente disminución de la fosfatúria. Ello podría explicarse por la disminución del efecto fosfatúrico que genera la PTH sobre el TCP, lo cual queda reflejado por el ascenso de la RTP (de 55,6 a 77,4 %) y el TmP (de 1,37 a 1,67 mg/dl). En cuanto al FGF23, a pesar de la tendencia al descenso, los valores no fueron estadísticamente significativos y en todo momento se mantuvo por encima, en hasta 10 veces sobre los valores normales de referencia (69+/-36 RU/ml)<sup>7</sup>, como es característico de esta enfermedad, a diferencia de la PTH, que sí presentó valores normales.

El RHX es debido a la mutación del gen *PHEX*, que codifica a la endopeptidasa homónima expresada en las membranas de los osteoblastos. Esta enzima está involucrada en el metabolismo del FGF23. La inactivación de *PHEX* conduce a un aumento del FGF23 circulante y al consecuente aumento de la fosfatúria<sup>8</sup>.

Tanto el FGF23 como la PTH actúan a nivel del transportador de P, dependiente de Na IIa y IIc, localizados en el TCP, induciendo la internalización y posterior degradación lisosomal con reducción de la reabsorción de P<sup>8</sup>.

El tratamiento clásico del RHX, basado en altas dosis de P oral y calcitriol, no solo falla en corregir la alteración bioquímica de la enfermedad, sino que estimula la síntesis de FGF23, exacerbando el mecanismo fisiopatogénico de la enfermedad y aumentando el riesgo de nefrocalcinosis e HPTS<sup>1, 9, 2, 3</sup>.

Nuestro estudio es concordante con los resultados reflejados tanto en el trabajo de Alon y colaboradores, como en el de Yavropoulos, que proponen el uso de cinacalcet por su efecto supresor sobre la secreción de PTH. Con ello se logra inhibir el efecto fosfatúrico y mejorar la fosfatemia<sup>5,6</sup>. Si bien en condiciones normales el FGF23 inhibe la secreción de PTH<sup>10,2</sup>, en pacientes con RHX se aprecia una relación positiva entre ambas hormonas. Esta resistencia a la acción del FGF23 sobre la paratiroides explicaría la presencia de HPT en pacientes sin tratamiento previo, y la propensión al HPTS o terciario<sup>11</sup>.

Otra patología asociada a la elevación de FGF23 es la enfermedad renal crónica (ERC), principalmente en pacientes en estadios avanzados y diálisis<sup>12,13</sup>. Hryszko *et al.* demuestran, por primera vez en pacientes tratados con cinacalcet, el descenso de FGF23 asociado al descenso de osteocalcina (sin modificación del P sérico o aporte de vitamina D), reflejando así la supresión a nivel de osteoblastos en respuesta al tratamiento con cinacalcet<sup>14</sup>.

Se plantea que la disminución del Ca extracelular secundario al cinacalcet pudiera ejercer un rol en la regulación de la síntesis de FGF23<sup>12</sup>. Se podría postular que el fármaco ejerce un efecto modulador sobre los niveles de la hormona, independientemente de otros parámetros<sup>13</sup>. Los resultados hasta la actualidad son controvertidos. Sin embargo, Finch y colaboradores, en un estudio comparativo en ratas urémicas tratadas con cinacalcet o paricalcitol, observaron descenso de las concentraciones de FGF23 en los animales tratados con cinacalcet, pero no con paricalcitol, sugiriendo que existen mecanismos diferentes al P sérico, a través del cual el cinacalcet suprime la síntesis de FGF23<sup>15</sup>.

En base a lo anterior, planteamos que el cinacalcet logra mayor control de la enfermedad por su efecto inhibitorio sobre PTH y también sobre FGF23. Es importante resaltar que el cinacalcet no está autorizado en pacientes con RHX, sino solo si hay presencia de HPTS en que, con la optimización del tratamiento clásico (aumento de calcitriol o descenso de P oral), no se hayan podido controlar los niveles de PTH, en cuyo caso será importante realizar monitorización estricta de los niveles de calcemia, así como descartar, previo a la administración del fármaco, la prolongación del intervalo QT<sup>9</sup>.

La hipocalcemia es el efecto secundario más temible, muy frecuentemente reportado en la literatura, relacionado con el uso de cinacalcet. En nuestro estudio, tanto el Ca sérico como Ca iónico mostraron un descenso significativo que se estabilizó al final del estudio y se asoció a manifestaciones clínicas leves y autolimitadas (parestiasias en manos) en una paciente. De ahí la importancia de mantener niveles adecuados de 25 (OH) vitamina D a través de correctos aportes de vitamina D nutricional con objetivo de niveles séricos de 30 ng/ml. El calcitriol se mantuvo estable y dentro de los límites normales durante los controles analíticos, aunque relativamente bajos para los niveles de fosforemia. En nuestro estudio, indicamos a la paciente con trastornos parestésicos aportes de pidolato cálcico (dosis de 600 mg de Ca elemental/día), con el cual se le mitigaron las molestias, a pesar de que la indicación no debe realizarse de rutina por riesgo elevado de nefrocalcinosis. Al mismo tiempo, se controlaron estrictamente los niveles de calciuria para detectar precozmente la hipercalciuria. El QT alargado se descartó en todos ellos con la realización de electrocardiograma.

Sugerimos que los pacientes tratados con cinacalcet lleven una monitorización estrecha de los niveles de calcemia, alertándolos sobre la aparición de síntomas de hipocalcemia. Además, previo a la administración de cinacalcet, será imprescindible realizar un electrocardiograma y descartar QT prolongado, tal como está indicado en las recomendaciones de las guías clínicas para diagnóstico y tratamiento del RHX<sup>9</sup>.

Al final del estudio no se detectaron signos radiológicos de raquitismo, incluyendo a la paciente afecta al inicio del estudio. La paciente incluida con nefrocalcinosis se mantuvo estable y no se asociaron nuevos casos en el control ecográfico de los 12 meses. El escaso número de pacientes no permite valorar su repercusión sobre el crecimiento.

Hay que destacar que a partir del 2018 la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y US Food and Drug Administration (FDA) aprobaron el uso de burosumab para el tratamiento de pacientes con RHX  $\geq 1$  año. Se trata de un anticuerpo monoclonal recombinante humano IgG1 que, al unirse al FGF23, bloquea su acción, con el consecuente aumento del P sérico, TmP/GFR, calcitriol y mejoría de las lesiones de raquitismo y osteomalacia, en base a los resultados de los ensayos clínicos de

este fármaco. Según las recomendaciones de las guías prácticas para el diagnóstico y tratamiento del RHX, por ahora, el uso del mismo estaría indicado en pacientes  $\geq 1$  año y adolescentes con evidencias de enfermedad ósea refractaria al tratamiento convencional, en caso de complicaciones asociadas con dicho tratamiento o incapacidad del paciente de adherirse a la terapia convencional<sup>9,6</sup>. Sin embargo, cada vez más se apoya el uso precoz del burosumab tanto en pacientes recién diagnosticados como realizar el cambio en aquellos que reciben tratamiento convencional, independientemente de la gravedad de la enfermedad<sup>17</sup>.

Nuestro trabajo tiene limitaciones importantes, como el escaso número de pacientes, el amplio rango de edades y el escaso tiempo de seguimiento, por lo que estos estudios deberían corroborarse con otros adicionales.

## CONCLUSIONES

En este escaso número de pacientes demostramos que el cinacalcet suprime la secreción de PTH y FGF23, resultando en aumento de la reabsorción de P. El cinacalcet permite reducir las dosis de P oral y, al mismo tiempo, mejora el HPT en los pacientes con RHX. En caso de utilizar cinacalcet, será necesario monitorizar los niveles Ca sérico y descartar el incremento del intervalo QT.

Es fundamental llevar a cabo estudios prospectivos randomizados en una serie amplia para establecer el rol de este tratamiento en esta patología.

La aparición del burosumab constituye una alternativa terapéutica para pacientes con RHX a partir de los 12 meses de vida.

## Financiación

El presente estudio no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

## Conflicto de intereses

Ninguno.

## Bibliografía

- Signe Sparre Beck-Nielsen, Zulf Mughal, Dieter Haffner, Ola Nilsson, Elena Levchenko, Gema Ariceta et alts. FGF23 and its role in X-linked hypophosphatemia-related morbidity. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2019) <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1014-8>.
- C Bergwitz and H Jüpper. Regulation of Phosphate. Homeostasis by PTH, Vitamin D and FGF-23. *Annu.Rv. Med.*2010;61:91-104.
- MGMG Penido and U Alon. Phosphate Homeostasis and its role in bone health. *Pediatr Nephrol.*2012;27:2039-2048.
- S Liu, WTang, J Zhou, JR Stubbs, QLuo, M Pi and LD Quarles. Fibroblast Growth Factor 23 is a Counter-Regulatory Phosphaturic Hormone for Vitamin D. *J Am Soc Nephrol.*2006;17:1305-1315.
- US Alon, R Levy-Olomucki, WV Moore, J Stubbs, S Liu and D Quarles. Calcimimetics as an adjuvant treatment for familiar hypophosphatemic rickets. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(3):658-664.
- MP Yavropoulov, K Kotsa, AG Psarrakou, A Papazisi, T Tranga, S entis and JG Yovos. Cinacalcet in hyperparathyroidism secondary to X-linked hypophosphatemic rickets: casereport and brief literature review. *Hormone.*2010;9(3):274-278.
- KB Jonsson, R Zahradnick, T Larsson, KE White, T Sugimoto, Y Imansishi et alts. Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and X-linked hypophosphatemic rickets. *NEngland J Med.*2003;348:1656-63.
- JM Petifor. What's new in hypophosphatemic rickets? *Eur J Pediatr.*2008;167:493-499.
- Dieter Haffner, Francesco Emma, Deborah M. Eastwood, Martin BiosoDuplan, Justine Bacchetta, Dirk Schnabel et al. Evidence-Based Guideline Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphatemia. *Nature Reviews.NEPHROLOGY.*2019;15:435-455.
- IZ Ben-Dov, H Galitzer, V Lavi-Moshayoff, R Goetz, M Kuro-o, M Mohammadi et alts. The parathyroid is a target organ for FGF-23 in rats. *J Clin Invest.*2007;117:4003-4007.
- TO Carpenter, KL Insogna, JH Zang, B Ellis, S Nieman, C Simpson, E Olear and CM Gundberg. Circulating levels of soluble Klotho and FGF-23 in X-linked hypophosphatemic rickets: circadian variance. Effect of treatment and relationship to parathyroid status. *J Clin Endocrinol Metab.*2010;95(11):E352-E357.
- M Koizumi, H Komaba, S Nakanishi, A Fujimori and M Fukagawa. Cinacalcet treatment and serum FGF-23 levels in haemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*(2011)0:1-6.
- H Kim, H Kim, N Shin, KY Na, YL Kim, D Kim et alts. Cinacalcet lowering of serum fibroblast growth factor FGF-23 concentration may be independent from serum Ca, PTH and dose of active vitamin D in peritoneal dialysis patients: a randomized controlled study. *Nephrology.*2013;14:112.
- T Hryszko, S Brzosko, A Rydweska, E Koc-Zorawska and M Mysliwiec. Cinacalcet lowers FGF-23 level together with bone metabolism in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Int Uro Nephrol.*2012;44:1479-1486.
- JL Finch, M Tokumoto, H Nakamura, W Yao, M Shahnazari, N Lane and E Slatopolsky. Effect of paricalcitol and cinacalcet on serum phosphate, FGF-23 and bone in rats with chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal.*2010;298:F1315-1322.
- Erik A Imel, Andrew Biggin, Aaron Schindeler and Craig F Munns. FGF23, Hypophosphatemia, and Emerging Treatments. *JBMR Plus (WOA)* 2019.
- R Padidela, M S Cheung, V Saraff and P Dharmaraj. Clinical guidelines for burosumab in the treatment of XLH in children and adolescents: British paediatric and adolescent bone group recommendations. *Endocr Connect.* 2020;9(10):1051-1056. doi: 10.1530/EC-20-0291.