

# Raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X: a propósito de un caso

X-Linked Hypophosphatemia: A case report

Raquitismo hipofosfatémico ligado ao cromossomo X: relato de caso

José Andrés Tascón Arcila, MD<sup>1</sup>

María Carmen Baquero Rodríguez, MD<sup>2</sup>

Ana Katherina Serrano Gayubo, MD<sup>3</sup>

Richard Baquero Rodríguez, MD<sup>4\*</sup>

**Recibido:** 27 de septiembre de 2022 • **Aprobado:** 15 de noviembre de 2023

**Doi:** <https://doi.org/10.12804/revistas.urosario.edu.co/revsalud/a.12474>

**Para citar este artículo:** Tascón Arcila JA, Baquero Rodríguez MC, Serrano Gayubo AK, Baquero Rodríguez R. Raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X: a propósito de un caso. Rev Cienc Salud. 2024;22(2):1-12. <https://doi.org/10.12804/revistas.urosario.edu.co/revsalud/a.12474>

## Resumen

**Introducción:** el raquitismo se caracteriza por una alteración en la mineralización normal del tejido óseo y, según la causa, se clasifica en formas adquiridas o hereditarias. De los raquitismos hereditarios, el raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X es el más común. Se distingue por anomalías en el metabolismo del fósforo, secundario a una alteración en el gen *PHEX*, ubicado en el cromosoma X. Como resultado de esta alteración se afecta la codificación de una metaloproteasa, cuya función es disminuir

- 1 Universidad de Antioquia (Colombia). Mass General Brigham-Harvard Medical School (Estados Unidos).
- 2 Departamento de Pediatría y Puericultura, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia (Colombia). Hospital Universitario San Vicente Fundación (Colombia). Asociación Colombiana de Nefrología Pediátrica (Colombia).
- 3 Fresenius Medical Care. Departamento de Pediatría y Puericultura, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia (Colombia). Asociación Colombiana de Nefrología Pediátrica (Colombia).
- 4 Docente instructor, Facultad de Medicina, Universidad CES (Medellín, Antioquia). Pediatra, Salud Sura (Medellín, Colombia). Miembro de la Sociedad Colombiana de Pediatría, regional Antioquia (Medellín, Colombia).

José Andrés Tascón Arcila, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6647-2842>

María Carmen Baquero Rodríguez, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2800-4233>

Ana Katherina Serrano Gayubo, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0584-7844>

Richard Baquero Rodríguez, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1805-005X>

\* Autor de correspondencia: [richard.baquero@udea.edu.co](mailto:richard.baquero@udea.edu.co)

las concentraciones séricas del factor de crecimiento fibroblástico-23, que resulta en la pérdida anormal de fósforo por orina. Clínicamente, se presenta con deformidades óseas en los miembros inferiores, dolor óseo, talla baja y alteraciones dentales. El diagnóstico es clínico, asociado con hipofosfatemia, fosfaturia y hallazgos radiológicos de raquitismo, que se confirman con la prueba molecular variante patogénica del gen *PHEX*. *Presentación del caso:* se describe el caso de una paciente de 5 años de edad a quien se le diagnosticó esta enfermedad, lo que permitió el inicio de un tratamiento oportuno y un abordaje integral. *Conclusión:* por tratarse de una enfermedad hereditaria poco común, con debut en la infancia y gran impacto en el crecimiento longitudinal y salud ósea que afecta la calidad de vida de los niños, el conocimiento de este caso tiene como objetivo brindar herramientas básicas para un abordaje que lleve a un diagnóstico temprano, dado que esto es clave para el pronóstico, seguimiento y tratamiento multidisciplinario de esta patología.

**Palabras clave:** raquitismo; raquitismo hipofosfatémico; hipofosfatemia; fósforo.

### Abstract

*Background:* Rickets is characterized by an alteration in the normal mineralization of bone tissue and can be classified into acquired or hereditary forms. X-linked hypophosphatemic rickets (XLH) is the most common cause of hereditary forms. It is distinguished by an abnormal phosphorus metabolism attributed to a mutation in the *PHEX* gene (phosphate regulating endopeptidase analog, X-linked), located on the X chromosome. This abnormal gene affects the encoding of a metalloprotease responsible for decreasing serum levels of fibroblast growth factor - 23 (FGF-23), leading to an abnormal loss of phosphorus through urine. Patients present with bone deformities in the lower limbs, bone pain, short stature, and dental abnormalities. The diagnosis is made by the clinical presentation, associated with hypophosphatemia, phosphaturia and radiological findings suggestive of rickets and it is confirmed by molecular testing with the identification of the mutation in the *PHEX* gene. *Case presentation:* We describe the case of a 5-year-old patient diagnosed with XLH. Early diagnosis allowed to have an early treatment implementation, resulting in improved clinical outcomes. *Conclusion:* As a rare hereditary disease with onset in childhood and significant impact on longitudinal growth, bone health and potential impacts on the children quality of life, we aim to provide basic clinical tools for a comprehensive diagnostic approach of XLH.

**Keywords:** Rickets; hypophosphatemic rickets; hypophosphatemia; phosphorus.

### Resumo

*Introdução:* o raquitismo é caracterizado por uma alteração na mineralização normal do tecido ósseo, sendo classificado de acordo com a causa em formas adquiridas ou hereditárias. Dos raquitismos hereditários, o raquitismo hipofosfatémico ligado ao cromossomo X é o mais comum. É caracterizado por anormalidades no metabolismo do fósforo, secundárias a uma alteração no gene *PHEX* (phosphate regulating endopeptidase analog, X-linked), diminuição dos níveis séricos do fator de crescimento de fibroblastos-23 (FGF-23), o que resulta em perda anormal de fósforo pela urina. Clínicamente apresenta-se com deformidades ósseas nos membros inferiores, dores ósseas, baixa estatura e alterações dentárias. O diagnóstico é clínico, associado a hipofosfatemia, fosfaturia e achados radiológicos de raquitismo, confirmado com teste molecular para variante patogênica do gene *PHEX*. *Apresentação do caso:* descreve-se o caso de um paciente de 5 anos que foi diagnosticado com esta doença, o que permitiu o início do tratamento oportuno e uma abordagem abrangente. *Conclusão:* por se tratar de uma doença hereditária rara, com início na infância e grande impacto no crescimento longitudinal e na saúde óssea que afeta a qualidade de vida das crianças, o conhecimento deste caso visa fornecer ferramentas básicas para uma abordagem que resulte em um diagnóstico precoce, visto que este é fundamental para o prognóstico, acompanhamento e tratamento multidisciplinar desta patologia.

**Palavras-chave:** raquitismo; raquitismo hipofosfatémico; hipofosfatemia; fósforo.

## Introducción

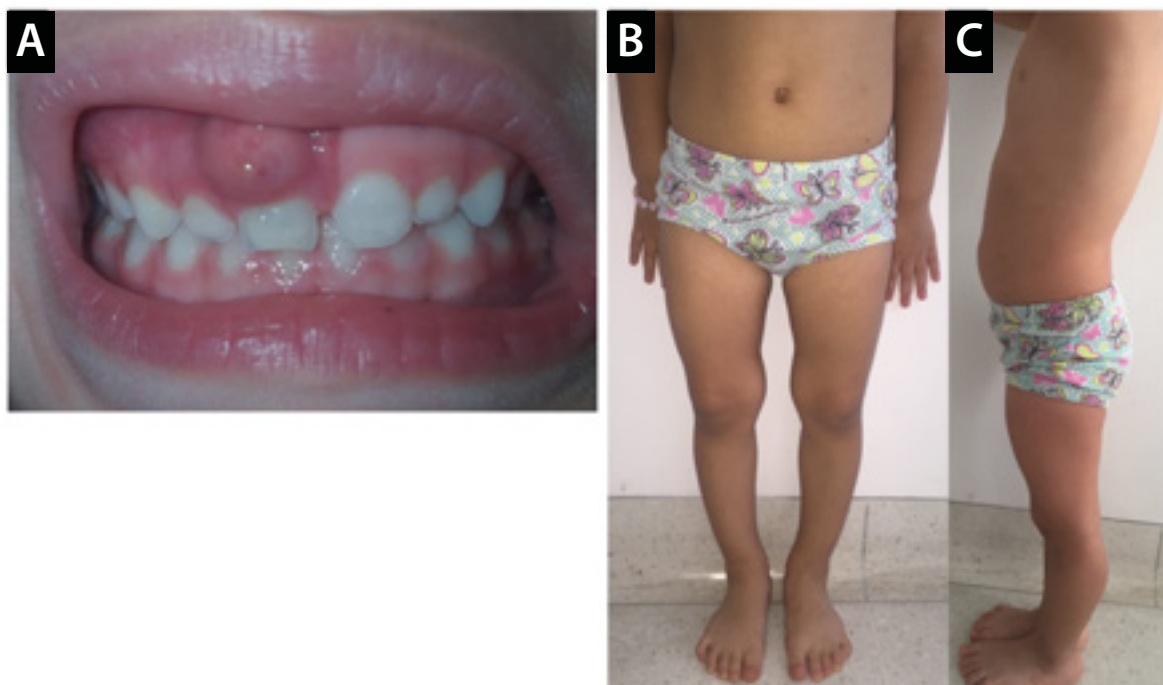
El raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X ( $RHLX$ ), también denominado *raquitismo hipofosfatémico familiar*, es una enfermedad rara con una incidencia de 1:20 000 nacidos vivos (1,2). Se considera la forma más común de hipofosfatemia hereditaria, secundario a la pérdida renal de fósforo en el túbulo proximal y distal y a una disminución en la activación de la vitamina D. Los pacientes tienen afectada la mineralización normal del tejido óseo, con retraso en el crecimiento y manifestaciones clínicas de raquitismo (3). El diagnóstico se basa en la sospecha clínica en el examen físico, asociado con la disminución del fósforo sérico y alteraciones en el calcio, la vitamina D y la paratohormona (PTH), con evidencia de alteraciones en la radiografía de huesos largos.

La detección de variantes patológicas en el gen  $PHEX$  (*phosphate regulating endopeptidase analog, X-linked*) confirma el diagnóstico de  $RHLX$ . En el artículo se describe el caso de una niña de 5 años, a quien se le diagnosticó  $RHLX$  empleando un abordaje clínico escalonado. El objetivo es proponer herramientas prácticas para una aproximación diagnóstica temprana que permita una intervención precoz, limite las secuelas asociadas y mejore los desenlaces de la enfermedad.

## Presentación del caso

El caso corresponde a una niña de 5 años de edad previamente sana, sin antecedentes familiares de importancia, quien desde los 18 meses de vida presentaba deformidad progresiva en sus miembros inferiores, asociada con limitación para la marcha con caídas frecuentes y dolor en ambas extremidades inferiores. Entre los exámenes de laboratorio iniciales se evidenció fósforo sérico bajo: 2.6 mg/dL (valor de referencia para la edad: 4.5-5.8 mg/dL; véase tabla 3). Se le diagnosticó *genu varo* patológico y se remitió a nefrología pediátrica.

Fue evaluada a los 3 años y 6 meses por nefrología pediátrica, que en el examen físico encontró signos vitales normales para la edad; talla de 87 cm y peso de 12.24 kg, con antropometría alterada en relaciones de peso y talla para la edad (P/E: -2 DE; T/E: -3 DE). El perímetro cefálico fue de 50.5 cm (+1 DE). No había dismorfismo facial, pero sí evidencia de dientes descalcificados y presencia de absceso dental en el cuadrante superior derecho (figura 1A), tórax en quilla, extremidades inferiores con evidente *genu varo* simétrico (20°) distancia intercondílea de 5 cm y ensanchamiento metafisario (figuras 1B y 1C).



**Figura 1.** Hallazgos anormales en el examen físico

A) Dientes descalcificados y presencia de absceso dental en el cuadrante superior derecho. B y C) *Genu varo* simétrico (20°).

**Fuente:** fotos tomadas con autorización de los padres de la paciente.

En el examen, el sistema cardiopulmonar fue normal, sin afectaciones neurológicas u otras alteraciones asociadas. Ante lo anterior, se sospecha raquitismo hipofosfatémico y se le solicitan estudios complementarios (tabla 1).

**Tabla 1.** Estudios complementarios realizados a la paciente del caso

Estudios	Resultado	Rangos de referencia por edad del paciente
<b>Bioquímica sanguínea</b>		
Fósforo sérico (mg/dL)	2.9	4.5-5.8
Calcio sérico (mg/dL)	9.5	8.9-10.2
Paratohormona (ng/dL)	54	15-60
Fosfatasa alcalina (u/L)	649	109-290
25 (OH) vitamina D (ng/mL)	27.25	20-50
Creatinina sérica (mg/dL)	0.38	0.2-0.4
Bicarbonato (mmol/L)	18.5	19.9-25.1

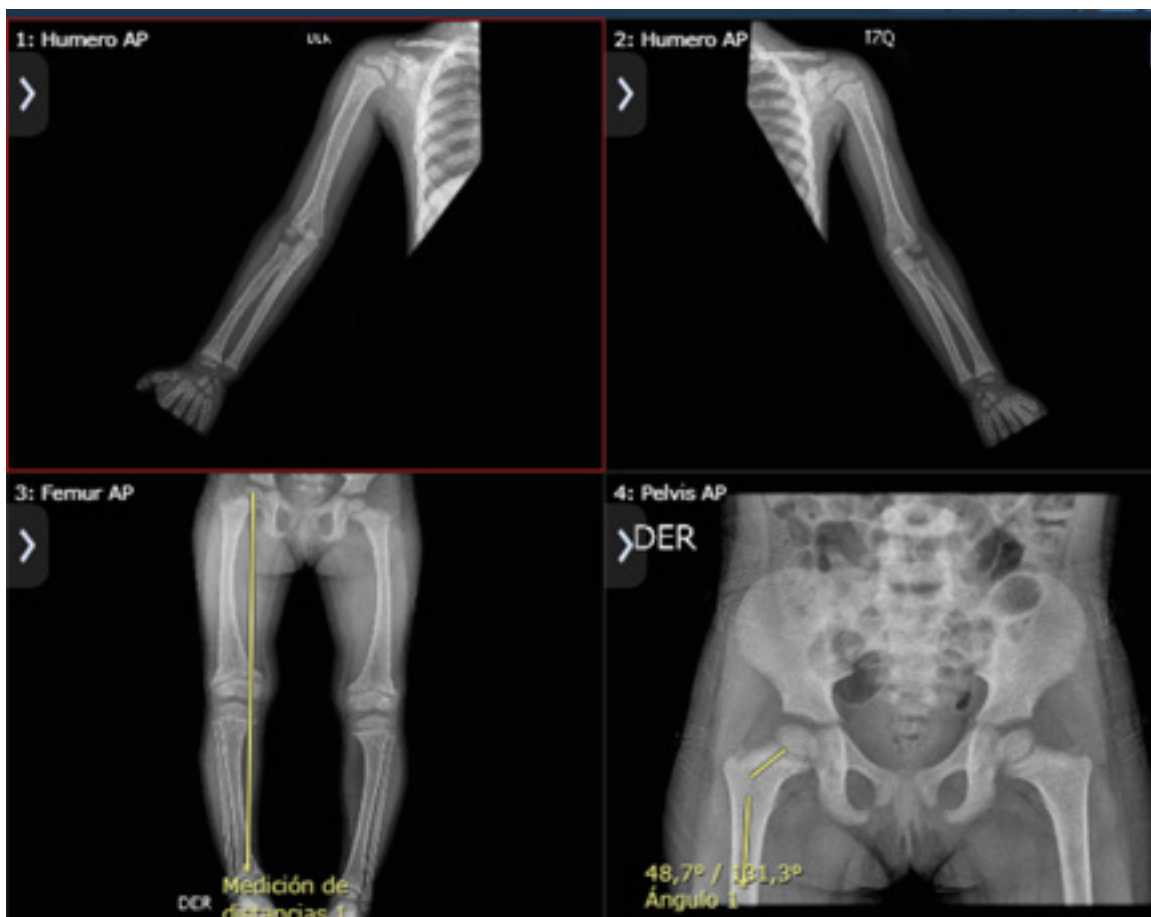
Estudios	Resultado	Rangos de referencia por edad del paciente
<b>Estudios en orina</b>		
Calcio en orina ocasional	4.7	
Fósforo en orina ocasional	65.6	
Creatinina en orina ocasional	31.35	
pH en orina	6.5	
Sedimento urinario: eritrocitos	Negativo	
Sedimento urinario: glucosuria	Negativo	
Sedimento urinario: proteínas	Negativo	
<b>Otros estudios en orina</b>		
Reabsorción tubular de fósforo (% <sub>RTP</sub> )	72%	>85% (fósforo sérico normal) >95% (fósforo sérico bajo)
Reabsorción máxima tubular de fosfato para el filtrado glomerular (TmP/GFR)*	2.1	2.8-4.4 mg/dL
Relación calcio y creatinina en orina ocasional**	0.14	<0.2

\*  $100 \times (1 - (\text{fósforo urinario} \times \text{creatinina suero} / \text{fósforo suero} \times \text{creatinina urinaria}))$  y calculada por el normograma de Walton y Bijvoet.

\*\* Calcio en orina ocasional / creatinina en orina ocasional.

Nota: los rangos de referencia se tomaron de la referencia (2).

El carpograma reportó edad ósea por debajo de  $-2$  DE para la edad cronológica y las radiografías de huesos largos evidenciaron metafisis distales de radio, cubito, fémur distal, tibia proximal en forma bilateral ensanchadas e irregulares con aspecto de “copa invertida”, *score* raquitismo 8/10 (figura 2). Se confirmó diagnóstico de hipofosfatemia de origen renal por los resultados de la reabsorción tubular del fósforo (de 72% anormal) y reabsorción máxima tubular de fosfato para el filtrado glomerular de 2.1 anormal, con función renal normal. Se descartó raquitismo carencial y síndrome de Fanconi como diagnósticos diferenciales. A la edad de 4 años y 6 meses llega el resultado de la prueba genética, que identificó una variante en el gen *PHEX* —posición: chrX:22.263.483, variante: C>T, con secuencia: p.Arg702\*ENST00000379374, copias: heterocigosis (1 copia)—, lo que configuró una variante patogénica y se confirmó el diagnóstico de *RHLX*. Recibió tratamiento farmacológico con solución de fosfato para suplencia de fósforo a dosis de 60 mg/kg por día y calcitriol. En la actualidad, continúa en seguimiento por nefrología y endocrinología pediátrica con buena evolución clínica.



**Figura 2.** Anomalías en huesos largos

Hallazgos: metáfisis distales de radio, ulna, fémur distal, tibia proximal en forma bilateral ensanchadas e irregulares con aspecto de “copa invertida”. Ángulo metafisodiafisario de  $10^\circ$  bilateral, normal. Ángulo cérvico diafisario derecho de  $131^\circ$  y el izquierdo de  $126^\circ$ . Tubulización de huesos largos normal con adecuado grosor cortical. Genu varu bilateral según eje mecánico. No hay reacción perióstica, lesiones líticas o blásticas. Alerones iliacos de aspecto normal, conservando la morfología del anillo pélvico y los agujeros obturadores. Morfología normal de ambas caderas.

**Fuente:** radiografías tomadas de la historia clínica de la paciente.

## Discusión

El crecimiento y la mineralización normal del hueso requieren concentraciones adecuadas de calcio, fósforo y vitamina D. Su alteración puede producir cambios en la mineralización ósea, que a su vez pueden llevar a raquitismo (alteración de la mineralización de la placa de crecimiento) u osteomalacia (alteración de la mineralización de la matriz ósea) en la niñez o adultez, respectivamente (4). El metabolismo del calcio y del fósforo involucra una interacción compleja de iones y hormonas, entre ellas la vitamina D, la PTH y la calcitonina (4). El riñón es uno de los órganos que tiene una participación vital en el control de la reabsorción de calcio y fósforo y en la activación de la vitamina D ( $25(\text{OH})\text{D}_3$  a  $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ) (4).

La forma activa de la vitamina D tiene como función incrementar la absorción gastrointestinal de calcio y fósforo, aumentar la mineralización, la resorción ósea y disminuir la secreción de PTH (5). Adicionalmente, el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23) desempeña un papel importante en el metabolismo del fósforo (4,6). El FGF-23 proviene de los osteocitos y osteoblastos principalmente; este factor de crecimiento disminuye los cotransportadores necesarios para la reabsorción de fósforo en el túbulo renal proximal y distal como lo son sodio/fósforo tipo IIa y IIc en la membrana luminal y el transportador de fósforo dependiente de sodio, que se localiza en la membrana basolateral (3,5,7). Por otro lado, inhibe la activación renal de la vitamina D, al ser el FGF-23 un inhibidor de la expresión del ARN mensajero de la 25(OH)D-1 $\alpha$ -hidroxilasa en el túbulo proximal, enzima necesaria para la formación de 1.25-dihidroxitamina D (8).

El RHLX se presenta secundario a variantes en el gen PHEX del cromosoma X (Xp22.1-22.2). Estas variantes inactivan la expresión de la proteína codificada por este gen, denominada como PHEX, cuya función homóloga a una endopeptidasa y tienen dentro de sus funciones reducir las concentraciones séricas del FGF-23 (2,7,9), lo que se traduce en una disminución de la reabsorción renal de fósforo en el túbulo proximal y distal secundario a niveles elevados de FGF-23. Aún es controversial si a pesar de ser PHEX una encima, afecta la expresión más que la degradación del FGF-23.

En el momento se han descrito alrededor de 350 variantes que afectan al PHEX, incluyendo de tipo *nonsense*, *missense*, de marco de lectura, deleciones y duplicaciones (10). La correlación genotipo-fenotipo de esta enfermedad aún no es del todo clara. Los pacientes mantienen niveles altos y constantes de FGF-23, que generan inhibición de la reabsorción renal proximal y distal de fósforo e inhibición de la activación de la vitamina D, lo que lleva a hipofosfatemia con fosfaturia, disminución de la absorción gastrointestinal de fósforo y posteriormente desarrollo de raquitismo (11).

Adicionalmente el gen PHEX codifica para una enzima que degrada la osteopontina, la cual, si no se depura, se deposita y contribuye a la inhibición de la mineralización (12). Las manifestaciones clínicas de esta condición se observan en los dos primeros años de vida, como describimos en nuestro caso, cuyas manifestaciones iniciaron desde los 18 meses de edad, con la evidencia de las deformidades óseas (13). Incluso en algunos pacientes la hipofosfatemia puede presentarse desde el periodo neonatal. La tabla 2 ofrece un resumen de las principales manifestaciones clínicas. Se destacan las anormalidades tempranas, como el retraso del crecimiento corporal y el crecimiento desproporcionado con talla baja; cierre tardío de las fontanelas; protuberancia del frontal y parietal con craneosinostosis (4,14); presencia de deformidades óseas (*genu valgo* o *varo*, deformidades craneales y costales), reconocidas mayormente cuando el niño inicia la bipedestación y la marcha, o alteraciones dentarias, como aparición de abscesos de forma espontánea y caries excesivas, siendo todas

estas de aparición temprana desde los primeros meses de vida y los dos primeros años con gravedad variable en cada paciente (5,16).

**Tabla 2.** Manifestaciones clínicas

Sistema	Manifestación
Muscular	Desarrollo de miopatía proximal, debilidad y rabdomiólisis
Esquelético	Baja estatura, dolor óseo, fracturas o seudofracturas, osteoartritis y entesopatía, deformidades ( <i>genu varo/genu valgo</i> ), escafocefalia
Respiratorio	Hiperventilación o hipoventilación, parálisis de los músculos respiratorios
Gastrointestinal	Disfagia e íleo
Renal	Fosfaturia, magnesuria, hipercalciuria
Hematopoyético	Hemolisis, alteración en la fagocitosis y en la función plaquetaria con desarrollo de trombocitopenia
Neurológico	Irritabilidad, confusión, encefalopatía y coma, dificultades con la audición

**Fuente:** elaborada a partir de (7,14,15).

Los hallazgos de talla baja, deformidades óseas en *genu varo*, alteraciones dentarias y presencia de absceso fueron identificados en la paciente de este caso. Diferente de los pacientes con raquitismo por deficiencia de vitamina D, la presentación de rosario costal es rara en el RHLX (17). El diagnóstico de raquitismo se basa en hallazgos clínicos, de laboratorio y radiográficos. Una vez se identifican los hallazgos clínicos compatibles con raquitismo, el siguiente paso es establecer la etiología de este. Uno de los algoritmos diagnósticos descritos en la literatura sugiere conocer inicialmente la concentración sérica de PTH. La PTH estará elevada en casos de anomalías en el metabolismo de la vitamina D, deficiencia de calcio o deficiencia de magnesio (1). Por otro lado, cuando los niveles séricos de PTH están normales, la principal causa asociada será la deficiencia de fósforo, lo que nos lleva a medir el fósforo urinario, y si este está bajo, nos debe hacer pensar en baja ingesta de fósforo o baja absorción de fósforo en el sistema gastrointestinal.

Por el contrario, si se encuentra el fósforo urinario alto, nos debe hacer pensar en alteraciones en la reabsorción renal de fósforo, donde una de las causas es el RHLX. En estos pacientes, los niveles de  $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$  son normales-bajos, el calcio y magnesio sérico son normales y la fosfatasa alcalina usualmente se encuentra en valores altos, lo cual es especialmente en la edad pediátrica (5,13). La función renal medida por concentración plasmática de creatinina es normal con una tasa de filtración glomerular normal para la edad (15). La tabla 3 resume los valores normales de los diferentes iones y hormonas evaluados en el diagnóstico de raquitismo. Nuestro caso evidenció las características clínicas típicas de la enfermedad, las cuales se correlacionaron con las pruebas de laboratorio y radiografías descritas.

Tabla 3. Valores de referencia según edad

Grupo de edad	Calcio ionizado (mg/dL)	Fósforo sérico (mg/dL)	25(OH)D (ng/mL)	1.25(OH)D (pg/mL)	PTH (pg/mL)
1 a 24 meses	5.2-5.9	4.8-7.4	34.14 ± 4.04	8-72	14.8-28
2 a 5 años	4.65-5.25	4.5-5.8	34.14 ± 4.04	15-90	14.8-28
6 a 11 años	4.65-5.25	3.5-5.5	35.31 ± 5.02	15-90	14.8-34
>12 años	4.65-5.25	2.4-4.5	34.52 ± 4.39	15-90	15-29.15

Fuente: elaborado a partir de (17,18).

El tratamiento se basa en la suplementación de fósforo y vitamina D activa (calcitriol), que busca contrarrestar la pérdida de fósforo renal y mejorar la absorción gastrointestinal del fósforo y suprimir la acción de la PTH (19). Esta suplementación se mantiene hasta que el paciente complete su crecimiento, pero también se plantea continuarla en dosis menores para prevenir el desarrollo de osteomalacia en la adultez (18). Así, se constituye en un tratamiento para el control de los síntomas y no de curación; incluso algunos pacientes no logran cantidades normales de fósforo en la sangre (16). Los principales objetivos del tratamiento son: disminuir la severidad de las anomalías óseas, mejorar el crecimiento lineal y reducir síntomas como el dolor asociado a hueso y articulaciones y normalizar la fosfatasa alcalina. En la tabla 4 se enumeran las dosis recomendadas de los suplementos de fosfatos y calcitriol.

Tabla 4. Recomendaciones de rango de dosis para suplementación

Edad	Suplemento con fosfatos	Calcitriol
Menores de 3 años	55-70 mg/kg/día 5 a 6 veces día	30 ng/kg/día en 1 a 2 tomas día
Entre 3 y 7 años	45-60 mg/kg/día 5 a 6 veces día	20-25 ng/kg/día en 2 tomas día
Mayores de 8 años	35-50 mg/kg/día 5 a 6 veces día	10-15 ng/kg/día en 2 tomas día
Mayores de 12 años	0-1000 mg/día 2 veces día	0-750 ng/día en 2 tomas día

Fuente: tomada de (19).

En abril de 2018, la Food and Drug Administration de Estados Unidos aprobó el uso de un anticuerpo monoclonal (KRN23-Burosumab) contra el FGF-23. Al inhibir el FGF-23, se mejora la reabsorción renal del fósforo, y con esto, las concentraciones séricas; además, permite la activación de la vitamina D (20). Actualmente, en niños tiene indicación en mayores de 6 meses de vida con evidencia de raquitismo moderado a severo sin tratamiento previo o en aquellos con poca respuesta, efectos adversos o no adherencia al uso de fosfato y calcitriol independiente de la gravedad del raquitismo. No debe administrarse en combinación con fosfato o alguna forma de vitamina D activada (calcitriol). La dosificación inicial recomendada es de 1 mg/kg si es menor de 10 kg y 0.8 mg/kg si es mayor de 10 kg (dosis máxima 90 mg),

de forma subcutánea cada 2 semanas, y se aumenta según necesidad para alcanzar niveles séricos normales de fósforo (21).

Para el seguimiento está indicada la evaluación periódica de calcio, fósforo y creatinina sérica y en orina. Se plantea también que un marcador de seguimiento adecuado es la fosfatasa alcalina, la cual antes del tratamiento es elevada y con el tratamiento tiende a disminuir y se relaciona con la mejoría de las lesiones óseas (15). La nefrocalcinosis es un posible efecto adverso que también se presenta con mayor frecuencia con el tratamiento convencional, al igual que el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario, nefrolitiasis y anormalidades cardiovasculares, por lo que se recomienda la realización anual de ecografía renal y de vías urinarias para su detección (7). Se ha planteado el uso de hormona de crecimiento en algunos pacientes para mejorar el crecimiento; sin embargo, no se encontraron recomendaciones claras sobre esto (15,18).

## Conclusión

A pesar de ser una enfermedad rara, dentro del grupo de raquitismo hereditario es la más común. La sospecha diagnóstica temprana y el reconocimiento temprano tiene un impacto fundamental en el pronóstico y evolución de esta enfermedad, ya que el inicio temprano de la suplementación con el fósforo y la vitamina D genera mejoría en la progresión de la enfermedad, al disminuir así la morbilidad y la mortalidad asociada con alteraciones metabólicas y procesos secundarios como cirugías para la corrección de malformaciones ósea. La clínica, aunque comparte signos y síntomas con otras enfermedades, es importante reconocerla y sospechar la posible etiología con esta enfermedad. Se resalta que el raquitismo *XLH* es una enfermedad que, al diagnóstico y en ausencia de hiperparatiroidismo asociado, cursa con hipofosfatemia, hiperfosfaturia, reabsorción máxima tubular de fosfato para el filtrado glomerular bajo, fosfatasa alcalina elevada, 25(OH)D y calcio séricos normales, *PTH* normal o levemente elevada y 1.25(OH)<sub>2</sub>D normal o discretamente elevada en relación con el fósforo sanguíneo y *FGF-23* normal o elevado y que, el hecho de que 25(OH)D y calcio séricos sean normales, diferencia esta enfermedad de los raquitismos carenciales.

El diagnóstico sigue un algoritmo de manifestaciones clínicas y de ayudas diagnósticas que hacen de fácil reconocimiento las alteraciones metabólicas de esta enfermedad. El avance en la medicina molecular y en la identificación de los genes y alteraciones intracelulares que llevan al desarrollo de estas enfermedades tienen un gran impacto no solo en el mejor reconocimiento de la enfermedad, sino en la posibilidad de la consejería genética para la familia y al mismo paciente para una futura descendencia. Se necesitan mayores estudios para el desarrollo de nuevas terapias.

## Contribución de los autores

**J**osé Andrés Tascón Arcila: adquisición de los datos e información, o análisis e interpretación de los datos; planeación del artículo o revisión de contenido intelectual importante; aprobación final de la versión por ser publicada. María Carmen Baquero Rodríguez: planeación del artículo o revisión de contenido intelectual importante; aprobación final de la versión por ser publicada. Ana Katherina Serrano Gayubo: planeación del artículo o revisión de contenido intelectual importante; aprobación final de la versión por ser publicada. Richard Baquero Rodríguez: concepción y diseño, adquisición de los datos e información, o análisis e interpretación de los datos; planeación del artículo o revisión de contenido intelectual importante; aprobación final de la versión por ser publicada.

## Financiación

**P**ropios fondos de los autores, no financiación de terceros.

## Conflictos de intereses

**N**inguno.

## Referencias

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 Mar;160(3):491-7.
2. Ramon-Krauel M. Raquitismo de causa genética. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2018;9 Suppl(1):48-53. <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2018.Mar.458>
3. Santos Rodríguez F. X-linked hypophosphataemic rickets and growth. *Adv Ther*. 2020 May 1;37(2):55-61.
4. Ali FN, Langman CB. Disorders of mineral metabolism. En: *Clinical pediatric nephrology*. 3.<sup>a</sup> ed. Boca Ratón: CRC Press; 2016.
5. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KL. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res*. 2011 Jul;26(7):1381-8.
6. Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA, Boot AM, Högl W, Linglart A, et al. Burosumab Therapy in Children with X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med*. 2018 May 24;378(21):1987-98.

7. Beck-Nielsen SS, Mughal Z, Haffner D, Nilsson O, Levtchenko E, Ariceta G, et al. FGF23 and its role in X-linked hypophosphatemia-related morbidity. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Dec;14(1):58.
8. Prié D, Friedlander G. Reciprocal control of 1,25-dihydroxyvitamin D and FGF23 formation involving the FGF23/Klotho System. *CJASN*. 2010 Sep;5(9):1717-22.
9. Gohil A, Imel EA. FGF23 and associated disorders of phosphate wasting. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2019 Sep;17(1):17-34. <https://doi.org/10.17458/per.vol17.2019.gi.fgf23anddisordersphosphate>
10. Michalus I, Rusinska A. Rare, genetically conditioned forms of rickets: differential diagnosis and advances in diagnostics and treatment. *Clin Genet*. 2018 Jul;94(1):103-14.
11. Liu S, Quarles LD. How Fibroblast Growth Factor 23 Works. *JASN*. 2007 Jun;18(6):1637-47.
12. Barros NM, Hoac B, Neves RL, Addison WN, Assis DM, Murshed M, et al. Proteolytic processing of osteopontin by PHEX and accumulation of osteopontin fragments in Hyp mouse bone, the murine model of X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res*. 2013 Mar;28(3):688-99.
13. Riancho JA. Osteomalacia y raquitismo. *Rev Esp Enfer Metab Oseas*. 2004;13(4):77-9.
14. Cassinelli H. Raquitismo hipofosfatémico familiar XLH. *Arch Latin Nefr Ped*. 2019;19(3):116-25.
15. Velásquez-Jones L, Medeiros-Domingo M. Raquitismos hipofosfatémicos hereditarios. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2013;70:11.
16. Gattineni J, Baum M. Genetic disorders of phosphate regulation. *Pediatr Nephrol*. 2012 Sep;27(9):1477-87.
17. Lee JY, Imel EA. The changing face of hypophosphatemic disorders in the FGF-23 era. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2013 Jun;10 Suppl 2(0 2):367-79.
18. Linglart A, Biosse-Duplan M, Briot K, Chaussain C, Esterle L, Guillaume-Czitrom S, et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocr Connect*. 2014 Mar;3(1):R13-30.
19. Del Pino M, Viterbo G, Fano V. Manejo de niños con raquitismo hipofosfatémico familiar [internet]. Coordinación de Evaluación de Tecnología Sanitaria, Hospital de Pediatría Garrahan; 2017. Disponible en: [https://www.garrahan.gov.ar/images/intranet/guias\\_atencion/GAP\\_2017\\_-\\_MANEJO\\_RAQUITISMO.pdf](https://www.garrahan.gov.ar/images/intranet/guias_atencion/GAP_2017_-_MANEJO_RAQUITISMO.pdf)
20. Lamb YN. Burosumab: first global approval. *Drugs*. 2018 Apr 1;78(6):707-14.
21. Manufacturer's prescribing information for CRYSVITA [internet]. 2020. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/761068s005lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761068s005lbl.pdf)