

Diversidad fenotípica en la hipofosfatemia ligada al cromosoma X: dos hermanas con la misma mutación

Inés Vergara Pérez y Araceli García Pose

Unidad de Nefrología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. A Coruña.

RESUMEN

El raquitismo hipofosfatémico ligado a X es una enfermedad genética rara, causada por la mutación del gen *PHEX*, que condiciona una hiperfosfaturia e hipofosfatemia debidas al aumento del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23), el cual produce una deficiente mineralización ósea y provoca deformaciones esqueléticas, disfunción muscular y anomalías dentales, entre otras alteraciones. El tratamiento clásico consiste en varias dosis diarias (idealmente entre 4 y 6) de suplementos con fósforo y vitamina D activada, sin conseguirse en ocasiones un óptimo control ni crecimiento.

Desde el año 2018, disponemos de un tratamiento específico frente a la enfermedad, un anticuerpo monoclonal recombinante humano IgG1 contra FGF23, denominado burosumab.

Se presenta aquí el caso clínico de 2 hermanas de 13 y 16 años, con desarrollo puberal completo, portadoras de la misma mutación, con significativa variabilidad en la expresión clínica. El manejo clínico durante 11 años fue con tratamiento convencional. Se muestra su evolución durante el último año, tras el inicio de burosumab.

Palabras clave:

Raquitismo, hipofosfatemia, hipofosfatemia ligada a X, gen *PHEX*, burosumab, adolescencia.

Correspondencia:

ines.vergara.perez@sergas.es

Recibido: 17/12/20. Aceptado: 24/12/20

INTRODUCCIÓN

La hipofosfatemia ligada al cromosoma X (XLH) es el raquitismo más frecuente de las formas hereditarias¹. Es una enfermedad genética, rara por su prevalencia (1:20.000)², con patrón

de herencia dominante ligada al cromosoma X, grave, crónicamente debilitante y deformante, secundaria a una mutación en el gen *PHEX* (*phosphate-regulating neutral endopeptidase*), localizado en el cromosoma X (Xp22.1), que conduce al aumento del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23) circulante (cuya fuente principal es el osteocito), intenso estimulante de la fosfaturia y reductor de la síntesis de 1,25 (OH) vitamina D a través de su acción en el túbulo proximal, ocasionando una hipofosfatemia severa mantenida con normocalcemia, elevación de la fosfatasa alcalina (FA) y niveles normales de paratohormona (PTH) y vitamina D.

Sin embargo, y de forma parcialmente conocida todavía, las manifestaciones clínicas varían en gravedad incluso en presencia de una misma variante genética.

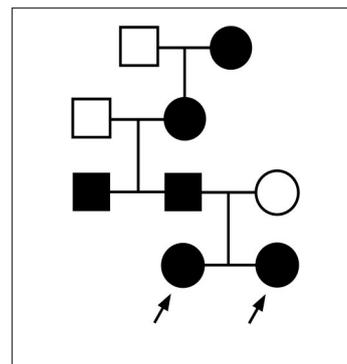
Presentamos dos casos familiares, ejemplo de la heterogeneidad clínica, en las que, no obstante, se evidencia beneficio por el inicio de un tratamiento específico en el último año.

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Hermandas de 13 y 16 años, con antecedentes familiares paternos (padre, tío, abuela y bisabuela paternos con múltiples deformidades y necesidad de intervenciones traumatológicas, con pobres resultados de talla, estéticos y funcionales, y situación de dolor óseo crónico) (figura 1) de XLH, seguidas desde el nacimiento y diagnosticadas mediante estudio genético, siendo ambas portadoras de la mutación *c.76-77delTT (p.Phe26Cys fs24)* en el exón 1 del gen *PHEX*.

Se trata de 2 niñas caucásicas con embarazos bien controlados y adecuado crecimiento intrauterino. La primera de ellas nació mediante parto vaginal instrumentado con ventosa en la semana 37 de gestación, con parámetros antropométricos adecuados para su edad gestacional: peso 2820 g (p50, 0,02 DE), longitud 47 cm (47, -0,44 DE) y

Figura 1. Árbol genealógico familiar. Herencia ligada al cromosoma X.



perímetro cefálico 34 cm (p65, 0,39 DE). Apgar 8/8. No precisó reanimación. Realizó meconio e inició diuresis en las primeras 24 horas y fue alimentada con fórmula artificial desde el inicio, con adecuada ganancia ponderal. Grupo sanguíneo A+, pruebas endocrino-metabólicas y cribado auditivo sin alteraciones. Diagnosticada de enfermedad celíaca a los 3 años y medio, con dieta exenta de gluten desde entonces, con buen control digestivo y analítico.

Inició tratamiento convencional con administración de sales de fosfato vía oral (entre 4-5 dosis diarias a lo largo del seguimiento, máximo 35 mg/kg/día, que posteriormente se controló de forma adecuada con dosis en torno a 15-20 mg/kg/día) y vitamina D activada (calcitriol en dosis máxima 25 ng/kg/día), desde los 4 años y 4 meses de edad, tras confirmación genética y detección de niveles de fosfatemia en descenso y significativa elevación de FA: fosfatemia de 2,9 mg/dL (rango de normalidad para la edad, 3,7-5,6 mg/dL), con reabsorción tubular de fosfato (RTP) de 68 % y FA 1122 UI/L (rango de normalidad, 91-258

UI/L), con calcio y magnesio normales, sin alteraciones radiográficas ni ecográficas reseñables.

Discreto empeoramiento radiológico con ensanchamiento fisiario a los 9 años (figura II), en relación con dificultades con el cumplimiento terapéutico por causas familiares, que se recupera de forma estricta posteriormente. Mantiene patrón de crecimiento por debajo de percentil 3 (figura VI) y tendencia a *genu varo* en seguimiento por Traumatología Infantil, sin precisar intervenciones quirúrgicas, con adecuada alineación de miembros inferiores a los 15 años (figuras II y VI), pero refiriendo dolores óseos intermitentes inespecíficos. Practica natación y gimnasia a lo largo de su seguimiento. Precisa suplementación con colecalciferol por cifras de 25 (OH) vitamina D insuficientes.

Mantiene función renal glomerular normal, sin HTA ni nefrocalcinosis ecográfica. Presenta, además, ecocardiografía sin alteraciones, y eco-doppler carotídeo sin hallazgos, con cifra de FGF23 de 160 pg/mL (rango de normalidad, 8,2-54,3 pg/mL)³.

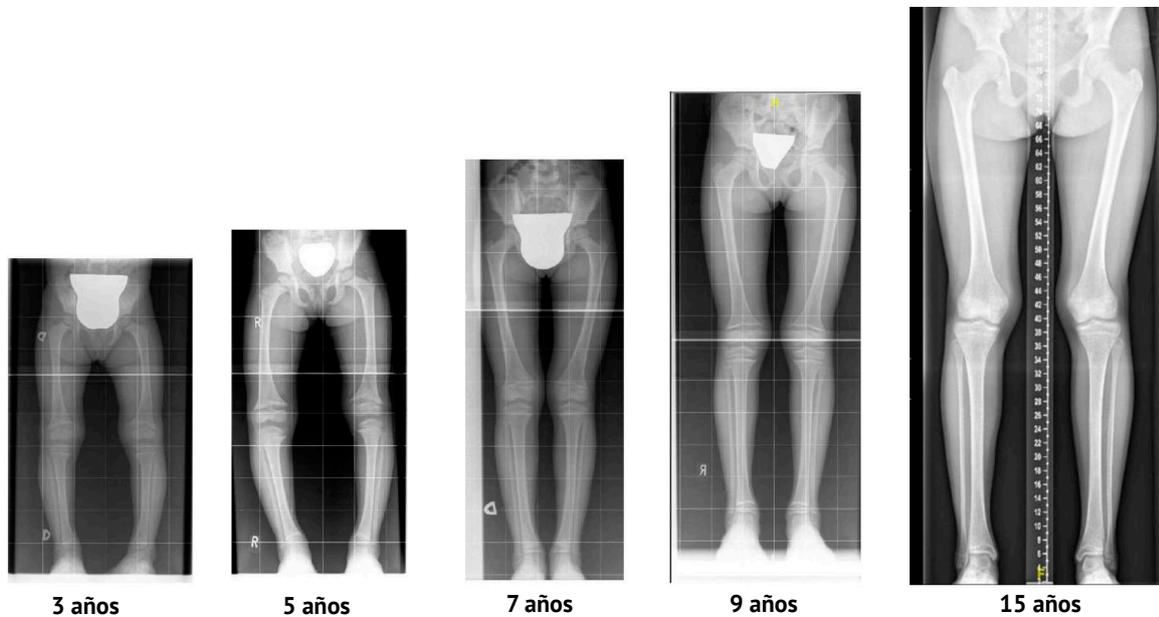


Figura II. Evaluación radiológica evolutiva de la hermana mayor a lo largo de los años.



Figura III. Imágenes fotográficas evolutivas cedidas por la paciente y su familia.

Salvo por las dificultades inherentes a recibir medicación 4-5 veces al día, la paciente no presenta molestias gastrointestinales asociadas, mineralización ectópica, nefrocalcinosis ni alteraciones del calcio; sin embargo, las cifras de FA se encuentran elevadas de forma persistente (máximo 1438 UI/L), aun con cifras de fosfatemia más que aceptables para su enfermedad de base (2,5-3,4 mg/dL). Menarquía a los 13 años y 11 meses.

La hermana pequeña, de 13 años, siendo portadora de la misma mutación genética, padece desde el nacimiento una afectación mucho más grave. Nacida tras un embarazo complicado con diabetes gestacional a tratamiento con dieta e HTA materna, se objetiva leve oligoamnios ecográfico prenatal. Parto vaginal eutócico, a las 39+2 semanas de gestación. Igualmente, presencia de parámetros antropométricos dentro de la normalidad al nacimiento: peso 3040 g (p32, -0,47 DE), longitud 49 cm (p38, -0,33 DE), perímetro cefálico 33 cm (p18, -0,92 DE). Apgar 9/9. No precisó reanimación. Realizó meconio e inició diuresis en las primeras 24 horas, y fue alimentada con fórmula artificial desde el inicio, con adecuada ganancia ponderal. Grupo sanguíneo A+, pruebas endocrino-metabólicas y cribado auditivo sin alteraciones.

En control analítico a los 3 meses de vida, presenta fósforo de 3,4 mg/dL, calcio 10,8 mg/dL y FA de 1230 UI/L, sin hallazgos radiológicos (figura IV).

A los 7 meses, recibido el estudio genético, con fósforo plasmático de 3,2 mg/dL (rango de normalidad, 3,8-6,5 mg/dL) y FA de 1564 UI/L (rango de normalidad, 91-258 UI/L), inicia

tratamiento convencional. Recibe sales de fosfato en 4-5 tomas diarias (dosis máxima, de 30-35 mg/kg/día que, tras el estricto cumplimiento, permite descender a dosis de 7-15 mg/kg/día) y vitamina D activada (calcitriol dosis máxima, 28 ng/kg/día). A pesar de ello, mantiene dificultades para el control del fósforo (mínimo de 2,5 mg/dL) y elevación importante y persistente de FA (máximo de 1295 UI/L).

Desarrolla malformaciones esqueléticas significativas desde el inicio de la deambulación (figura VI), con *genu varo*, que controlan en Traumatología Infantil desde los 13 meses.

Se realiza una primera intervención quirúrgica a los 2 años y 10 meses (hemiepifisiodesis femoral y tibial bilateral). Se requieren hasta 4 cirugías correctoras posteriores, antes del inicio de tratamiento específico, por persistencia y empeoramiento de las deformidades durante el crecimiento, a pesar del estricto cumplimiento del tratamiento convencional con cifras de fósforo adecuadas (alrededor de 3,5 mg/dL) para su enfermedad de base.

La paciente se queja de dolores habituales de las rodillas, sobre todo la derecha, presenta dificultades para la deambulación y el ejercicio físico, y tiene tendencia al sobrepeso. Precisa de forma constante dosis de colecalciferol en probable relación con escasa exposición solar. El patrón de crecimiento se mantiene por debajo de percentil 3, con ascenso a percentiles 10-25 en etapa prepuberal, para volver posteriormente por debajo de percentil 3 (figura VII). Presentó la menarquía a los 10 años y 11 meses.



Figura IV. Imagen radiológica a los 3 meses de edad.



Figura V. Imagen radiológica a los 13 meses, tras inicio de la deambulación (izquierda). Imágenes fotográficas de la primera infancia cedidas por la familia (derecha).

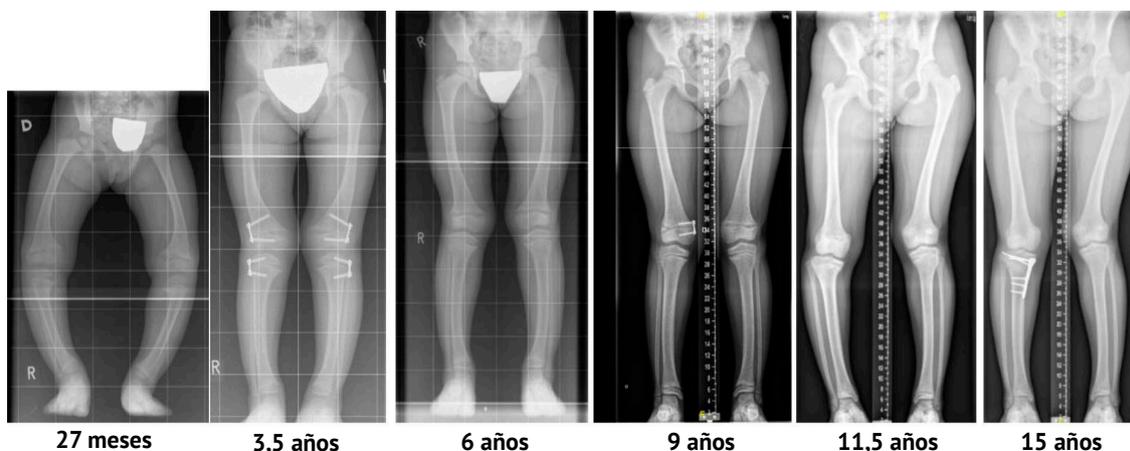


Figura VI. Evolución radiológica de la hermana menor: afectación metafisaria, arqueamiento de huesos largos y *genu varo*. Cambios postquirúrgicos (hemiepifisiodesis) con aparición de nuevas malformaciones evolutivas.

Cabe destacar, asimismo, que la niña, con adecuada higiene y seguimiento odontológico, precisa de múltiples tratamientos por caries no explicables por su profesional, con al menos 4 extracciones por caries rampante, 5 obturaciones y una pulpectomía.

El filtrado glomerular estimado se mantiene normal, sin presentar proteinuria, HTA ni nefrocalcinosis ecográfica, con determinaciones de calciuria elevadas en el contexto del postoperatorio traumatológico y el reposo obligado. Se realiza estudio ecocardiográfico sin alteraciones, y eco-doppler carotídeo sin hallazgos, con cifra de FGF23 de 245,64 pg/mL (rango de normalidad, 8,2-54,3 pg/mL)³. Resonancia magnética cerebral/medular sin evidencia de malformación de Chiari ni otras alteraciones.

Salvo por las dificultades para tomar la medicación 4-5 veces al día, la paciente tampoco presenta molestias gastrointestinales asociadas, mineralización ectópica, nefrocalcinosis ni alteraciones del calcio; sin embargo, las cifras de FA se encuentran elevadas de forma persistente, aun con cifras de fosfatemia que en los 2 años previos al inicio de tratamiento específico se consideran muy aceptables para su enfermedad de base (3,2-4,5 mg/dL).

En este contexto, en unas hermanas con historia de 11 años de tratamiento clásico crónico de complicada posología, en situación de adolescencia/preadolescencia, con el riesgo de pérdida de adherencia terapéutica que supone, peligro de nefrocalcinosis, y sin un óptimo control analítico, metabólico ni óseo, se solicita a la Comisión de Farmacia Hospitalaria el inicio de tratamiento específico con el anticuerpo monoclonal burosumab (dosis de inicio de 0,4 mg/kg cada dos semanas, previa a la última actualización de la ficha técnica en febrero de 2020; dosis de inicio actual de burosumab, 0,8 mg/kg), de administración subcutánea, previa retirada una semana antes del tratamiento convencional, con control analítico sin hallazgos destacables y pruebas de embarazo negativas^{4,5}. En ese momento, la hermana mayor, con 15 años y 8 meses, presenta talla en -1,4 DE, edad ósea retrasada 3 años y velocidad de crecimiento en +3 DE (P99); y la hermana pequeña, con 12 años, talla en -2 DE, edad ósea retrasada 1 año, velocidad de crecimiento enlentecida en -4 DE (<P1) (figura VII).

Tras 12 meses de tratamiento⁷, no han sufrido efectos adversos significativos en relación con burosumab. Cabe destacar elevación transitoria del fósforo por encima del límite bajo de la normalidad⁴ para la edad tras las primeras administraciones (máximo de 4,1 mg/dL), con fosforemias posteriores predosis entre 3,1 y 3,8 mg/dl de forma constante a una dosis mínima habitual de 0,4 mg/kg cada 15 días.

Desde entonces, refieren una mayor calidad de vida (test calidad de vida TECAVNER)⁶, manifestando ambas su satisfacción respecto al nuevo tratamiento, pese a requerir de momento administración hospitalaria cada 15 días y administración vía subcutánea, frente al tratamiento clásico oral multidosis diario.

Analíticamente, han mantenido cifras de fósforo en rango de normalidad, con una RTP recuperada (>85-87 %), una constante disminución de FA, que se ha normalizado, y un discreto aumento de talla, pero significativo, teniendo en cuenta la edad de nuestras pacientes y su desarrollo puberal. La hermana mayor, con talla en P12, -1,19 DE, ha crecido 1cm/año, con velocidad de crecimiento >P99, +3,84 DE; y la pequeña, con talla <P1, -2,66 DE, ha crecido 2 cm/año, con velocidad de crecimiento en P4, -1,85 DE (figura VII).

La hermana más afectada precisó una nueva intervención quirúrgica a los 5 meses de inicio de tratamiento (osteotomía varizante de fémur y osteotomía desrotadora de tibia izquierda).

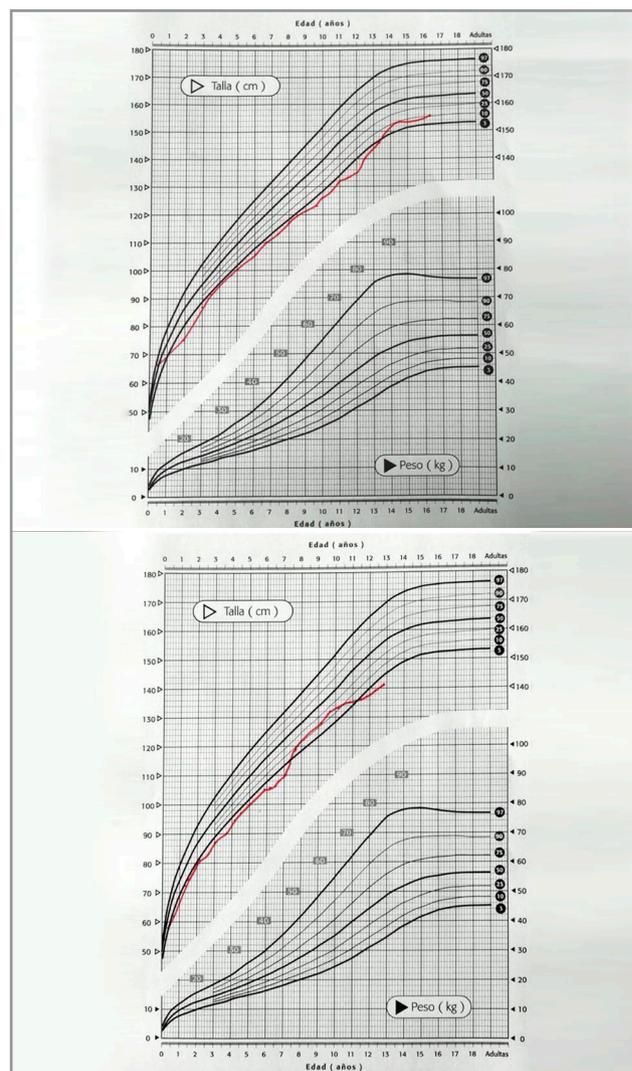


Figura VII. Curvas de crecimiento de la hermana mayor (arriba) y menor (abajo).



Figura VIII. Radiografía de hermana menor al año de tratamiento con burosumab (6 meses tras nueva cirugía correctora) (imagen izquierda). Imagen fotográfica actual de sus miembros inferiores, cedida por la paciente y su familia (imagen derecha).

Figura IX. Evolución de las cifras de fósforo sérico tras el inicio de tratamiento con burosumab en hermana mayor (izquierda) y menor (derecha). El eje de abscisas corresponde al año de estudio y, entre paréntesis, el número de dosis de burosumab recibidas.

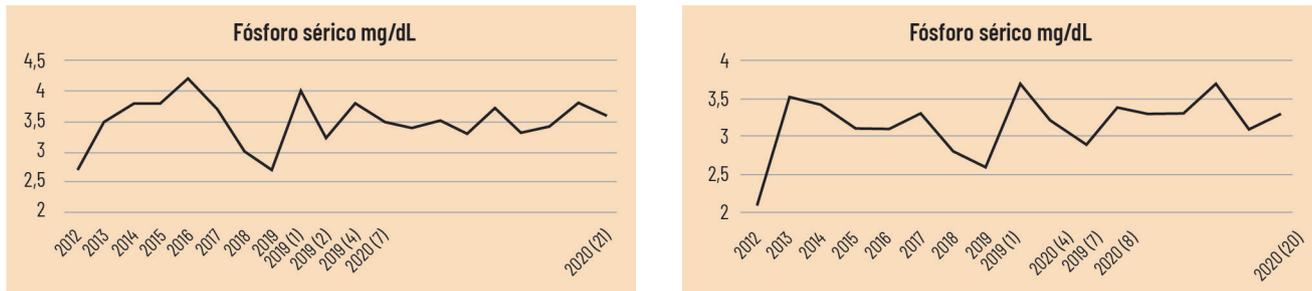
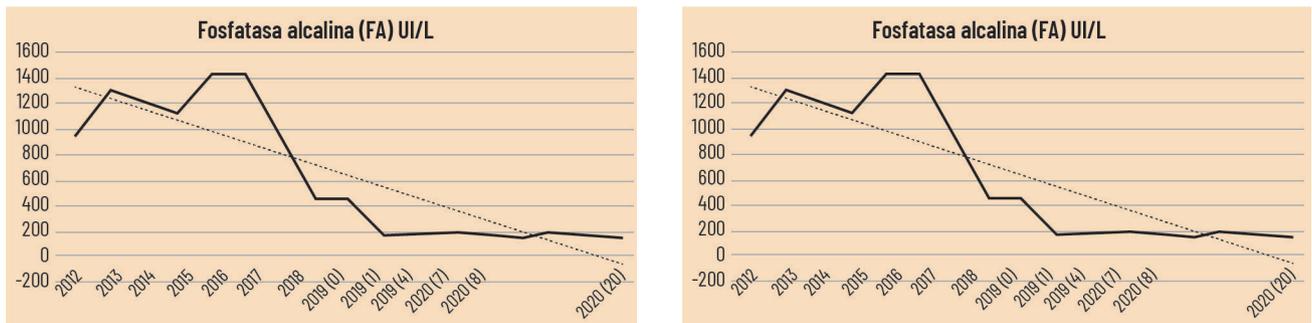


Figura X. Evolución de las cifras de FA tras el inicio de tratamiento con burosumab en hermana mayor (izquierda) y menor (derecha). El eje de abscisas corresponde al año de estudio y, entre paréntesis, el número de dosis de burosumab recibidas.



Ambas refieren desaparición de las molestias óseas que presentaban previamente y han precisado suplementación con colecalciferol por leve hiperparatiroidismo en relación con niveles de 25 (OH) vitamina D3 insuficientes.

CONCLUSIONES

En conclusión, se trata de dos hermanas con una misma mutación genética del gen *PHEX*, causante de hipofosfatemia ligada al cromosoma X, que, pese a un diagnóstico y tratamiento precoces, presentaron evoluciones muy diferentes. La alternativa terapéutica específica con burosumab, enfocada a la patología subyacente de la enfermedad, ha resultado plenamente exitosa en el control del fósforo plasmático y la fosfatasa alcalina, mejorando la talla y los síntomas óseos, y, en consecuencia, la calidad de vida de nuestras pacientes, sin presentar efectos adversos que reseñar.

Por supuesto, es necesario mantener el seguimiento para poder determinar el efecto del tratamiento sobre el hueso adulto a más largo plazo, así como la vigilancia respecto a su hasta ahora excelente tolerancia y seguridad.

Agradecimientos

Las autoras de este texto agradecen a las pacientes y su familia la desinteresada cesión de las imágenes radiográficas y fotografías que ilustran este texto.

Conflicto de intereses

Las autoras de este documento han recibido honorarios por su participación en conferencias docentes y asesorías científicas, y han formado parte de publicaciones patrocinadas por Kyowa Kirin.

Bibliografía

1. Beck-Nielsen SS, Brock-Jacobsen B, Gram J, Brixen K, Jensen TK. Incidence and prevalence of nutritional and hereditary rickets in southern Denmark. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(3):491-497. doi:10.1530/EJE-08-0818.
2. Velásquez-Jones L, Medeiros-Domingo M. Hereditary hypophosphatemic rickets. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2013;70(6):421-431.
3. Yamazaki Y, Okazaki R, Shibata M, et al. Increased circulatory level of biologically active full-length FGF-23 in patients with hypophosphatemic rickets/osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(11):4957-4960. doi:10.1210/jc.2002-021105.
4. Haffner D, Emma F, Eastwood DM, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphatemia. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(7):435-455. doi:10.1038/s41581-019-0152-5.
5. European Medicines Agency. Crysvida. Annex I – summary of product characteristics. EMA https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/crysvida-epar-product-information_en.pdf.
6. Aparicio López C, Fernández Escribano A, Garrido Cantanero G, Luque de Pablos A, Izquierdo García E. Desarrollo de un cuestionario en español de medida de calidad de la vida en pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica [Design of a quality of life questionnaire in Spanish for children with chronic kidney disease]. *Nefrología.* 2010;30(2):168-176. doi:10.3265/Nefrología.pre2009.Dic.5684.
7. Martín Ramos S, Gil-Calvo M, Roldán V, Castellano Martínez A, Santos F. Positive response to one-year treatment with burosumab in pediatric patients with X-linked hypophosphatemia. *Front Pediatr* 2020; 8: 48. Doi: 10.3389/fped.2020.00048