

# Raquitismo Renal Hipofosfatémico: Experiencia en 10 Años.

## Hypophosphatemic Renal Rickets: Experience in 10 Years.

Graciela Sakihara Asato<sup>1</sup>, Héctor Choque Tacca<sup>1</sup>, Alfredo Mendoza Bedriñaña<sup>1</sup>, Victoria López Córdova<sup>1</sup>, Gisela Pimentel Klose<sup>1</sup>, Mario Encinas Arana<sup>1</sup>, Adriana Ancieta Zerda<sup>1</sup>.

### RESUMEN

**Objetivos:** Los objetivos del estudio son los siguientes: analizar la frecuencia de raquitismo renal hipofosfatémico ligado al cromosoma X (XLH) en el lapso de 10 años, determinar hallazgos clínicos, de laboratorio y radiológicos, analizar el Z score en desviación standard (DS) en talla (HSDS) al diagnóstico y en el seguimiento y analizar eficacia de la terapia en el crecimiento longitudinal en relación a la edad de inicio del tratamiento.

**Materiales y métodos:** El siguiente es un estudio retrospectivo, observacional y longitudinal de pacientes con raquitismo renal hipofosfatémico ligado al cromosoma X vistos en el Servicio de Nefrología del Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN) en Lima, durante los años 2002-2011. Para el análisis estadístico se usó el programa Microsoft Office Excel 2007, tabla de NCHS 2005 y WHO Anthro 2009 para el cálculo de Z score talla.

**Resultados:** De 123 pacientes con diagnóstico de raquitismo en la consulta ambulatoria del INSN, basados en criterios clínicos, de laboratorio y radiológicos, 22 (18%) correspondieron al diagnóstico de XLH. De ellos, el 82% fueron niñas y 73% pre-escolares. La edad promedio al inicio de la enfermedad fue 1.8 años y al diagnóstico (1ª consulta) 4.3 años. Cuatro (18%) proceden de provincias y el 55% tenía antecedente familiar. Hubo deformidad en miembros inferiores y retardo estatural en más del 70%, alteración en la marcha en el 50% y en un porcentaje menor ensanchamiento epifisario, rosario raquítico y disminución de la fuerza muscular. Todos presentaron hipofosfatemia y fosfatasa alcalina aumentada. En 10 casos se realizó estudio de paratohormona (PTH), que fue normal y vitamina D activa, la que estuvo disminuida. En la orina se observó hiperfosfaturia con calciuria normal. En 19 pacientes se realizó porcentaje de reabsorción de fosfato, el que estuvo disminuido.

Para el análisis de HSDS se agruparon en 3 series: a) Zscore > -1.88: seis pacientes, b) Zscore < -1.88 en menores de 6 años: siete pacientes, c) Zscore < -1.88 en mayores de 6 años: tres pacientes. En el grupo (a) hubo mayor compromiso en la talla final en aquellos con terapia irregular. En el grupo (b) en tres de 7 pacientes el Z score final se deterioró profundamente en aquellos con tratamiento irregular. En el grupo (c), a pesar del inicio tardío del tratamiento, hay ligera mejoría en la talla final, ya que todos cumplieron la terapia regularmente, aunque no alcanzaron el crecimiento normal. El 73% recibió sales de fosfato, 12 pacientes tomaron calcitriol y 27% recibió diuréticos. Hubo rarefacción ósea en el 100% de los casos evaluados radiológicamente, edad ósea disminuida en el 64% y nefrocalcinosis en 5 casos.

**Conclusiones:** El XLH es una causa importante de retardo del crecimiento, la forma esporádica puede presentarse en un porcentaje importante, la nefrocalcinosis es una complicación que se observa con relativa frecuencia, hay mayor incidencia en el sexo femenino por el tipo de herencia ligado a X.

**Palabras Claves:** Raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X (XLH), factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23), Z score DS de talla (HSDS).

### SUMMARY

**Objetivos:** Analyze frequency of X-linked renal hypophosphatemic rickets (XLH) in the period of 10 years, determine clinical, laboratory and radiological finding, analyze the height Z score DS (HSDS) at diagnostic and follow up and analyze the efficacy of therapy in the longitudinal growth in relation to age and at the starting of the treatment.

**Methods:** This is a retrospective, observational and longitudinal study in patient with X-linked renal hypophosphatemic rickets, which were seen, in the Nephrology Service of the Instituto

Nacional de Salud del Niño (INSN) in Lima, during the years 2002-2011. We used the Microsoft Office Excel 2007 program, NCHS 2007 table and WHO Anthro 2009 for the calculation of Z score size.

**Results:** In 123 outpatients in the INSN with diagnosis of rickets, 22 (18%) were XLH based on clinical, laboratory and radiological criteria, of those, 82% were girls and 73% pre-school. The average age at onset was 1.8 years and at diagnosis (1st query) was 4.3 years. Four (18%) came from provinces and 55% had a familiar history. There were lower limb deformity, statural

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología del Instituto Nacional de Salud del Niño. Lima – Perú  
Correo electrónico Dra. Graciela Sakihara Asato: chela\_sakihara@yahoo.com  
Recibido: 29 de Abril del 2013.  
Aceptado: 6 de Enero del 2014

delay by more than 70%, gait disturbance 50% and a lower percentage of epiphyseal enlargement, raquitic rosary and diminished of muscle strength. All of them had hypophosphatemia and high level of alkaline phosphatase. In 10 cases it was performed dosage of parathyroid hormone, which was normal, but active vitamin D was diminished. Hyperphosphaturia was observed in urine, with calciuria was normal. In 19 patients we calculated phosphate tubular reabsorption percentage, which was diminished. HSDS analysis results can be grouped in 3 series: a) Z Score > -1.88 in six patients, b) Z Score < -1.88 under 6 years in 7 patients, c) Z Score < -1.88 over 6 years in three patients. In group (a) there was a greater commitment to final height in those with irregular therapy. In group (b) 3 from 7 patients, the final Z score was profoundly impaired in those with irregular therapy. In group (c) despite its late start of treatment, there is a slight improvement in final height, since all therapy was met regularly, but did not reach the normal growth. 73% of the patients received phosphate salts, 12 patients took calcitriol and 27% diuretics. There was bone rarefaction in 100% of the X-ray performed cases; diminished bone age was seen in 64% and nephrocalcinosis in 5 cases.

**Conclusions:** The XLH is a major cause of growth retardation, there may be the sporadically form in a significant percentage, nephrocalcinosis is a common complication and there is a higher incidence in women because of X-linked inheritance.

**Keywords:** X-linked hypophosphatemic ricket (HLH), fibroblastic growth factor 23 (FGF23), height score S, (HSDS).

## INTRODUCCIÓN

La regulación de la homeostasis del fosfato es fundamental para muchos procesos biológicos y, tanto la hipofosfatemia como la hiperfosfatemia, pueden tener consecuencias clínicas adversas. Sólo un porcentaje pequeño (1%) del fosfato corporal total está presente en el fluido extracelular (medición rutinaria en laboratorio), no reflejando éste el fosfato corporal total<sup>(1, 2)</sup>

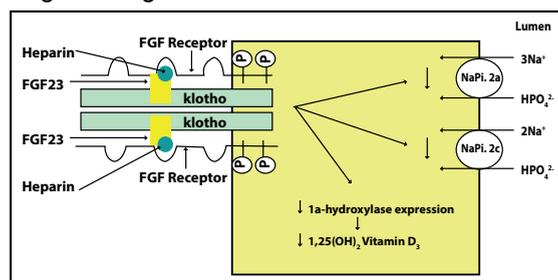
El fosfato es absorbido del tracto gastrointestinal, vía la ruta transcelular mediada por el cotrasportador sodio fosfato 2b (CoNaPi2b) y a través del camino para celular. Aproximadamente el 85% del fosfato filtrado es reabsorbido en el riñón, predominantemente en el túbulo proximal por los cotrasportadores sodio fosfato 2a y 2c (CoNaPi2a, CoNaPi2c), presentes en la membrana en borde de cepillo del túbulo proximal,

siendo su transporte estrechamente regulado. El fosfato dietético, la parathormona, el 1-25 dihidroxicolecalciferol (1-25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) y el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23), uno de los péptidos de la fosfatonina, son los principales reguladores de la reabsorción de fosfato en el riñón<sup>(2, 3)</sup>

El fosfato es un componente clave de muchos caminos metabólicos, como desarrollo esquelético, mineralización ósea, composición de la membrana, estructura del nucleótido, mantenimiento de pH plasmático, señalamiento celular, metabolismo energético y regulación de la síntesis de proteínas<sup>(4)</sup> por lo que el mantenimiento de fosfato intra y extracelular es importante. Avances recientes en técnicas genéticas y modelos animales han identificado muchos desórdenes genéticos de la homeostasis del fosfato. Las mutaciones en CoNaPi2a y CoNaPi2c, la desregulación hormonal de PTH, FGF23 y Klotho (cofactor esencial del receptor 1 FGF23) son los responsables primarios en la mayoría de los desordenes genéticos del transporte de fosfato<sup>(2, 5, 6)</sup>

El FGF23 es una proteína sintetizada por osteocitos y osteoblastos, que actúa como un factor fosfatúrico, inhibidor de la 1-25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> y regulador de la síntesis y secreción de PTH. Inhibe la actividad de 1α hidroxilasa y estimula la actividad de 24 hidroxilasa, llevando a niveles disminuidos de la 1-25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub><sup>(3, 7)</sup>

El FGF23 media sus acciones interactuando con su receptor 1 (FGFR1), siendo el receptor primario en la regulación del CoNaPi2a y 2c<sup>(8)</sup> Existen varios receptores FGF23 presentes en muchos tejidos, pero las acciones directas del FGF23 están limitadas sólo al riñón y la glándula paratiroidea. Esta especificidad es provista por una proteína transmembrana Klotho<sup>(1, 3, 4)</sup> un cofactor esencial para la interacción de FGF23 con sus receptores<sup>(2, 9)</sup> como se puede observar en la siguiente figura 1.



**Figura 1:** Mecanismo de acción FGF23 con receptor FGF, Klotho y heparina estabilizando el complejo<sup>(2)</sup>

La hipofosfatemia es una condición frecuente y la forma severa puede inducir hemólisis, rhabdomiólisis, trombocitopenia, insuficiencia respiratoria, disfunción cardíaca y compromiso neurológico<sup>(3)</sup>, por lo que su corrección rápida es necesaria para evitar complicaciones severas.

La presencia de cantidades adecuadas de fosfato es crucial para el proceso de apoptosis de los condrocitos maduros en la placa de crecimiento. Sin la presencia suficiente de este mineral, los condrocitos no irán a la apoptosis y la cadena de eventos fisiológicos normal que incluye invasión de vasos sanguíneos y la generación de nuevo hueso será bloqueado. La regulación aberrante de este proceso de desarrollo condiciona desorden de la placa de crecimiento, produciendo acúmulo y engrosamiento de ella, resultando en raquitismo y crecimiento retardado<sup>(10, 11)</sup>. En el tejido óseo restante la hipofosfatemia resultará en osteomalacia, debido a la formación insuficiente de hidroxapatita<sup>(10, 11)</sup>.

Dentro de las causas de raquitismo renal, la hipofosfatémica ligada a X (XLH), es la forma heredada más frecuente, representando el 80% de los casos, teniendo una prevalencia de 1/20000 niños. Existen otras formas de raquitismo renal, como se muestra en la siguiente clasificación<sup>(12, 13, 14)</sup>.

## CLASIFICACIÓN DE RAQUITISMO RENAL

1. - Por trastorno en el transporte de fosfatos:
  - a) Hipofosfatemia familiar:
    1. Ligada al cromosoma X
    2. Autosómica dominante
    3. Autosómica recesiva
    4. Raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalcemia.
  - b) Esporádico
  - c) Raquitismo oncogénico.
2. - Por raquitismo pseudocarential:
  1. Tipo I: por trastorno de la 1-hidroxilasa
  2. Tipo II: por trastorno de receptores de la 1-25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (resistencia hereditaria)
3. - Hipercalcemia idiopática
4. - Mixtas:
  1. Tubulopatías: Síndrome de Fanconi, acidosis tubular renal.
  2. Insuficiencia renal crónica (osteodistrofia renal)

ALTERACIONES DE LA HOMEOSTASIS DEL FOSFATO ASOCIADA CON ALTERACIONES DE LA PRODUCCIÓN Y CIRCULACIÓN DE FOSFATINAS <sup>(15)</sup>		
ALTERACIONES CLÍNICAS	FENOTIPO CLÍNICO	FISIOPATOLOGÍA
<b>Osteomalacia inducida por tumor</b>	Hipofosfatemia, hiperfosfaturia, ↓ calcitriol, osteomalacia, defecto de mineralización	Exceso producción de fosfatoninas ( FGF23, sFRP, 4, MEPE, FGF7)
<b>Raquitismo hipofosfatémico ligado al x</b>	similar	Mutación en el gen que codifica la endopeptidasa PHEX que produce un incremento de la concentración de FGF23, sFRP-4 y MEPE
<b>Raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante</b>	similar	Mutación en el gen FGF23 que induce la formación de una forma mutante de FGF23 resistente a proteólisis
<b>Raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo</b>	similar	Mutación en gen OMP-1 asociado con ↑ de FGF23
<b>Calcinosis tumoral</b>	Hiperfosfatemia, ↑ fosfaturia, calcitriol ↑ N, calcificaciones ectópicas	Mutaciones en los genes GALNT3, FGF23, concentraciones ↓ FGF23 y klotho (niveles ↑ de FGF23)
<b>insuficiencia renal</b>	Hiperfosfatemia, hipofosfaturia, ↓ de calcitriol	Concentraciones ↑ de FGF23 y FGF7

En el esquema se muestra la clasificación de las alteraciones de la regulación del fosfato en las diferentes formas clínicas de raquitismo hipofosfatémico en relación a la alteración fenotípica y circulación de fosfatoninas<sup>(15)</sup>.

El raquitismo renal hipofosfatémico ligado al cromosoma X (XLH) se manifiesta en los primeros

2 años de la vida, cursando con hipofosfatemia, fosfaturia, niveles bajos de 1-25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, FGF23 incrementado, PTH normal, retardo estatural progresivo, arqueamiento de miembros inferiores y aparición de raquitismo en la infancia (defecto de formación del osteoide debido a carencia de fosfato en el hueso)<sup>(12-15)</sup>.

## GENÉTICA DEL PADECIMIENTO DOMINANTE LIGADO AL CROMOSOMA X

Los padres afectados transmiten la enfermedad a todas sus hijas a través del cromosoma X. Las madres afectadas transmiten la enfermedad al 50% de su descendencia independientemente del sexo.

El gen responsable es el PHEX (gen regulador del fosfato con homología a endopeptidasa en el cromosoma X). Codifica una metaloproteasa dependiente del zinc que es hallada en la membrana de la superficie celular de los osteoblastos, osteocitos, y odontoblastos. Han sido descritas mutaciones múltiples en el gen PHEX, la mayoría de los cuales resultan en una pérdida funcional de la proteína PHEX, que se encuentra localizada en el brazo corto del cromosoma X, en la región Xp22.1.

Ocasiona una reabsorción deficitaria de fosfato en el túbulo proximal y una disminución en la producción del calcitriol, debido a que el gen mutado impide la degradación del FGF23 circulante y su incremento altera el CoNaPi2a y 2c en pacientes con XLH (2, 15, 16, 17)

El tratamiento es suplementar sales de fosfato y vitamina D activa. Puede usarse además diuréticos tiazidas y ahorradores de potasio.

Debemos tener en cuenta que la nefrocalcinosis e hiperparatiroidismo son complicaciones secundarias de la terapia. El uso de calcimiméticos en los casos de hiperparatiroidismo primario o secundario puede ser beneficioso. Tales opciones terapéuticas no han sido usadas en estos pacientes, pero se reportan resultados prometedores (3, 18, 19)

En el futuro, los anticuerpos específicos probablemente serán el enfoque más fisiológico. A la fecha, aunque los resultados son prometedores en modelos animales, ningún reporte ha sido publicado en humanos<sup>(20)</sup>

La corrección quirúrgica de las deformidades óseas en miembros inferiores se deben realizar en la adultez temprana, cuando el cartílago de crecimiento se ha consolidado<sup>(13, 14, 15)</sup>

Los objetivos del estudio son los siguientes: analizar la frecuencia de XLH en el lapso de 10 años (2002-2011), determinar los hallazgos

clínicos, de laboratorio y radiológicos, analizar el score de desviación standard en talla (HSDS) al diagnóstico y seguimiento y analizar la eficacia de la terapia en el crecimiento longitudinal con relación a la edad de inicio del tratamiento.

## MATERIALES Y MÉTODOS

El siguiente es un estudio retrospectivo, observacional y longitudinal basado en los datos clínicos obtenidos de la consulta ambulatoria del Servicio de Nefrología del Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN) durante los años 2002-2011.

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de raquitismo, los que fueron proporcionadas por la Oficina de Estadística, vistos ambulatoriamente en los consultorios de genética, traumatología, endocrinología y nefrología. De 123 paciente con diagnóstico de raquitismo, 22 (18%) correspondieron al diagnóstico de XLH, basados en a) criterios clínicos, que incluyen retardo de crecimiento, arqueamiento de miembros inferiores, alteración en la marcha, disminución en la fuerza muscular y ensanchamiento epifisiario; b) criterio de laboratorio, que incluye hipofosfatemia, normocalcemia, fosfatasa alcalina elevada, PTH normal o elevada, disminución de  $1-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , hiperfosfaturia, normocalciuria y porcentaje de reabsorción tubular de fósforo (%RTP) disminuido; c) criterio radiológico, que considera signos radiológicos de raquitismo.

Se analizaron parámetros demográficos, clínicos, de laboratorio, radiológicos, terapéuticos y complicaciones en los 22 pacientes.

En el análisis estadístico se utilizó el programa Microsoft Office Excel 2007. El procesamiento de datos se realizó por estadística descriptiva standard (tabulación computarizada, elaboración de tablas, gráficas para las variables estudiadas). Para el cálculo de Z score talla (HSDS), se aplicó el programa en Excel 2005 de la NCHS y WHO Anthro 2009.

## RESULTADOS

De 123 pacientes con diagnóstico de raquitismo, 22 (18%) correspondieron al diagnóstico de XLH, según los criterios señalados previamente.

El 82% fueron de sexo femenino. La edad promedio al inicio de la enfermedad fue 1.8 años, (DS 0.88), y al diagnóstico (1ra consulta) 4.3 años, (DS 2.7).

Dieciséis (73%) fueron pre-escolares y de ellos, 5 menores a 2 años. Seis (27%) fueron mayores a 6 años. De los 22 pacientes, 18% proceden de provincias (tabla 1). Hubo antecedente familiar en 12 casos (55%).

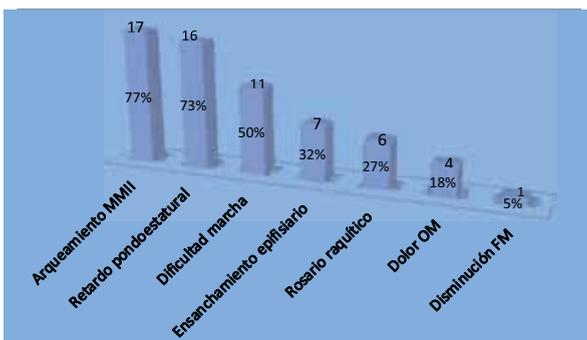
**Tabla 1:** Sexo, edad, seguimiento y procedencia de los 22 Pacientes con Raquitismo Renal Hipofosfatémico Ligado al Cromosoma X.

Paciente	Sexo	Edad * inicio	Edad * diagnóstico	Seguimiento*	Procedencia
A	f	1.6	2.7	1.3	Lima
B	f	1.5	2.5	3	Lima
C	f	1.5	6.8	4.3	Lima
D	f	4	10	1	Lima
E	f	1.6	2.5	6.3	Lima
F	f	1.7	2.8	13.8	Lima
G	f	1	2.1	9.4	Lima
H	f	2	2.4	15.3	Lima
I	f	2.1	7.1	3.7	Lima
J	f	1	1.8	5.4	Lima
K	f	1.6	2.1	9.1	Lima
L	f	1.2	2.1	3.8	Lima
M	m	1.5	2.6	1.3	Chimbote
N	f	4.2	5.8	3.6	Lima
O	m	0.6	1.9	1.7	Lima
P	f	1.5	5	0.5	Chimbote
Q	f	1.7	3.6		Lima
R	f	1.3	2.7		Lima
S	m	1.5	11		Lima
T	m	3	6		Lima
U	f	2	6.6		Huancavelica
V	f	2	4.3		Cajamarca
Σ		1.8227	4.291	5.2188	
DS		0.8772	2.67	4.5084	
R		0.6-4.2	1.8-11	0.5-15.3	

f: femenino, m: masculino, Σ: promedio, (\*) años.

Las manifestaciones clínicas se señalan en el gráfico 1. Hubo deformidad en miembros inferiores y retardo pondoestatural en más del 70% de los casos, dificultad en la marcha en el 50% y en un porcentaje menor se observó ensanchamiento epifisario, rosario raquíctico, dolor osteo-muscular y disminución de fuerza muscular.

**Gráfico 1:** Manifestaciones Clínicas de los Pacientes con Raquitismo Renal Hipofosfatémico Ligado al Cromosoma X.



MMII: Miembros inferiores, OM: osteo muscular, FM: fuerza muscular.

En el análisis de laboratorio, el calcio, creatinina, pH y bicarbonato séricos fueron normales al diagnóstico y en el último control. El fósforo sérico fue en promedio 2.5 (DS 0.31) al momento del diagnóstico y 2.7(DS 0.45) al seguimiento, así como la fosfatasa alcalina en promedio 1126 (DS 690) y 1119 (DS 323) respectivamente. En diez casos se realizó estudio de PTH siendo en promedio 65.8 (DS 16.4) y se determinó 1-25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> con un valor promedio de 19.8(DS 12.4) en las evaluaciones iniciales (tabla 2).

**Tabla 2:** Laboratorio Sérico en Pacientes con Raquitismo Renal Hipofosfatémico Ligado al Cromosoma X.

Laboratorio sérico.												
	Cr i	Cr f	Ca i	Ca f	P i	P f	F.A.i	F.A.f	Ph	HCO <sub>3</sub>	PTH	Vit D
	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl	U/L	U/L		mEq/L	pg/ml	pg/ml
Determinados	22	12	22	17	22	17	20	7	19	19	10	9
Σ	0.37	0.36	9.667	9.935	2.53	2.74	1126	1119	11.3	21.32	65.8	19.79
DS	0.092	0.04	0.939	0.784	0.31	0.45	690.6	323	15.3	2.207	16.44	12.42

Cr: creatinina, Ca: calcio, P: fósforo, F.A.I: fosfatasa alcalina, HCO<sub>3</sub>: bicarbonato, PTH: parathormona, Vit D: 1-25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>, i: inicial, f: final, Σ: valor promedio.  
Valores normales: PTH intacta: 10-50 pg/ml, vitamina D: 1-25: 27-71 pg/ml, F.A.I <645 U/L

Todos tuvieron fosfatúria y el calcio en orina fue normal. En 19 pacientes se determinó %RTP, siendo en promedio 69%, (DS 16) (tabla 3). En el análisis de orina no hubo proteinuria ni glucosuria y en 2 casos se evidenció hemoglobina y leucocitúria leve (no mostrados en la tabla 3).

**Tabla 3:** Laboratorio en Orina en Pacientes con Raquitismo Renal Hipofosfatémico Ligado al Cromosoma X.

Laboratorio en orina.			
	P urinario	Ca urinario	%RTP
Determinado	22	22	19
Σ	18.45	0.92	69.06
DS	8.47	0.70	16.05

P : fósforo, Ca: calcio,  
%RTP: porcentaje de reabsorción tubular de fósforo.  
Valores normales en orina : Ca:<4mg/kg, P: ≤15mg/kg

De los 3 casos que no se realizaron %RTP, dos de ellos tuvieron estudio de PTH normal y 1-25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> disminuida y el tercer paciente tuvo fósforo sérico en 2.8 mg/dl y fosfatasa alcalina 969 U/L.

En los estudios radiológicos, se observó rarefacción ósea en 18 pacientes, que corresponden al 100% de los casos determinados y se evidenció edad ósea retrasada en el 64% de los casos. Hubo nefrocalcinosis en 5 pacientes (28%) y urolitiasis en 1 (5. 5%) de 18 ecografías renales realizadas (tabla 4).

**Tabla 4:** Estudios de Imágenes en Pacientes con Raquitismo Renal Hipofosfatémico Ligado al Cromosoma X.

Estudio de Imágenes.			
	Determinados	Afectados	%
Ensanchamiento epifisiario	18	18	100
Edad ósea	11	7	64
Nefrocalcinosis	18	5	28
Urolitiasis	18	1	6

Para el análisis del score de desviación standard en talla (HSDS) se agruparon en 3 categorías: a) pacientes con Z score >-1.88, seis casos, siendo la mayoría menores de 3 años, a la edad del diagnóstico, excepto un paciente de 5.8 años al momento de la primera consulta, pero quien procedía de España, estando ya en tratamiento; b) siete pacientes con Z score < -1.88 menores de 6 años; c) tres pacientes con Z score < -1.88 mayores de 6 años (tablas 5 y 6).

**Tabla 5:** Z Score en Talla en Pacientes con Raquitismo Renal Hipofosfatémico Ligado al Cromosoma X. Grupo A

Z Score en Talla.							
Grupo A: ZS > -1.88.							
Paciente	Sexo	ZS inicial	ZS final	Tto	Edad* inicial	Edad* Dx	TS
B	f	-1.7	-2.2	R	1.5	2.5	3
E	f	-1.4	-2	R	1.6	2.5	6.3
F	f	-1.4	-2.6	I	1.7	2.8	13.8
G	f	-1.1	-2	R	1	2.1	9.4
L	f	-1	-3	I	1.2	2.1	3.8
N	f	-0.4	-1.8	I	4.2	5.8	3.6

ZS: Z score, Tto: tratamiento, Dx: diagnóstico, TS : tiempo seguimiento en años, R: regular, I: irregular, (\*) en años .

En el grupo A se puede observar, que hubo mayor afectación en la medición final, en aquellos casos que siguieron tratamiento irregular. En el grupo B, en 3 de siete pacientes, su Z score final tuvo un marcado deterioro, en correlación con terapia irregular, versus aquellos que si recibieron tratamiento regular, en los que hubo mejoría o se mantuvieron con igual Z score. En el grupo C por el contrario, observamos que a pesar del inicio tardío del tratamiento, hubo ligera mejoría en su talla final con relación a la inicial, ya que todos cumplieron con el tratamiento (tablas 5 y 6).

**Tabla 6:** Z Score en Talla en Pacientes con Raquitismo Renal Hipofosfatémico Ligado al Cromosoma X. Grupos B y C.

Z Score en Talla.								
Grupos B y C: ZS < -1.88.								
Edad	Paciente	Sexo	ZS inicial	ZS final	Tto	Edad* inicial	Edad* Dx	TS
Grupo B < 6 a	O	m	-3.1	-3.9	R	0.6	1.9	1.7
	J	f	-2.5	-4.9	I	1	1.8	5.4
	A	f	-2	-2.1	R	1.6	2.7	1.3
	H	f	-2.6	-5.6	I	2	2.4	15.3
	K	f	-1.8	-3.1	I	1.6	2.1	9.1
	M	m	-3.5	-3.5	I	1.5	2.6	1.3
	P	f	-2.8	-3.1	NR	1.5	5	0.5
Grupo C >6a	C	F	-6.7	-5.3	R	1.5	6.8	4.3
	D	f	-4.4	-4.1	R	4	10	1
	I	f	-4	-3.9	R	2.1	7.1	3.7

ZS: Z score, Tto: tratamiento, Dx: diagnóstico, TS: tiempo seguimiento en años, R: regular, I: irregular, (\*) en años, NR: no recibió.

Seis pacientes, a pesar de haber tenido una sola consulta, fueron incluidos en el estudio, ya que reunieron criterios clínicos, de laboratorio y signos radiológicos de raquitismo. Cuatro de ellos tuvieron Z score muy deteriorado (tabla 7).

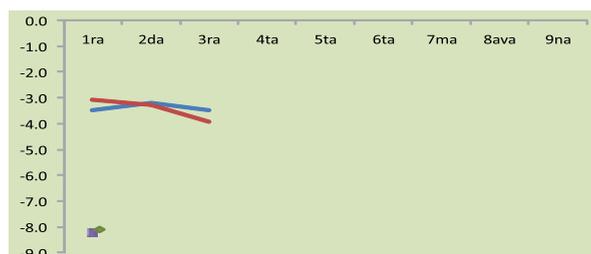
**Tabla 7:** Z Score en Talla en Pacientes con Raquitismo Renal Hipofosfatémico Ligado al Cromosoma X.

Z Score en Talla.				
Paciente	Sexo	ZS inicial	Edad* inicial	Edad* Dx
Q	f	-3.1	1.7	3.6
R	f	-0.5	1.3	2.7
S	m	-8.2	1.5	11
T	m	-8.2	3	6
U	f	-4.9	2	6.6
V	f	-4.5	2	4.3

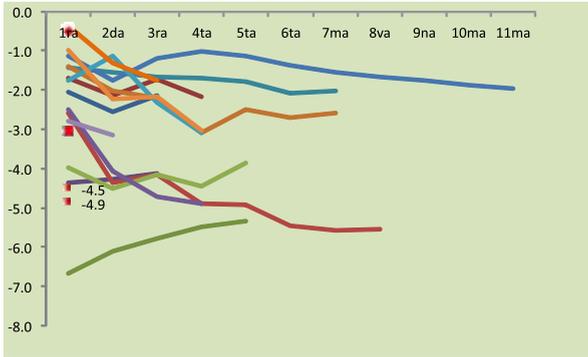
ZS: Z score, Dx: diagnóstico, (\*) en años

En el gráfico 2 se muestra el score de desviación standard en talla (HSDS) de los 4 niños y en el gráfico 3 el HSDS de las 18 niñas a través del tiempo de seguimiento en la consulta, haciendo la salvedad de que 2 varones y 4 mujeres tuvieron una sólo consulta como podemos observar en ambas gráficas.

**Gráfico2:** Z Score T/E. Niños con Raquitismo Renal Hipofosfatémico Ligado al Cromosoma X.



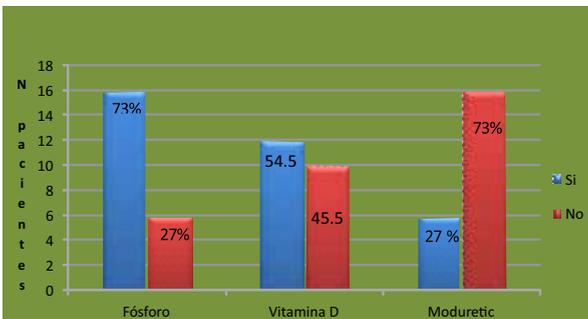
**Gráfico 3:** Z Score T/E. Niñas con Raquitismo Renal Hipofosfatémico Ligado al Cromosoma X.



El tiempo promedio de seguimiento ambulatorio fue de 5.2 años (DS 4. 15) (tabla 1).

Dieciséis pacientes (73%) recibieron tratamiento con sales de fosfato, siendo regular la terapia en 10 de ellos. Doce pacientes (54%) recibieron calcitriol (1-25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>), siendo en 5 su uso constante. Seis pacientes (27%) recibieron hidroclorotiazida-amiloride, siendo su consumo regular en 3 de ellos (gráfico 4).

**Gráfico 4:** Tratamiento recibido por los Pacientes con Raquitismo Renal Hipofosfatémico Ligado al Cromosoma X.



**DISCUSIÓN**

El siguiente estudio es un estudio retrospectivo, observacional y longitudinal de pacientes con diagnóstico de Raquitismo Renal Hipofosfatémico Ligado al Cromosoma X (XLH) atendidos en la consulta ambulatoria del Servicio de Nefrología del Instituto Nacional de Salud del Niño durante un periodo de 10 años (2002-2011), con la finalidad de analizar los 4 objetivos señalados previamente.

Los 22 casos reportados correspondieron al diagnóstico de XLH, cuya variedad clínica es la más frecuente, siendo su inicio generalmente antes de los 2 años.

Se observó que hay retraso en acudir a la primera consulta, pues el diagnóstico se realizó

en promedio a los 4. 3 años, habiendo iniciado la enfermedad a la edad promedio de 1. 8 años. La edad al diagnóstico, en 3/4 de los casos, fue en la etapa pre-escolar y de ellos sólo cuatro (18%) fueron menores a 2 años y 6 acudieron tardíamente a la consulta. Esto significa que sólo 1/5 de los casos acuden a la edad probable de inicio de la enfermedad.

No hubo diferencia en la edad de diagnóstico entre los pacientes que vienen de provincias en comparación con los que viven en Lima. Hay el mismo grado de desconocimiento en ambas poblaciones.

Hubo un predominio en el sexo femenino por ser un padecimiento dominante ligado al cromosoma X (1, 14, 21)

Doce pacientes (55%) tuvieron antecedentes familiares, los otros 10 pacientes probablemente fueron formas esporádicas. Se reporta que el XLH es causado por mutaciones inactivantes en el PHEX en el 87% y 72% de los casos familiares y esporádicos respectivamente (1, 22). Otros autores refieren que el análisis genómico del PHEX detecta más de 3/4 de las mutaciones en los pacientes con XLH familiar y 1/3 en los casos de mutaciones esporádicas (23, 24).

Los hallazgos clínicos, los de laboratorio y radiológicos, son similares a los reportados en otros estudios (1, 12, 14, 15).

El análisis de score de desviación standard en talla (HSDS) fue mejor en aquellos que recibieron tratamiento en forma regular, independientemente del grupo etario, tal como se ve en la tabla 6, aunque no alcanzaron el crecimiento normal. En el grupo A (tabla 5), se puede observar que en los últimos controles hubo deterioro del Z score en 5 de ellos (Z S >-2) excepto el paciente procedente de España, quien tuvo un Z score final de -1. 81, pero que empeoró en relación a su valor inicial, que fue -0. 4, debido, en todos ellos, al tratamiento irregular que tuvieron en el periodo de seguimiento.

Una observación a tener en cuenta es, que el fósforo sérico usualmente no se normaliza con el suplemento de sales de fósforo, pero se observa mejoría en el crecimiento. La fosfatasa alcalina se incrementa para tratar de proveer más fosfato a las células óseas, una vez que cantidades adecuadas de fósforo son suplementadas, la actividad enzimática disminuye, por tal motivo la fosfatasa alcalina es un buen indicador de la homeostasis

del fósforo dentro del tejido óseo<sup>(1)</sup>. En relación al uso de vitamina D activa, se reporta un efecto directo corrigiendo la deformación ósea<sup>(1, 25, 26)</sup>.

El tratamiento es con sales de fósforo, pero la mejoría de la mineralización ósea es menos efectiva que en el raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante en que el tratamiento con sales de fósforo es más eficaz, pero su presentación clínica es sumamente rara, siendo su aparición mayormente en la adolescencia o en la adultez<sup>(13)</sup>.

El tratamiento recibido por nuestros pacientes fue en base a sales de fosfato (50-100 mg/kg de fósforo elemental), calcitriol 15-60 ng/kg, hidroclorotiazida 1-2. 5 mg/kg y amiloride 0. 3-0. 5 mg/kg<sup>(1, 2, 3, 5)</sup>. En cinco casos (28%) hubo nefrocalcinosis, complicación frecuente de la terapia con calcitriol, aunque en nuestro reporte se encuentra por debajo de lo reportado en otras series<sup>(1, 27)</sup>. La patogénesis de la nefrocalcinosis es pobremente entendida, los factores de riesgo incluyen episodios de hipercalciuria e hipercalcemia, en adición a la cristalización de oxalato de calcio, secundario a la hiperoxaluria entérica<sup>(1, 3, 10)</sup>.

Estudios recientes sugieren que dosis menores de fosfatos y calcitriol pueden ser administrados con la introducción de calcimiméticos como terapia adyuvante y evitar así complicaciones como la nefrocalcinosis<sup>(1, 28)</sup>.

La hipofosfatemia crónica en niños se debe fundamentalmente a desórdenes genéticos, tanto de transportadores de fósforo primarios como desregulación hormonal en la homeostasis del fósforo, esto implica que debemos realizar estudios hormonales y genéticos en aquellos pacientes que tienen criterios diagnósticos de raquitismo hipofosfatémico y diferenciar a que forma clínica pertenecen y de esa manera indicar la terapia más adecuada<sup>(1, 2)</sup>.

## CONCLUSIONES

El Raquitismo Renal Hipofosfatémico Ligado al Cromosoma X es una causa importante de retardo en el crecimiento en la edad pediátrica. Hay mayor incidencia en el sexo femenino por el tipo de herencia dominante ligado al cromosoma X. La forma esporádica puede observarse en un porcentaje importante. La nefrocalcinosis es una complicación que se debe tener presente, no así la nefrolitiasis, cuya presencia es excepcional. Nuestros hallazgos enfatizan la importancia del diagnóstico temprano, que nos permita dar tratamiento antes de que el crecimiento se vea más comprometido. No hubo influencia del género en el crecimiento. El crecimiento progresivo insuficiente se pudo evitar con el inicio precoz del tratamiento.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Quinlan C, Guegan C, et al. Growth in PHEX-associated X-linked hypophosphatemic rickets: the importance of early treatment. *Ped. Nephrol.* 2012; 27: 581-588.
2. Gattineni J, Baumi M. Genetic disorders of phosphate regulation. *Ped Nephrol.* 2012; 27:1477-1487.
3. Bacchetta J, Salusky I. Evaluation of hypophosphatemia: Lesson from patients with genetic disorders. *AJKD.* 2012; 59:152-159.
4. Bugg NC, Jones JA. Hypophosphatemia. Pathophysiology, effects and management on the intensive care unit. *Anesthesia.* 1998; 53:895-902.
5. Gattineni J, Baum M. Regulation of phosphate transport by fibroblastic growth factor 23 (FGF23) implications for disorders of phosphate metabolism. *Ped Nephrol.* 2010; 25:591-601.
6. Li H, Martin AC et al. Compound deletion of FGF 23 and FGFR4, Partially rescues the Hyp Mouse phenotype. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010; 300:E08-517.
7. Yamasaki Y, Tamada T et al. Anti-FGF23 neutralizing antibodies show the physiological role and structural features of FGF23. *J Bone Miner Res.* 2008; 23:1509-1518.
8. Gattineni J, Bates C et al. FGF23 decreases renal NaPi-2a and NaPi2c expression and induces hypophosphatemia in vivo predominantly via FGF receptor1. *Am J Physiol RenalPhysiol.* 2009; 297:F282-F291.
9. Alon US. Clinical practice. Fibroblast growth factor (FGF) 23:a new hormone. *Eur J Pediatr.* 2011; 170:545-554.
10. Goretti M, Penido M, Alon U. Phosphate homeostasis and its role in bone health. *Ped Nephrol.* 2012; 27:2039-2048.
11. Tiosano D, Hochberg Z. Hypophosphatemia: the common denominator of all rickets. *J Bone Miner Metab.* 2009; 27:392-401.
12. Gordillo G. Raquitismo hipofosfatémico. *Nefrología Pediátrica.* Editorial Elsevier España SA 2da Ed. 2003; 301-307.
13. Negri AL, Negrotti T. Distintas formas de presentación clínica del raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante por mutación del FGF23 en una familia. *Medicina.* 2004; 64:103-106.
14. Quintana López G. Raquitismo hipofosfatémico ligado a X (XLH). *Rev Colombiana Reumat.* 2008; 15:117-122.
15. Luis Yanes Ma. L. Raquitismo hipofosfatémico familiar. *Bol Pediatr (España).* 2010; 50:56-61.
16. PrieD, Ureña Torres et al. Latest finding phosphate homeostasis. *Kid Int.* 2009; 75:882-889.
17. Amir S, Ahzadeh N et al. Hereditary disorder of renal phosphate wasting. *Nature Rev Nephrol.* 2010; 6:657-665.
18. RaederH, Shaw N et al. A case of X-linked hypophosphatemic rickets: complications and the therapeutic use of cinacalcet. *Eur J Endocrinol.* 2008; 159 suppl. :5101-5105.
19. Alon US, Levy Olomucky R et al. Calcimimetics as an adjuvant treatment for familiar hypophosphatemic rickets. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3:658-664.
20. Aono Y, Yamazaki Y et al. Therapeutic effects of anti-FGF23 antibodies in hypophosphatemic rickets/osteomalacia. *J Bone Miner Rev.* 2009; 24:1879-1888.
21. Yuan B, Takaiwa M et al. Aberrant PHEX function in osteoblast and osteocytes alone underlies murine X-linked hypophosphatemia. *J Clin Invest.* 2008; 118:723-734.
22. Gauchet C, Walrant-Debray O et al. PHEX analysis in 118 pedigrees reveals new genetic clues in hypophosphatemic rickets. *Hum Genet.* 2009;125:401-411.
23. Holm JA, Nelson AE et al. Mutational analysis and genotype-phenotype correlation of the PHEX gene in X-linked hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:3889-3899.
24. Christie P26T, Harding B et al. X-linked hypophosphatemia attributable to pseudoexons of the PHEX gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:3040-3044.
25. Boskey A, Frank A et al. The PHEX transgenic corrects mineralization defects in 9 month-old hypophosphatemic mice. *Calcif. tissue Int.* 2009; 84:126-137.
26. Ecarot B, Glurieux FH et al. Effect of 1-25 dihydroxyvitamin D3 treatment on bone formation by transplanted cells from normal and X-linked hypophosphatemic mice. *J Bone Miner Res.* 1995; 10:424-431.
27. Kooh SW, Binet A et al. Nephrocalcinosis in X-linked hypophosphatemic rickets. Its relationship to treatment, kidney function and growth. *Clin Invest Med.* 1994; 17:123-130.
28. Alon US, Levy-Olomucky R et al. Calcimimetics as an adjuvant treatment for familiar hypophosphatemic rickets. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3:658-664.