



PERÚ

Ministerio
de SaludHospital Nacional Docente
Madre-Niño "San Bartolomé"

N° 117 - 2021 - DG-HONADOMANI-SB



Resolución Directoral

Lima, 07 de ... Junio de 2021

VISTO:

El Expediente N° 04590-21;

CONSIDERANDO:

Que, los artículos I y II del Título Preliminar de la Ley N° 26842 - Ley General de Salud dispone que la salud es condición indispensable del desarrollo humano y medio fundamental para alcanzar el bienestar individual y colectivo, y que la protección de la salud es de interés público. Por tanto, es responsabilidad del Estado regularla vigilarla y promoverla;

Que, el segundo párrafo del artículo 5° del Decreto Supremo N° 013-2006-SA, Reglamento de Establecimientos de Salud y Servicios Médicos de Apoyo, señala que *"los establecimientos de salud y servicios médicos de apoyo deben contar, en cada área, unidad o servicio, con manuales de procedimientos, guías de práctica clínica referidos a la atención de los pacientes, personal, suministros, mantenimiento, seguridad y otros que sean necesarios, según sea el caso"*;

Que, asimismo el inciso s) del artículo 37° del Decreto Supremo antes indicado, establece como funciones del Director Médico, disponer la elaboración del reglamento interno, de las guías de práctica clínica y de los manuales de procedimientos referidos a la atención de los pacientes, personal, suministro, mantenimiento, seguridad y otros que sean necesarios;

Que, mediante Resolución Ministerial N° 302-2015/MINSA, se aprobó la Norma Técnica N° 117-MINSA/DGSP-V.01 "Norma Técnica para la elaboración y uso de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud la misma que tiene como finalidad *"Contribuir a la calidad y seguridad de las atenciones de salud, respaldadas por Guías de Práctica Clínica, basadas en evidencias científicas, ofreciendo el máximo beneficio y el mínimo riesgo para los usuarios de las prestaciones en salud, así como la optimización y racionalización del uso de los recursos"*;

Que, con Nota Informativa N° 081-2021-OGC-HONADOMANI-SB de fecha 08 de abril de 2021, el Jefe de la Oficina de Gestión de la Calidad remite al Director General el Informe N° 029-J-2021-OGC-HONADOMANI-SB y el Memorando N° 318-21-DP-HONADOMANI-SB en el cual se remite para opinión, Adopción de Guía de Práctica Clínica (Clinical Practice Recomendaciones Clínicas para el Diagnóstico y Tratamiento de la Hipofosfatemia Ligado a X) elaborado por el Departamento de Pediatría, los mismos que han sido evaluado emitiendo opinión favorable para la Adopción de Guía de Práctica Clínica precitada;

Que, de la Nota Informativa N° 11-21-NEFRO/SEP-DP-HONADOMANI-SB de fecha 05 de marzo de 2021, dirigida al Jefe de Subespecialidades Pediátricas, se observa que la Nefróloga Pediatra Jenny Patricia Ponce Gambini, comunica que habiendo sido aprobado por el Comité Farmacoterapéutico el uso de Buromab 30 mg en pacientes con Raquitismo con Hipofosfatémico Ligado al X y siendo la presentación de una Guía de Práctica Clínica un requisito para la evaluación de Tecnología Sanitaria, envía la Guía de Práctica Clínica: Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia (Recomendaciones Clínicas para el Diagnóstico y Tratamiento de la Hipofosfatemia ligado a X) para su adopción como Guía de Práctica Clínica Institucional;

Que, con Memorando N° 093-OGC-2021-HONADOMANI-SB, el Jefe de la Oficina de Gestión de la Calidad pone de manifiesto al Jefe de la Oficina de Seguros, Que el Departamento de Pediatría requiere tratar a los pacientes con raquitismo hipofosfatémico. Para poder tratar esta enfermedad



requiere usar burosamab, se requiere una Guía Práctica Clínica para tramitar el financiamiento por FISSAL. El Departamento de Pediatría ha ubicado la siguiente GPC: Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. Esta guía tiene opinión favorable de la Oficina de Gestión de la Calidad; lícitud que mereció como respuesta que dicha oficina "...evalúa guía de práctica clínica o protocolo aprobados con Resolución Directoral por nuestra institución. Sin embargo no menciona la presentación de consensos" opinión que se modificó con Nota Informativa N° 0283.2021.OFSEG.HONADOMANI.SB, en el cual señala que en vista de que ya fue aprobada por la Oficina de Calidad, dicha oficina sugiere que se realice los trámites correspondientes para la adopción institucional con Resolución Directoral;

Que, en consecuencia, con Nota Informativa N° 117-2021-DA-HONADOMANI-SB. el Director Adjunto remite el expediente al Director General, comunicándole que dicha Dirección ha evaluado los documentos y dan opinión favorable para la oficialización con Resolución Directoral la **"Guía de Práctica Clínica: Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia (Recomendaciones Clínicas para el Diagnóstico y Tratamiento de la Hipofosfatemia ligado a X)";**

Que, mediante Memorando N° 150-2021-DG-HONADOMANI.SB, de fecha 26 de mayo de 2021, el Director General solicitó a la Oficina de Asesoría Jurídica la proyección del acto resolutivo correspondiente, para la aprobación de adopción de la Guía de Práctica Clínica: Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia (Recomendaciones Clínicas para el Diagnóstico y Tratamiento de la Hipofosfatemia ligado a X) del Hospital Nacional Docente Madre Niño "San Bartolomé";

Con las visaciones de la Dirección Adjunta, del Jefe de la Oficina de Gestión de la Calidad, de la Jefa del Departamento de Pediatría y del Jefe de la Oficina de Asesoría Jurídica del Hospital Nacional Docente Madre Niño "San Bartolomé";

En uso de las facultades y atribuciones conferidas al Director General del Hospital Nacional Docente Madre Niño "San Bartolomé", mediante Resolución Viceministerial N° 020-2021-SA/DVMPAS, y del Reglamento de Organización y Funciones del Hospital Nacional Docente Madre Niño "San Bartolomé", aprobado mediante la Resolución Ministerial N° 884-2003-SA/DM;

SE RESUELVE:

Artículo Primero.- Aprobar la Adopción de Guía de Práctica Clínica: Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia (Recomendaciones Clínicas para el Diagnóstico y Tratamiento de la Hipofosfatemia ligado a X) del Hospital Nacional Docente Madre Niño "San Bartolomé", la misma que en anexo, forma parte integrante de la presente resolución.

Artículo Segundo.- Encargar al Departamento de Pediatría la difusión y cumplimiento de **"Guía de Práctica Clínica: Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia (Recomendaciones Clínicas para el Diagnóstico y Tratamiento de la Hipofosfatemia ligado a X)";** en el Hospital Nacional Docente Madre Niño "San Bartolomé", debiendo informar a la Dirección Adjunta periódicamente.

Artículo Tercero.- Encargar a la Oficina de Estadística e Informática, la publicación de la presente Resolución a través del portal de la Institución, en la Dirección Electrónica www.sanbartolome.gob.pe.

Regístrese, Comuníquese y Publíquese.

JC/CJ/JNPI/ASP/JR/GB/JC/O/cca
C.C

- DA
- OAJ
- OEI
- OGC
- Departamento de Pediatría
- Archivo

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL NACIONAL DOCENTE MADRE NIÑO SAN BARTOLOME
M.C. JULIO CANO CARDENAS
DIRECTOR GENERAL
C.M. 10726 RNE 3674

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL NACIONAL DOCENTE MADRE NIÑO SAN BARTOLOME

SH. CESAR... MENDOZA
Reg. N°... 08 JUN 2021

Declaración de Consenso

Guía Basada en la Evidencia

Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de la Hipofosfatemia Ligada al Cromosoma X

Dieter Haffner^{1,2*}, Francesco Emma³, Deborah M. Eastwood^{4,5}, Martin Blosse Duplan^{6,7,8}, Justine Bacchetta⁹, Dirk Schnabel¹⁰, Philippe Wicart^{8,11,12}, Detlef Bockenhauer¹³, Fernando Santos¹⁴, Elena Levchenko¹⁵, Pol Harvengt¹⁶, Martha Kirchhoff¹, Federico Di Rocco¹⁸, Catherine Chaussain^{6,7,8}, Maria Louisa Brandi¹⁹, Lars Savendahl²⁰, Karine Briot^{8,12,21,22}, Peter Kamenicky^{8,23,24}, Lars Rejnmark²⁵ y Agnès Linglart^{8,24,26,27}

Resumen | La Hipofosfatemia Ligada al Cromosoma X (XLH, por sus siglas en inglés) es la causa más común de pérdida hereditaria de fosfatos y se asocia con complicaciones graves como raquitismo, deformidades de las extremidades inferiores, dolor, mala mineralización de los dientes y baja estatura desproporcionada en niños, así como hiperparatiroidismo, osteomalacia, entesopatías, osteoartritis y pseudofracturas en adultos. Las características y la severidad de la XLH varían de un paciente a otro. Debido a su rareza, el diagnóstico y el tratamiento específico de la XLH con frecuencia son tardíos, generando un efecto perjudicial sobre el resultado de los pacientes. En esta Guía Basada en la Evidencia, recomendamos que el diagnóstico de XLH esté basado en los signos de raquitismo y/o osteomalacia, en asociación con hipofosfatemia y pérdida renal de fosfatos en ausencia de deficiencia de vitamina D o calcio. Siempre que sea posible, el diagnóstico debe confirmarse mediante un análisis genético molecular o la medición de los niveles del factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23, por sus siglas en inglés) antes del tratamiento. Debido a la naturaleza multisistémica de la enfermedad, los pacientes deben ser examinados periódicamente por equipos multidisciplinarios organizados por un experto en enfermedades metabólicas óseas. Este artículo resume la evidencia actual y brinda recomendaciones sobre las características de la enfermedad, incluyendo nuevas modalidades de tratamiento, para mejorar el conocimiento y brindar orientación para el diagnóstico y la atención multidisciplinaria.

Osteomalacia: Defecto de mineralización ósea (hueso blando) que provoca dolor y deformaciones óseas.

Odontomalacia: Defecto de mineralización de los odontoblastos que da como resultado dientes blandos.

*correo electrónico: Haffner.Dieter@mh-hannover.de

<https://doi.org/10.1038/s41581-019-0152-5>

La Hipofosfatemia Ligada al Cromosoma X (XLH) es un trastorno dominante ligado al cromosoma X causado por mutaciones en PHEX (ubicado en Xp22.1), que codifica una enzima de escisión de proteínas unida a la superficie celular (endopeptidasa neutra reguladora de fosfato PHEX), expresada predominantemente en osteoblastos, osteocitos y dientes (odontoblastos y cementoblastos). La XLH es la causa más común de pérdida hereditaria de fosfatos, con una incidencia de 3,9 por 100.000 nacidos vivos y una prevalencia que varía de 1,7 por 100.000 niños a 4,8 por 100.000 personas (niños y adultos)¹⁻³. Aunque la patogénesis de la XLH no es totalmente comprendida, los estudios en animales indican que la pérdida de la función de PHEX da como resultado una mayor secreción de la hormona fosfática factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23), siendo los osteocitos la principal fuente de producción de FGF23⁴. Estos efectos explican la mayoría de los rasgos

[Firma manuscrita]

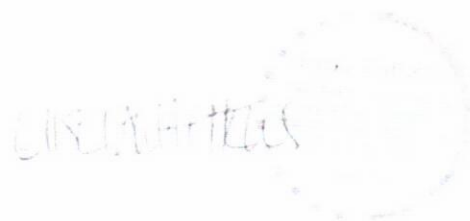
característicos de la enfermedad, incluyendo la pérdida renal de fosfatos con la consiguiente hipofosfatemia, disminución de la síntesis de vitamina D activa (vitamina D 1,25 (OH)₂), raquitismo, osteomalacia, odontomalacia y baja estatura desproporcionada⁴⁻⁶. Los pacientes suelen desarrollar síntomas clínicos durante el primer o segundo año de vida. El tratamiento temprano con suplementos de fosfato oral y vitamina D activa cura el raquitismo, limita la formación de abscesos dentales y previene el retraso progresivo del crecimiento, pero en una proporción sustancial de pacientes, el tratamiento no es exitoso y/o se asocia con efectos adversos (por ejemplo, hiperparatiroidismo y nefrocalcinosis)^{7,8}. Hasta dos tercios de los niños con XLH requieren cirugía de miembros inferiores⁹⁻¹². La terapia convencional estimula aún más los niveles de FGF23 y, por lo tanto, la pérdida renal de fosfatos, lo que genera un círculo vicioso que podría limitar su eficacia^{6,13-15}. Los pacientes adultos con XLH tienen riesgo de complicaciones como artrosis precoz, entesopatías, estenosis del conducto vertebral, pseudofracturas e hipoacusia, que pueden limitar la calidad de vida¹⁶⁻¹⁸. En 2018, las autoridades sanitarias aprobaron burosumab, un anticuerpo IgG1 monoclonal humanizado que neutraliza el FGF23, para el tratamiento de pacientes con XLH en la Unión Europea y los EE. UU., sobre la base de resultados alentadores de ensayos clínicos¹⁹⁻²⁵. El tratamiento con fosfato y/o vitamina D activa no disminuye ni previene el desarrollo de osteoartritis o entesopatías^{17,26}. Actualmente, falta evidencia de que el tratamiento con burosumab mejore estas complicaciones.

Debido a la rareza de la XLH y la diversidad de manifestaciones clínicas, el diagnóstico a menudo se retrasa y el tratamiento puede ser complejo. Hasta la fecha, a excepción de una breve guía proporcionada por dos grupos de expertos, no existen recomendaciones desarrolladas sistemáticamente y basadas en evidencia para el diagnóstico y manejo de la XLH^{7,8}. Por lo tanto, se llevó a cabo una iniciativa para desarrollar recomendaciones para el diagnóstico y manejo de pacientes con XLH desde junio de 2017 hasta diciembre de 2018, y las recomendaciones se presentan en esta Guía Basada en la Evidencia. Estas recomendaciones de práctica clínica están respaldadas por la Sociedad Europea de Nefrología Pediátrica (ESPN, por sus siglas en inglés), la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica (ESPE, por sus siglas en inglés), la Sociedad Europea de Endocrinología (ESE, por sus siglas en inglés), la Red Europea de Referencia sobre Condiciones Endocrinas Raras (Endo-ERN, por sus siglas en inglés), la Red Europea de Referencia Sobre Trastornos Óseos Raros (BOND), el Grupo de Trabajo sobre Enfermedades Óseas Raras de la Fundación Internacional de Osteoporosis (IOF, por sus siglas en inglés), la Sociedad Europea de Tejidos Calcificados (ECTS, por sus siglas en inglés), el Grupo de Estudio de la Sociedad Ortopédica Pediátrica Europea (EPOS, por sus siglas en inglés) sobre trastornos óseos metabólicos y genéticos, la Sociedad Europea de Cirugía Craneofacial, la Sociedad Europea de Neurocirugía Pediátrica y la Federación Europea de Periodoncia (EFP, por sus siglas en inglés), y serán revisadas y aprobadas periódicamente.

Pseudofracturas: Lucencia atraumática (área pálida revelada en la radiografía) que se extiende a través de una corteza; por el contrario, las fracturas se definen como lucencias que se extienden a través de ambas cortezas.

Direcciones de los autores

¹Departamento de Enfermedades Renales, Hepáticas y Metabólicas Pediátricas, Facultad de Medicina de Hannover, Hannover, Alemania.



²Centro de Enfermedades Renales Congénitas, Centro de Enfermedades Raras, Facultad de Medicina de Hannover, Hannover, Alemania.

³Departamento de Subespecialidades Pediátricas, División de Nefrología, Hospital Infantil Bambino Gesù - IRCCS, Roma, Italia.

⁴Departamento de Ortopedia, Hospital Infantil Great Ormond St, Ortopedia, Londres, Reino Unido.

⁵The Catterall unit royal National Orthopaedic Hospital NHS Trust, Stanmore, Reino Unido.

⁶Escuela de Odontología, Université Paris Descartes Sorbonne, Paris Cité, Montrouge, Francia.

⁷APHP, Departamento de Odontología, Hospital Bretonneau, París, Francia.

⁸APHP, Centro de Referencia para Enfermedades Raras del Metabolismo del Calcio y Fosfato, y Filière OSCAR, París, Francia.

⁹Departamento de Nefrología, Reumatología y Dermatología Pediátricas, Hospital Infantil Universitario, Lyon, Francia.

¹⁰Centro para Niños con Enfermedades Crónicas, Endocrinología Pediátrica, Charité, Hospital Universitario, Berlín, Alemania.

¹¹APHP, Departamento de Cirugía Ortopédica Pediátrica, Hospital Universitario Necker - Enfants Malades, París, Francia.

¹²Universidad Paris Descartes, París, Francia.

¹³University College London, Centro de Nefrología y Hospital Infantil Great Ormond Street NHS Foundation Trust, Londres, Reino Unido.

¹⁴Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Universidad de Oviedo, Oviedo, España.

¹⁵Departamento de Nefrología Pediátrica y Desarrollo y Regeneración, Hospitales Universitarios de Lovaina, Universidad de Lovaina, Lovaina, Bélgica.

¹⁶RVRH-XLH, Asociación Francesa de Pacientes para XLH, Suresnes, Francia.

¹⁷Phosphatdiabetes eV, Asociación Alemana de Pacientes para XLH, Lippstadt, Alemania.

¹⁸Neurocirugía Pediátrica, Hôpital Femme Mère Enfant, Centre de Référence Craniosténoses, Universidad de Lyon, Lyon, Francia.

¹⁹Unidad de Enfermedades Metabólicas Óseas, Departamento de Cirugía y Medicina Traslacional, Universidad de Florencia, Florencia, Italia.

²⁰Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Karolinska, Departamento de Salud de la Mujer y el Niño, Instituto Karolinska, Estocolmo, Suecia.

²¹APHP, Departamento de Reumatología, Hospital Cochin, París, Francia.

²²INSERM UMR-1153, París, Francia.

²³APHP, Departamento de Endocrinología y Enfermedades Reproductivas, Hospital Bicêtre Paris-Sud, París, Francia.

²⁴INSERM U1185, Bicêtre Paris-Sud, Paris-Sud - Universidad Paris Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, Francia.

²⁵Departamento de Endocrinología y Medicina Interna, Hospital Universitario de Aarhus, Aarhus, Dinamarca.

²⁶APHP, Plataforma de Expertos de Paris-Sud para Enfermedades Raras y Filière OSCAR, Hospital Bicêtre Paris-sud (HuPs), Le Kremlin-Bicêtre, Francia.

²⁷APHP, Endocrinología y Diabetes para Niños, Hospital Bicêtre Paris-Sud, Le Kremlin-Bicêtre, Francia.

CIRCUIT

Materiales y métodos

Descripción general del proyecto de la guía. Seguimos la Declaración RIGHT (siglas para *Reporting Items for Practice Guidelines in Healthcare*) de las Guías de Práctica²⁷. Se reunieron dos grupos: un grupo de liderazgo central y un panel de votación. El grupo principal estaba formado por especialistas de endocrinología (pediátrica) (DS, MLB, LS, PK, LR y AL), nefrología pediátrica (DH, FE, JB, DB, FS y EL), cirugía ortopédica pediátrica (DE y PW), reumatología (KB), odontología (MBD y CC), neurocirugía (FDR), y representantes de organizaciones de pacientes XLH (PH y MK). El grupo de votación incluyó a 41 miembros con experiencia en XLH pediátrica y de adultos, incluyendo miembros de las sociedades y redes de apoyo. A los miembros del grupo de votación se les pidió, mediante el uso de un cuestionario electrónico, que proporcionaran un nivel de acuerdo en una escala de cinco puntos (muy en desacuerdo, en desacuerdo, ni de acuerdo/ni en desacuerdo, de acuerdo o totalmente de acuerdo) (método Delphi). A falta de un 70% de consenso, las recomendaciones se modificaron después de la discusión en el grupo principal, y el panel de votación las revisó nuevamente hasta que se alcanzó un nivel de consenso de al menos el 70%.

Desarrollo de las preguntas PICO. Desarrollamos las preguntas PICO (pacientes o población), intervención, comparación y resultados)²⁸. Estos elementos PICO se organizaron en las preguntas que se abordarían en las búsquedas bibliográficas. Cada pregunta PICO luego formó la base para una recomendación.

La población cubierta incluyó a niños y adultos con XLH. Las recomendaciones se han desarrollado sobre la base de los estudios disponibles que investigan el fenotipo clínico y el manejo de la XLH. Para estas recomendaciones, se evaluaron los beneficios del tratamiento utilizando la opción de no-tratamiento o del estado del paciente al inicio del tratamiento (es decir, antes del tratamiento) como comparador. Con respecto a los resultados, damos recomendaciones para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento con respecto a las enfermedades óseas, el crecimiento, las complicaciones y comorbilidades asociadas al tratamiento o asociadas a la enfermedad.

Revisión bibliográfica. Se realizaron búsquedas en la base de datos PubMed hasta el 26 de junio de 2018; Se consideraron todos los artículos e informes, incluyendo los ensayos controlados aleatorios prospectivos, los estudios no controlados u observacionales, los registros, los resúmenes y los informes de casos, restringidos a estudios humanos en inglés. Se utilizaron los siguientes términos MeSH clave para identificar estudios adecuados: "Hipofosfatemia Ligada al Cromosoma X", "Raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X", "Raquitismo hipofosfatémico", "Raquitismo hipofosfatémico familiar", "PHEX" y "osteomalacia". La búsqueda arrojó 8.903 resultados y se hizo referencia a 196 artículos aquí.

CHS/14/11/2021

Calidad de la evidencia agregada	Predomina el beneficio o el daño		Beneficio y daño equilibrados
Nivel A • Intervención: ensayos bien diseñados y realizados, metaanálisis sobre poblaciones aplicables • Diagnóstico: estudios independientes de referencia de las poblaciones aplicables.	Recomendación fuerte		Recomendación débil (basado en el equilibrio de beneficio y daño)
Nivel B Ensayos o estudios de diagnóstico con limitaciones menores; Hallazgos consistentes de múltiples estudios observacionales.	Recomendación moderada		
Nivel C Estudios observacionales únicos o pocos o múltiples estudios con hallazgos inconsistentes o limitaciones importantes			
Nivel D Opinión de expertos, informes de casos, razonamiento desde los primeros principios	Recomendación débil (basada en evidencia de baja calidad)		No se puede hacer ninguna recomendación
Nivel X Situaciones excepcionales en las que no se pueden realizar estudios de validación y predomina claramente el beneficio o el daño	Recomendación Moderada	Recomendación Fuerte	

Fig. 1 | Determinación de los niveles de evidencia y la fuerza de las recomendaciones (matriz de calificación de la Academia Americana de Pediatría). Reproducido con permiso de la ref.³⁰; Pediatrics 140, e20171904 Copyright © 2017 de la AAP.

Sistema de clasificación. Seguimos el sistema de clasificación de la Academia Americana de Pediatría para desarrollar las recomendaciones (fig. 1; refs^{29,30}). La calidad de la evidencia se califica como alta (A), moderada (B), baja (C), muy baja (D) o no aplicable (X). Este último se refiere a situaciones excepcionales en las que no se pueden realizar estudios de validación y predomina claramente el beneficio o el daño. Esta carta se utilizó para calificar las contraindicaciones del burosumab y las recomendaciones de seguridad para el cinacalcet. La solidez de una recomendación se califica como fuerte, moderada, débil o discrecional (cuando no se puede hacer ninguna recomendación).

Diagnóstico

Enfoque general. El diagnóstico de la XLH está basado en la asociación de hallazgos clínicos, radiológicos y bioquímicos (Cuadro 1). En pacientes con antecedentes familiares negativos (aproximadamente un tercio de los pacientes reportados^{31,32}), se recomienda el análisis mutacional del gen PHEX, que puede brindar una confirmación negativa o positiva en ~70-90% de los casos^{31,33-43}. Los defectos genéticos moleculares específicos, como grandes deleciones, deleciones que eliminan pseudoexones de PHEX o mosaicismo, pueden ser difíciles de identificar^{44,45}. Con presentaciones clínicas atípicas y/o análisis genéticos negativos, se recomienda un estudio bioquímico, genético molecular y radiológico adicional. La identificación de una variante de PHEX patógena en un caso índice requiere asesoría genética y permite la detección de familiares en riesgo.

CINCAHATOS

Características clínicas. En los niños, los principales síntomas clínicos de la XLH son la marcha anormal, la deformidad de las extremidades inferiores y la disminución de la velocidad de crecimiento. Los abscesos dentales son muy prevalentes en pacientes > 3 años^{46,47}. En adultos no diagnosticados, los hallazgos típicos de la XLH incluyen baja estatura, osteomalacia, dolor óseo, osteoartritis, pseudofracturas, rigidez, entesopatías y mal estado dental, incluyendo periodontitis (inflamación de las encías)^{16-18,48-50}. El dolor óseo relacionado con la osteomalacia debe distinguirse del dolor óseo relacionado con la osteoartritis. Las deformidades óseas raquíticas suelen manifestarse a la edad de 6 meses. Durante el segundo año de vida, los pacientes presentan un retraso en la marcha, marcha de pato, deformidades progresivas de las extremidades inferiores (deformidad en varo o en valgo) a menudo combinadas con un componente de torsión (pronación o supinación), ensanchamiento de las metáfisis distales a nivel de la muñeca y el tobillo, engrosamiento de las uniones costocondrales y reducción de la velocidad de crecimiento⁵¹. El crecimiento deficiente de las extremidades con un crecimiento del tronco relativamente conservado da como resultado una estatura baja desproporcionada^{7,8,17,49,52}. Los pacientes pueden presentar una forma anormal del cráneo, es decir, dolicocefalia, caracterizada por aplanamiento parietal, protuberancia frontal y suturas ensanchadas como consecuencia de la fusión prematura de los huesos parietal y frontal^{53,54}.

Manifestaciones radiológicas. Las lesiones raquíticas se caracterizan por metáfisis ahuecadas y ensanchadas y fisas (placas de crecimiento) ensanchadas e irregulares de los huesos largos. En contraste con el raquitismo que es secundario a la deficiencia de vitamina D o de calcio, en la XLH, el hueso cortical a menudo parece engrosado y faltan características de resorción ósea. Estas anomalías ocurren típicamente en sitios de rápido crecimiento (en particular, el fémur distal, la tibia distal y los radios distales) y típicamente afectan las uniones costocondrales, lo que conduce al desarrollo del rosario raquítico y el surco de Harrison. La radiografía limitada a las rodillas y/o muñecas y/o tobillos suele ser suficiente para diagnosticar el raquitismo⁸. Las deformidades óseas afectan principalmente a las extremidades inferiores (fig. 2). Los adultos pueden presentar características radiográficas diferentes a las de los niños, incluyendo pseudofracturas, osteoartritis temprana de la columna, cadera y rodillas (osteofitos en los márgenes articulares o estrechamiento del cartílago articular) y/o entesopatías (como proliferación ósea en el sitio de las uniones de ligamentos o calcificación de ligamentos)^{16,17}. Las fracturas relacionadas con la osteomalacia rara vez se observan en adultos, mientras que las pseudofracturas se observan con frecuencia en adultos^{16,17,55,56}.

Características bioquímicas. Las características bioquímicas de la XLH son la hipofosfatemia debido a la pérdida renal de fosfatos, el aumento de los niveles de Fosfatasa Alcalina (FOSFATASA ALCALINA, por sus siglas en inglés) y los niveles elevados de FGF23 intacto^{7,8}. Los antecedentes familiares positivos de la XLH, los niveles elevados de Fosfatasa Alcalina, las concentraciones disminuidas de fosfato sérico asociadas con pérdida renal de fosfatos y/o la identificación de una mutación de PHEX pueden ayudar a identificar a los niños afectados durante las primeras semanas de vida. Cabe destacar que los niveles séricos de fosfato pueden estar en el rango normal dentro de los primeros 3-4 meses de vida^{57,58}. La pérdida de fosfato renal debe evaluarse calculando la reabsorción máxima tubular de fosfato por tasa de filtración glomerular (TmP/GFR)⁵⁹ (Tabla 1). En pacientes con una ingesta insuficiente de fosfato o una absorción intestinal alterada (que puede sospecharse por niveles bajos de fosfato en la orina), la TmP/GFR puede estar falsamente baja hasta que los niveles séricos de fosfato se

LINGUA FAMILIA

restablezcan a la normalidad. Aunque los niveles plasmáticos de FGF23 intacto suelen estar elevados, los niveles normales de FGF23 no excluyen la XLH, pero deben interpretarse como inadecuadamente normales en el contexto de hipofosfatemia⁶⁰. Los niveles de FGF23 también están influenciados por otros factores, en particular la ingesta de fosfato y la terapia con vitamina D^{2,14,15,60}. Por lo tanto, los niveles de FGF23 son más informativos en pacientes que no han recibido tratamiento⁶. Los niveles de FGF23 están elevados en varias otras formas de raquitismo hipofosfatémico (Tabla 2), y el rango normal varía considerablemente según la valoración utilizada^{14,61}. Las concentraciones séricas de calcio suelen estar en el rango normal más bajo, y el calcio urinario es bajo debido a la síntesis deficiente de la vitamina D 1,25 (OH)₂ y, en consecuencia, una absorción intestinal de calcio disminuida. A diferencia del raquitismo calcipénico, los niveles de hormona paratiroidea (PTH, por sus siglas en inglés) suelen estar en el límite superior del rango normal o incluso ligeramente elevados. Los niveles circulantes de vitamina D 1,25 (OH)₂ son bajos o inadecuadamente normales en el contexto de hipofosfatemia^{6,62-64}.

Correlación genotipo-fenotipo. Aunque la XLH parece ser completamente penetrante, su gravedad varía ampliamente, incluso entre los miembros de la familia, sin una clara diferencia de género^{55,65}. Un gran número de mutaciones inactivadoras en PHEX pueden causar la XLH, y no hay una obvia correlación genotipo-fenotipo³¹.

Valoración adicional del paciente. Se debe valorar a los pacientes para determinar la presencia y la gravedad de las complicaciones comunes y raras de la XLH según su edad (Tabla 1). En niños pequeños, las pruebas dinámicas o las investigaciones específicas, como la evaluación auditiva o el examen oral, a veces no son factibles y pueden retrasarse hasta que el niño cumpla los 3 a 5 años de edad.

Otras causas de raquitismo hipofosfatémico. La XLH representa ~80% de todos los casos de raquitismo hipofosfatémico^{39,43,45}. Otros tipos de raquitismo hipofosfatémico tienen características clínicas y radiológicas similares, pero no idénticas⁵⁸. Se deben considerar otras causas de hipofosfatemia en pacientes con antecedentes familiares negativos, transmisión de hombre a hombre o presentación clínica inusual, como síntomas que se desarrollen después del segundo año de vida (raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante u osteomalacia inducida por tumores), acidosis, glucosuria, aminoaciduria o proteinuria de baja masa molecular (síndrome de Fanconi renal), niveles bajos de fosfato en la orina (deficiencia de fosfato en la dieta o biodisponibilidad alterada) o hipercalcemia antes de iniciar el tratamiento (raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalcemia (HHRH)) (Tabla 2). El diagnóstico diferencial se basa en los mecanismos que conducen a la hipofosfatemia, a saber, alta actividad de PTH, malabsorción de fosfato en el intestino o pérdida renal de fosfatos.

GISELA MATHUEWS

Cuadro 1 | Recomendaciones para el diagnóstico

- En niños, se debe considerar un diagnóstico de Hipofosfatemia Ligada al Cromosoma X (XLH) en presencia de signos clínicos y/o radiológicos de raquitismo, velocidad de crecimiento alterada y niveles séricos de fosfato por debajo del rango de referencia relacionado con la edad asociado con pérdida renal de fosfatos y en ausencia de deficiencia de vitamina D o calcio (grado B, recomendación moderada)
- En adultos, se debe considerar el diagnóstico de XLH en presencia o antecedentes de deformidades de las extremidades inferiores y/o signos clínicos y/o radiológicos de osteomalacia (incluyendo pseudofracturas, osteoartritis temprana y entesopatías) en el contexto de niveles séricos de fosfato por debajo del rango de referencia relacionado con la edad asociado con pérdida renal de fosfatos (grado B, recomendación moderada)
- Recomendamos que cualquier miembro de la familia de primera generación de un paciente con XLH sea examinado en busca de XLH (grado D, recomendación débil); los hijos de varones afectados por XLH no corren riesgo
- Recomendamos la siguiente evaluación diagnóstica inicial (grado B, recomendación moderada):
 - Evaluación clínica detallada, que incluya evidencia de raquitismo, retraso del crecimiento, anomalías dentales y signos de craneosinostosis y/o hipertensión intracraneal.
 - Evaluación radiológica para diagnosticar y clasificar el raquitismo y las lesiones osteomalácicas.
 - Pruebas bioquímicas, que incluyen niveles séricos de fosfato, calcio, Fosfatasa Alcalina, hormona paratiroidea, 25(OH) vitamina D, vitamina D 1,25 (OH)₂ y creatinina, y niveles urinarios de calcio, fosfato y creatinina mediante el uso de una prueba de orina puntual para calcular la reabsorción máxima tubular de fosfato por tasa de filtración glomerular (TmP/GFR) y relación calcio urinario:creatinina
- Recomendamos que se excluya la pérdida de fosfato tubular renal no-selectiva (que sugiere síndrome de Fanconi renal) buscando pérdidas anormales de bicarbonato, aminoácidos, glucosa y/o ácido úrico en la orina y proteinuria de baja masa molecular (grado B, recomendación moderada)
- Recomendamos confirmar el diagnóstico clínico de la XLH mediante análisis genético del gen PHEX en niños y adultos si es posible (grado B, recomendación moderada)
- Si el análisis genético no está disponible, los niveles plasmáticos elevados del factor de crecimiento de fibroblastos 23 intacto (FGF23) y/o antecedentes familiares positivos para XLH apoyan el diagnóstico (grado C, recomendación moderada)
- Recomendamos que se consideren otras causas de hipofosfatemia hereditaria o adquirida si el análisis del gen PHEX arroja un resultado negativo para XLH (grado B, recomendación moderada)
- Recomendamos que se ofrezca asesoría genética a pacientes con XLH, especialmente en la transición de la atención infantil a la de adultos y a las familias que planean embarazos (grado C, recomendación moderada).
- Los métodos para detectar mutaciones PHEX se pueden aplicar al diagnóstico genético preconcepcional o al diagnóstico prenatal. Sin embargo, las recomendaciones deben adaptarse a las normas éticas y legales específicas del país y comunicarse mediante la asesoría genética adecuada (grado D, recomendación débil).

Handwritten signature: GISELA MATHUEWS

- Recomendamos una evaluación adicional después del diagnóstico, incluyendo las investigaciones destinadas a diagnosticar la presencia y la gravedad de las complicaciones comunes y raras de la enfermedad que se resumen en la Tabla 1 (grado C, recomendación moderada).

Deformidad en varo

La parte distal de la pierna se desvía hacia adentro, en relación con el fémur, lo que da como resultado una apariencia de piernas arqueadas.

Deformidad en valgo

La parte distal de la pierna debajo de la rodilla se desvía hacia afuera, en relación con el fémur, lo que da como resultado una apariencia de rodillas juntas.

Dolicocefalia

Afección en la que la cabeza es más larga de lo que cabría esperar en relación con su ancho.

Rosario raquíutico

Las protuberancias prominentes de hueso en las articulaciones costoverbrales en pacientes con raquitismo (también conocido como reborde de las costillas); las protuberancias crean la apariencia de cuentas grandes debajo de la piel de la caja torácica, de ahí el nombre por la analogía con las cuentas de un rosario cristiano católico.

Surco de Harrison

Un surco horizontal a lo largo del borde inferior del tórax correspondiente a la inserción costal del diafragma (también conocido como surco de Harrison); aparece en el raquitismo debido a la mineralización defectuosa del hueso: el diafragma, que siempre está en tensión, tira del hueso ablandado hacia adentro.

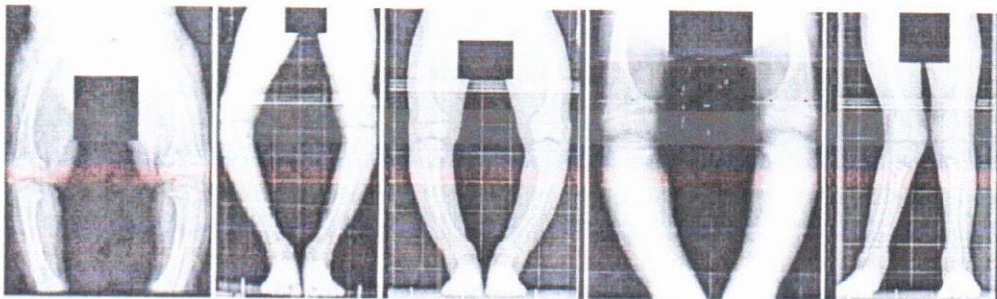


Fig. 2 | Radiografías de las extremidades inferiores de niños afectados con Hipofosfatemia Ligada al Cromosoma X. Los pacientes muestran una estatura baja desproporcionada con genu varum (piernas arqueadas). El último panel de la derecha muestra a un paciente con una deformidad en valgo en una rodilla en asociación con una deformidad en varo en la otra rodilla. Las radiografías revelan un arqueamiento severo de la pierna, deshilachado parcial e irregularidad de las placas de crecimiento femoral distal y tibial proximal. Nótese la falta de características de reabsorción ósea.

GISELA MATHUELS

Esto último puede ser el resultado de defectos tubulares primarios o de niveles elevados de FGF23 circulante (refs.⁶⁶⁻⁶⁸) (fig. 3; Tabla 2). El análisis genético molecular extendido puede ser útil para establecer el diagnóstico en casos poco claros de raquitismo hipofosfatémico⁶⁹⁻⁷¹. El raquitismo nutricional y la XLH a veces pueden coexistir, y se debe considerar el diagnóstico de la XLH en alguien que de otro modo se creería que tendría deficiencia de vitamina D o calcio si los niveles séricos de fosfato no mejoran después de la suplementación.

Seguimiento de pacientes con XLH

Sugerimos que los pacientes sean atendidos en intervalos regulares por equipos multidisciplinarios organizados por un experto en enfermedades metabólicas óseas (Cuadro 2). Las características clínicas, bioquímicas y radiológicas, y las complicaciones de la XLH, varían mucho de un paciente a otro; por lo tanto, el tratamiento y el seguimiento deben adaptarse al paciente con base en sus manifestaciones clínicas, historia clínica, etapa de desarrollo y el juicio profesional del médico. El experto debe ponerse en contacto con el personal médico local del paciente (médicos generales y/o pediatras), radiólogos, cirujanos ortopédicos, fisioterapeutas, reumatólogos y odontólogos. Además, las siguientes profesiones pueden estar involucradas en función de las necesidades individuales del paciente: neurocirujanos, otorrinolaringólogos, oftalmólogos, ortodoncistas, nutricionistas, podólogos, trabajadores sociales y psicólogos (Tabla 3).

Evaluación clínica. En los niños, los signos o la gravedad del raquitismo deben evaluarse en cada consulta, incluyendo la medición de la distancia intercondílea y/o intermaleolar, además de la estatura y la velocidad de crecimiento^{72,73}. Con la terapia convencional apropiada (es decir, suplementación con fosfato y tratamiento con vitamina D activa), el raquitismo debería mejorar, lo que lleva a una reducción de la deformidad de las extremidades⁸, y la estatura debería aumentar en ~1 s.d. en 2-3 años cuando se inicia en la edad preescolar niños^{8,52,74-76}. A menudo, la deformidad de las extremidades inferiores y la alineación articular no se pueden evaluar por completo con mediciones clínicas solas, y la evaluación radiográfica es útil. Los pacientes con deformidades importantes de las extremidades deben ser evaluados por un cirujano ortopédico con experiencia en enfermedades metabólicas óseas. Dicha evaluación debe incluir una valoración de la longitud y alineación de la extremidad (en los planos coronal y sagital), así como el perfil de torsión de la extremidad inferior.

La evaluación anual de la prueba de marcha de 6 minutos (PM6M) en pacientes > 5-6 años podría ayudar a cuantificar las consecuencias funcionales de la XLH en huesos y músculos⁷⁷. Los pacientes deben someterse a exámenes dentales al menos dos veces al año después de la erupción dental, a una evaluación de ortodoncia alrededor de los 12 años y a una evaluación dental exhaustiva con transición a la atención de adultos. En cada visita se debe registrar el número de abscesos dentales y episodios de infecciones orales agudas (incluyendo la celulitis maxilofacial) (ya que son índices indirectos de mineralización dentaria deteriorada). Se debe considerar la craneosinostosis en niños de hasta 5 años que tienen un aumento insuficiente del perímetro cefálico, una forma anormal de la cabeza o signos neurológicos (incluyendo dolor de cabeza y vómitos como resultado del aumento de la presión intracraneal)^{54,78,79}. La columna debe examinarse clínicamente para detectar lordosis, cifosis y/o escoliosis. Además, el dolor de huesos y articulaciones, la discapacidad y la fatiga deben evaluarse mediante los resultados informados por el paciente.

GISELA MATHÉWS

Seguimiento bioquímico. El nivel sérico de Fosfatasa Alcalina es un biomarcador confiable de la actividad del raquitismo y la osteomalacia en niños y adultos^{8,80-83}. Dado que la Fosfatasa Alcalina específica del hueso representa aproximadamente el 80-90% de la Fosfatasa Alcalina total en suero en niños, la FOSFATASA ALCALINA total podría usarse en esta población. En adultos, se prefiere la FOSFATASA ALCALINA ósea específica dado que aproximadamente el 50% de la FOSFATASA ALCALINA circulante se origina en los hepatocitos⁸⁴. Cuando los huesos raquíticos u osteomalácicos no se tratan, los niveles de FOSFATASA ALCALINA están elevados y los niveles urinarios de calcio suelen ser bajos. Por el contrario, cuando se cura el raquitismo, los niveles de FOSFATASA ALCALINA tienden a normalizarse y los niveles de calcio en la orina comienzan a aumentar^{7,8}. La PTH debe medirse con regularidad, ya que la suplementación con fosfato oral promueve el hiperparatiroidismo secundario^{64,85-88}. Los niveles de PTH suprimidos sugieren que la dosis de vitamina D activa es desproporcionadamente alta en comparación con la suplementación con fosfato. Se requiere la medición de los niveles de calcio en suero y orina para evaluar la seguridad de la vitamina D activa. Se prefieren las muestras de orina puntuales ya que son fáciles de realizar, especialmente en niños pequeños. Alternativamente, se pueden realizar recolecciones de orina de 24 horas en pacientes que ya han dejado el pañal. No recomendamos la medición regular de los niveles séricos de FGF23 en pacientes tratados, ya que esto no guía la terapia^{6,14,89,90}.

En pacientes tratados con burosumab, el nivel de fosfato sérico en ayunas es un biomarcador de eficacia y debe monitorearse para titular el tratamiento en niños y excluir hiperfosfatemia. En algunos pacientes, el burosumab puede normalizar inicialmente la TmP/GFR mientras que el nivel sérico de fosfato todavía está por debajo del rango normal debido a la alta demanda de fosfato por parte del hueso. En este contexto, un aumento en la dosis de burosumab no necesariamente dará como resultado una mejor consolidación ósea. Por lo tanto, sugerimos que la TmP/GFR sea analizada junto con los niveles de fosfato sérico en ayunas como medida de la eficacia del fármaco. Los niveles séricos de vitamina D 1,25 (OH)₂ podrían aumentar con la terapia con burosumab; sugerimos medir estos niveles cada 6 meses y analizarlos junto con la excreción urinaria de calcio como parámetros de seguridad^{20,91-93}.

Cuadro 1 | Evaluación inicial de complicaciones comunes y raras de la XLH

Evaluación	Edad del paciente		
	<5 años	5-18 años	Adultos
<i>Clínica</i>			
Tabla de crecimiento	✓	✓	✓
Signos de raquitismo y/o deformidad en las piernas	✓	✓	✓
Medir IMD e ICD ^a	✓	✓	✓
Perímetro cefálico y forma del cráneo	✓	✓	NA
Examen neurológico (por las consecuencias de la craneosinostosis y la estenosis espinal)	✓	✓	✓
Evaluación auditiva	NA	✓	✓
Examen dental y oral	✓ ^b	✓	✓
Función osteomuscular (marcha) ⁷⁷	NA	✓	NA
<i>Bioquímica</i>			

CARLA HERRERA

Sangre: calcio, fosfato y creatinina	✓	✓	✓
Orina: calcio, fosfato y creatinina.	✓	✓	✓
TmP/GFRd (refs ^{59,193})	✓	✓	✓
TFG estimado ^{194,195}	✓	✓	✓
vitamina D 25(OH)	✓	✓	✓
vitamina D 1,25 (OH)2	✓	✓	✓
PTH	✓	✓	✓
FOSFATASA ALCALINA (niños) y BAP (adultos)	✓	✓	✓
FGF23 intacto (en caso de antecedentes familiares negativos)	✓	✓	✓
<i>Imágenes</i>			
Radiografías de muñeca y/o rodilla y/o tobillo (raquitismo)	✓	✓	NA
Radiografía de alineación de la extremidad, antero-posterior, bien posicionada de pie y estandarizada (utilizando técnicas de dosis bajas si es posible) ⁶	✓	✓	✓
Radiografía panorámica dental	NA	✓	✓
Resonancia magnética cerebral	✓	✓	✓
Ecografía renal (nefrocalcinosis)	✓	✓	✓

FOSFATASA ALCALINA, Fosfatasa Alcalina; BAP, Fosfatasa Alcalina osea; FGF23, factor de crecimiento de fibroblastos 23; TFG: tasa de filtración glomerular; ICD, distancia intercondílea; IMD, distancia intermaleolar; NA, no aplica; PTH, hormona paratiroidea; TmP/GFR: tasa máxima de reabsorción tubular renal de fosfatos por tasa de filtración glomerular; XLH, Hipofosfatemia Ligada al Cromosoma X. ⁶Paciente de pie con el peso sobre ambos pies y los pies separados al ancho de las caderas; alternativamente, paciente acostado. Los valores de referencia se dan en otro lugar⁷³. ⁷⁴A partir de los 3 años. ⁷⁵Intervalo normal superior de la relación calcio:creatinina (mol/mol): 2,2 (<1 año), 1,4 (1-3 años), 1,1 (3-5 años), 0,8 (5-7 años) y 0,7 (> 7 años). ⁷⁶Rango normal en lactantes y niños (6 meses a 6 años): 1,2-2,6 mmol/l; adultos: 0,6-1,7 mmol/l (refs^{59,193}); en otro lugar hay una calculadora web¹⁹⁴. ⁷⁷Sistema de baja irradiación (por ejemplo, EOS) y control de pseudofracturas en adultos. ⁷⁸Con base en las necesidades clínicas. ⁷⁹En presencia de una morfología del cráneo a favor de craneosinostosis o signos clínicos de aumento de la presión intracraneal (por ejemplo, dolor de cabeza persistente o vómitos).

Seguimiento radiográfico y de imágenes. Se recomienda la evaluación radiográfica en casos de signos clínicos o bioquímicos marcados y persistentes, por ejemplo, niveles elevados de Fosfatasa Alcalina a pesar de tener una terapia adecuada. Las entesopatías, la osteoartritis y las pseudofracturas pueden diagnosticarse con precisión en radiografías simples y gammagrafías óseas nucleares^{17,26,94}. El sistema EOS (que se asocia con un 50-80% menos de irradiación que la radiografía convencional; EOS Imaging, París, Francia) permite la evaluación en 3D de la deformidad de las extremidades⁹⁵ y debe utilizarse siempre que sea posible⁹⁵. La ecografía renal es el método preferido para detectar nefrocalcinosis^{86,96-99}.

Se sugiere una radiografía panorámica dental (radiografía de la mandíbula superior e inferior y los dientes) a los 5 años y en adultos con manifestaciones orales recientes, y debe repetirse según las necesidades clínicas.

En adultos y niños sintomáticos (como aquellos con dolor de cabeza persistente, vómitos o forma anormal del cráneo), recomendamos la evaluación por resonancia magnética cerebral y/o espinal para excluir craneosinostosis, malformación de Chiari 1 o siringomielia. Para evitar la irradiación excesiva de una radiografía

Handwritten signature and circular stamp.

o una tomografía computarizada (TC), se pueden obtener imágenes del cráneo a través de la secuencia de hueso negro en la RM, que brinda un alto contraste de imagen entre el hueso y otros tejidos¹⁰⁰.

El valor clínico de la TC cuantitativa periférica (pQCT, por sus siglas en inglés) o las mediciones de densidad mineral ósea (DMO) por DXA (absorciometría de rayos X de energía dual) en pacientes con XLH es limitado¹⁰¹⁻¹⁰³. Ninguno de los dos métodos puede diagnosticar la osteomalacia. Curiosamente, incluso se encontró que la DMO volumétrica trabecular aumentaba en pacientes pediátricos con XLH¹⁰¹⁻¹⁰³, lo que podría reflejar un mecanismo compensatorio debido al hueso blando.

En algunos estudios, pero no en todos, se ha informado de hipertensión arterial, hipertrofia ventricular izquierda y/o electrocardiogramas patológicos que evalúan el estado cardiovascular de pacientes con XLH¹⁰⁴⁻¹¹⁰. Por lo tanto, sugerimos mediciones de presión arterial al menos una vez al año, con un análisis más detallado solo en presencia de presión arterial persistentemente elevada.

Cuadro 2 | Características de las causas heredadas o adquiridas de raquitismo fosfopénico en comparación con el raquitismo calcipénico

Trastorno (abreviatura; OMIM#)	Gen (Ubicación)	Ca	p	FOSFATASA ALCALINA	U _{ca}	U _p	TmP/ GFR	FGF23	PTH	25 (OH)D*	1,25 (OH) ₂ D	Patogénesis
<i>Raquitismo y/u osteomalacia con niveles elevados de PTH (raquitismo calcipénico)</i>												
Raquitismo nutricional (vitamina D y/o deficiencia de calcio)	NA	N ↓	N ↓	↑↑↑	↓	Varia	↓	N	↑↑↑	↓ ↓ N	Varia	Deficiencia de Vitamina D
Raquitismo dependiente de vitamina D tipo 1A (VDDR1A; OMIM#264700)	CYP27B1 (12q14.1)	↓	N ↓	↑↑↑	↓	Varia	↓	N ↓	↑↑↑	N	↓	Síntesis deteriorada de 1,25 (OH) ₂ D
Raquitismo dependiente de vitamina D tipo 1B (VDDR1B; OMIM#600081)	CYP27B1 (11p15.2)	↓	N ↓	↑↑↑	↓	Varia	↓	N	↑↑↑	↓ ↓	Varia	Síntesis deteriorada de 25 (OH)D
Dependiente de la vitamina D raquitismo tipo 2A (VDDR2A; OMIM#277440)	VDR (12q13.11)	↓	N ↓	↑↑↑	↓	Varia	↓	N ↓	↑↑↑	N	↑↑	Señalización deteriorada del VDR
Dependiente de la vitamina D raquitismo tipo 2B (VDDR2B; OMIM#164020)	HNRNP1 (14q11.2)	↓	N ↓	↑↑↑	↓	Varia	↓	N	↑↑↑	N	↑↑	Señalización deteriorada del VDR
Dependiente de la vitamina D raquitismo tipo 3 (VDDR3; OMIM# pendiente)	CYP3A4 (7q31.1)	↓	↓	↑↑↑	↓	Varia	↓	?	↑↑↑	↓	↓	↑ Inactivación de 1,25 (OH) ₂ D
<i>Raquitismo fosfopénico y/u osteomalacia debido a deficiencia de fosfatos en la dieta o bio disponibilidad alterada</i>												
• Bebés amamantados con muy bajo peso al nacer	NA	N ↑	↓	↑, ↑↑	?	↓	N ^o	N ↓	N	N	N, ↑	Deficiencia de fosfato
• Uso de fórmula elemental o hipopérgica o nutrición parental												
• Uso excesivo de quelantes de fosfato												
• Cirugía o trastornos gastrointestinales												
<i>Raquitismo fosfopénico y/u osteomalacia con pérdida de fosfato tubular renal debido a niveles elevados de FGF23 y/o señalización</i>												
Hipofosfatemia ligada al Cromosoma X (XLH)	PHEX (Xp22.1)	N	↑	↑, ↑↑	↓	↑	↓	↑, N	N, ↑	N	N ^o	↑ Expresión ósea de FGF23 y

OMIM#307800)												escisión alterada de FGF23
Raquitismo hipofosfatemico dominante autosómico (ADHR, OMIM#193100)	FGF23 (12p13.3)	N	↓	↑, ↑↑	↓	↑	↓	↑, N	N, ↑	N	Nº	Proteína FGF23 resistente a la degradación
Raquitismo hipofosfatemico recesivo autosómico 1 (ARHR1, OMIM#241520)	DMP1 (4q22.1)	N	↓	↑, ↑↑	↓	↑	↓	↑, N	N, ↑	N	Nº	↑ Expresión de FGF23 ósea
Raquitismo hipofosfatemico recesivo autosómico 2 (ARHR2, OMIM#613312)	ENPP1 (6p23.2)	N	↓	↑, ↑↑	↓	↑	↓	↑, N	N, ↑	N	Nº	↑ Expresión de FGF23 ósea
Asociado al síndrome de Raine (ARHR3, OMIM#259775)	FAM20C (7q22.3)	N	↓	↑, ↑↑	?	↑	↓	↑, N	N, ↑	N	Nº	↑ Expresión ósea de FGF23
Displasia fibrosa (FD, OMIM#174800)	GNAS (20q13.3)	N, ↓	↓	↑, ↑↑	↓	↑	↓	N, ↑	N, ↑	N	Nº	↑ Expresión ósea de FGF23
Osteomalacia inducida por tumor (TIO)	NA	N, ↓	↓	↑, ↑↑	↓	↑	↓	N, ↑	N, ↑	N	Nº	↑ Expresión de FGF23 en células tumorales
síndrome de hipofosfatemia ósea cutánea (SFM, OMIM#163200)	RAS (1p13.2)	N, ↓	↓	↑, ↑↑	↓	↑	↓	N, ↑	N, ↑	N	Nº	Desconocido
Displasia osteoglofónica (OGD, OMIM#166250)	FGFR1 (8p11.23)	N	↓	↑, N	N	↑	↓	N	N, ↑	N	Nº	↑ Expresión ósea de FGF23
Raquitismo hipofosfatemico e hiperparatiroidismo (OMIM#612089)	KLOTHO (13q13.1)	N	↓	↑, ↑↑	↓	↑	↓	↑	↑↑	N	Nº	Desconocido; translocación del promotor KLOTHO

Tratamiento convencional en niños

Fosfato Las recomendaciones para el tratamiento convencional en niños con XLH se observan en el Cuadro 3. Los suplementos orales de fosfato siempre deben administrarse junto con vitamina D activa, ya que el fosfato solo promueve el hiperparatiroidismo secundario y, por lo tanto, la pérdida renal de fosfatos^{32,48,111}. Las dosis de tratamiento varían según la edad y la gravedad del fenotipo, y no existe consenso sobre la dosis óptima de fosfato oral^{7,8}. Sin embargo, se recomiendan dosis iniciales de 20 a 60 mg/kg de peso por día (0,7 a 2,0 mmol/kg por día) basadas en el fósforo elemental en función de la gravedad del fenotipo. El tratamiento temprano se asocia con resultados superiores^{18,26,32,49,50,75,112-115}. La curación del raquitismo, evidenciada por la normalización de los niveles de FOSFATASA ALCALINA y los signos radiológicos, es el objetivo inicial en niños^{8,32,116}. El tratamiento también promueve el crecimiento, reduce el dolor óseo, corrige progresivamente las deformidades de las piernas y mejora la salud dental^{48,50,52,63,74,75,81-83,85,111,117}. En bebés diagnosticados antes de que desarrollen cambios óseos, el objetivo del tratamiento es prevenir el raquitismo. Los niveles de fosfato sérico aumentan rápidamente después de la ingesta oral, pero vuelven a las concentraciones iniciales en 1,5 horas⁶³. Por tanto, el fosfato debe administrarse con la mayor frecuencia posible, por ejemplo, 4 a 6 veces al día en pacientes jóvenes con niveles elevados de FOSFATASA ALCALINA, para mantener los niveles sanguíneos estables. Una dosificación menos frecuente (2-3 veces al día) podría mejorar la adherencia en adolescentes. Los niveles de fosfato en ayunas no se restauran con suplementos de fosfato orales, y la normalización de los niveles séricos de fosfato no es un objetivo de la terapia convencional^{7,8}. Los suplementos de fosfato están disponibles como soluciones orales, cápsulas o comprimidos que contienen sales a base de sodio y/o potasio. Las dosis siempre deben estar

ENLARGAR TEXTO

basadas fósforo elemental, dado que el contenido de fósforo difiere en gran medida entre las sales de fosfato disponibles. Las soluciones orales que contienen edulcorantes a base de glucosa deben usarse con precaución, dada la fragilidad dental de estos pacientes. El fosfato no debe administrarse junto con suplementos de calcio o alimentos con alto contenido de calcio, como la leche, ya que la precipitación en el tracto intestinal reduce la absorción.

Vitamina D activa y nativa. La vitamina D activa (calcitriol o alfacalcidol) se administra adicional a los suplementos de fosfato orales para contrarrestar la deficiencia de calcitriol, prevenir el hiperparatiroidismo secundario y aumentar la absorción de fosfato en el intestino. La dosis óptima varía de un paciente a otro. Las necesidades son generalmente más elevadas durante la primera infancia y la pubertad (fases de crecimiento)⁵¹, y la dosis puede ajustarse en función de los niveles séricos de FOSFATASA ALCALINA y PTH y de la excreción urinaria de calcio. Grandes dosis de vitamina D activa promueven el crecimiento y la curación ósea, pero se relacionan con un mayor riesgo de hipercalcemia y nefrocalcinosis^{96-99,118}. Por el contrario, las dosis insuficientes de vitamina D activa suelen estar asociadas con una baja absorción intestinal de calcio, baja excreción urinaria de calcio, raquitismo persistente y niveles elevados de FOSFATASA ALCALINA y/o PTH. El calcitriol puede administrarse en una o dos dosis al día, mientras que el alfacalcidol debe administrarse una vez al día debido a su vida media más prolongada⁸. La dosis equivalente de alfacalcidol es 1,5-2,0 veces mayor que la de calcitriol sobre la base de estudios en pacientes con hiperparatiroidismo secundario debido a enfermedad renal crónica y observaciones en pacientes con XLH^{3,119}. Esta diferencia probablemente se deba a la biodisponibilidad oral aproximadamente dos veces mayor del calcitriol que del alfacalcidol. Una sola dosis nocturna podría ayudar a prevenir la absorción excesiva de calcio después de la ingesta de alimentos y, por lo tanto, la hipercalcemia¹²⁰. También están disponibles varios otros análogos de la vitamina D^{62,117,121,122}. Al igual que en niños sanos, la deficiencia de vitamina D 25(OH) en niños con XLH debe corregirse mediante la suplementación con vitamina D nativa.

Suplementos de calcio. La ingesta nutricional de calcio debe mantenerse dentro del rango normal para la edad. No se recomiendan los suplementos debido a que la masa ósea y el contenido mineral generalmente no están disminuidos y debido al riesgo potencial de hipercalcemia^{101,103,123,124}.

Efectos adversos del tratamiento convencional. El tratamiento convencional con suplementación con fosfato y vitamina D activa podría aumentar la calciuria y, por lo tanto, promover la nefrocalcinosis, que se ha reportado en el 30-70% de los pacientes con XLH^{3,48,56,87,96-99,118}. Varios informes sugieren asociaciones positivas entre las dosis diarias de fosfato oral y el riesgo de desarrollar nefrocalcinosis, mientras que la relación con la terapia con vitamina D activa y/o con la presencia de hipercalcemia se ha observado con menos frecuencia^{3,48,96,97,99,118,125}. La hidroclorotiazida reduce la calciuria en la XLH⁸⁶ y el citrato de potasio podría ayudar a prevenir la precipitación de calcio, especialmente en pacientes con niveles bajos de citrato en orina; sin embargo, la alcalinización de la orina aumenta el riesgo de precipitación de fosfato. Por lo tanto, el citrato de potasio debe usarse con precaución en la XLH.

UNIVERSIDAD DE
SALAMANCA

El hiperparatiroidismo secundario, que podría agravar la fosfaturia y promover la resorción ósea, es el resultado de la estimulación a largo plazo de las células paratiroides por el FGF23 y suplementos de fosfato y de la supresión de los niveles de vitamina D $1,25 (OH)_2$ por el FGF23, especialmente en pacientes no tratados con vitamina D activa^{62,64,86-88,104,126-128}. Por el contrario, los niveles de PTH suprimidos como consecuencia de una terapia excesiva con vitamina D y/o una ingesta oral insuficiente de fosfato podrían disminuir el recambio óseo y comprometer la curación y el crecimiento del raquitismo. Por lo tanto, las terapias deben ajustarse para mantener los niveles de PTH dentro del rango normal (10 a 65 pg/ml en niños y adultos). En pacientes con XLH, la terapia coadyuvante con un calcimimético (por ejemplo, cinacalcet) disminuye los niveles séricos de PTH y FGF23 y aumenta el TmP/GFR^{126,129,130}. Por lo tanto, si los niveles de PTH no se normalizan después de optimizar el tratamiento con vitamina D activa (aumento de la dosis) y fosfato (reducción de la dosis), se puede considerar el uso de cinacalcet junto con un estrecho monitoreo¹³⁰. Sin embargo, cinacalcet no está autorizado para esta indicación y se ha asociado con efectos adversos graves, como hipocalcemia y aumento del intervalo QT¹³¹. Hasta la fecha, ninguna evidencia sugiere que el burosumab pueda revertir el hiperparatiroidismo persistente. Por tanto, se debe considerar la paratiroidectomía en pacientes con hiperparatiroidismo hipercalcémico terciario.

618104121

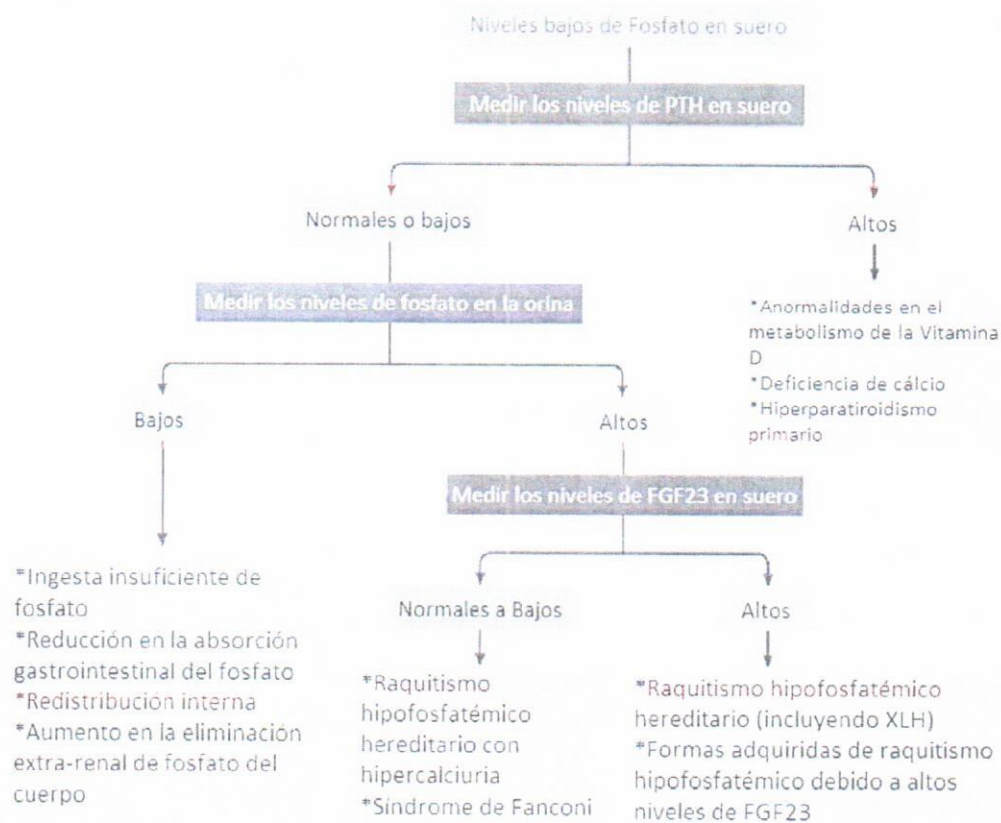


Fig. 3 | **Algoritmo para la evaluación de un niño con raquitismo que presenta hipofوسفatemia.** El diagnóstico diferencial se basa en los mecanismos que conducen a la hipofوسفatemia, es decir, la actividad elevada de la hormona paratiroidea (PTH), la absorción inadecuada de fوسفato en el intestino o la pérdida renal de fوسفatos. Esto último puede deberse a defectos tubulares primarios o niveles altos de factor de crecimiento de fibroblastos 23 circulante (FGF23). En la Tabla 2 se pueden encontrar más detalles de las entidades individuales. XLH, Hipofوسفatemia Ligada al Cromosoma X. Adaptado con permiso de la ref.³¹, Springer Nature Limited (este material está excluido de la licencia CC-BY-4.0).

Burosumab en niños con XLH

En febrero de 2018, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) otorgó una autorización de comercialización condicional en la Unión Europea para burosumab para el tratamiento de la XLH con evidencia radiográfica de enfermedad ósea en niños ≥ 1 año de edad y en adolescentes con un esqueleto en crecimiento²³. En abril de 2018, la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA) otorgó la aprobación de burosumab para tratar a adultos y niños ≥ 1 año con XLH²⁴. Estas decisiones estuvieron basadas en los resultados de los ensayos que probaron burosumab en niños con XLH grave y en adultos con dolor óseo asociado con XLH y/o osteomalacia. Los niveles séricos de fوسفato, TmP/GFR, la gravedad de las lesiones raquíticas en niños (según las imágenes radiográficas) y la osteomalacia en adultos (según las imágenes

CIRCUIT

radiográficas y la histomorfometría ósea) se eligieron como puntos finales primarios. En niños, la dosis de burosumab se tituló inicialmente en función de los niveles séricos de fosfato, apuntando a niveles empíricos que oscilaban entre 1,1 y 1,6 mmol/l, mientras que los pacientes adultos recibieron una dosis fija en relación con su peso^{19,22}.

Actualmente, solo los datos enviados a las agencias reguladoras y publicados en revistas revisadas por pares están disponibles^{19,132,133}. El burosumab es un fármaco caro y los datos sobre la costo-efectividad y los resultados a largo plazo están pendientes^{134,135}. Por tanto, las recomendaciones concluyentes sobre el uso de burosumab son prematuras. Sin embargo, dada la gravedad de la enfermedad en algunos pacientes y los resultados alentadores que han llevado a la EMA y la FDA a otorgar la autorización, se dan recomendaciones preliminares (Cuadro 4).

Dos ensayos abiertos no controlados que probaron burosumab en un total de 65 niños de 1 a 12 años con XLH grave demostraron que a corto plazo (12 a 16 meses), burosumab produjo los siguientes resultados^{19,132,133}: un aumento estadísticamente significativo en la TmP/TFG y, en consecuencia, niveles elevados de fosfato sérico hasta el límite inferior del rango normal relacionado con la edad, con niveles elevados de vitamina D 1,25 (OH)₂; una reducción significativa en la severidad del raquitismo (medido por el Rickets Severity Score (RSS) y el Radiographic Global Impression of Change (RGI-C)); una mejora significativa en la capacidad física (medida por la distancia recorrida en la PM6M); y una reducción significativa en el dolor y la discapacidad funcional reportados por el paciente (según lo medido por el uso del Instrumento de Recopilación de Datos de Resultados de la Sociedad Ortopédica Pediátrica de Norteamérica).

Las reacciones adversas más comunes observadas con burosumab fueron reacciones en el lugar de la inyección, dolor de cabeza y dolor en las extremidades. Dos dosis semanales fueron superiores a cuatro dosis semanales con respecto a la normalización de los niveles séricos de fosfato y la mejoría radiológica del raquitismo. El tratamiento convencional debe suspenderse al menos 1 semana antes del inicio de la terapia con burosumab para el periodo de reposo farmacológico y para demostrar que los niveles de fosfato sérico en ayunas están por debajo de la referencia normal para la edad.

Las autorizaciones de la EMA y la FDA aprobaron una dosis inicial de 0,4 mg/kg de peso y 0,8 mg/kg de peso, respectivamente, administrada cada 2 semanas^{132,133}. Sugerimos comenzar con una dosis de 0,4 mg/kg de peso, ya que esta dosis podría ser suficiente. La dosis debe titularse en incrementos de 0,4 mg/kg de peso para elevar los niveles de fosfato sérico en ayunas dentro del límite inferior del rango de referencia normal para la edad, con una dosis máxima de 2,0 mg/kg de peso (dosis máxima de 90 mg). En ensayos pediátricos, la dosis de mantenimiento promedio fue de 1 mg/kg de peso¹⁹.

Los estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos mostraron resultados similares en niños y adultos, con una vida media del fármaco de ~19 días y concentraciones séricas máximas de burosumab a los 7-11 días después de la inyección, lo que fue paralelo al aumento de los niveles séricos de fosfato y TmP/GFR, apoyando así una relación farmacocinética-farmacodinámica directa¹³³. Por lo tanto, sugerimos monitorear los niveles de fosfato

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

sérico en ayunas durante el período de ajuste entre inyecciones, idealmente 7 a 11 días después de la última inyección, para evitar causar hiperfosfatemia inadvertidamente. Después de alcanzar un estado estable, que puede asumirse después de 3 meses de una dosis estable, sugerimos monitorear los niveles séricos de fosfato preferiblemente directamente antes de las inyecciones, para detectar hipofosfatemia. El burosumab no debe ajustarse con más frecuencia que cada 4 semanas, y se sugieren intervalos más prolongados de al menos 2 meses. No se debe administrar burosumab cuando los niveles de fosfato se encuentren dentro del rango de referencia normal relacionado con la edad antes del inicio del tratamiento o en presencia de insuficiencia renal grave (ya que estos pacientes tienen riesgo de desarrollar hiperfosfatemia). Enfocarse en que el fosfato sérico en ayunas esté en el extremo inferior del rango de referencia normal para la edad es probablemente lo más seguro para limitar el riesgo de mineralización ectópica.

Cuadro 2 | Recomendaciones para el seguimiento de pacientes con XLH

Frecuencia y entorno de consultas

- Sugerimos que la atención al paciente sea brindada por equipos multidisciplinarios organizados por un experto en enfermedades metabólicas óseas (grado D, recomendación débil)
- Sugerimos que los niños con Hipofosfatemia Ligada al Cromosoma X (XLH) sean atendidos al menos cada 3 meses durante las fases de crecimiento rápido (infancia y pubertad) o después del inicio del tratamiento (grado C, recomendación débil).
- Sugerimos que los pacientes que muestren una respuesta positiva al tratamiento y/o que se encuentren en una condición estable sean atendidos al menos cada 6 meses (grado C, recomendación débil)
- Sugerimos que los pacientes adultos sean atendidos cada 6 meses si reciben terapia o una vez al año si no reciben tratamiento con medicamentos (grado C, recomendación débil)

Seguimiento de niños con XLH (grado C, recomendación moderada)

- Recomendamos medir la estatura, el peso, el perímetro cefálico (hasta los 5 años), las

distancias intercondíleas e intermaleolares y la presión arterial.

- Recomendamos calcular el índice de masa corporal (IMC) y la velocidad de estatura anual
- Recomendamos registrar la forma de la cabeza y los antecedentes de dolores de cabeza, abscesos dentales o celulitis maxilofacial, dolor de huesos, fatiga y nivel de función física.
- Recomendamos que se realice una evaluación ortopédica del sistema osteomuscular en presencia de deformidad de miembros inferiores (varo, valgo o anteroposterior)
- Recomendamos buscar evidencia de hipoacusia, deformidad de la columna y escoliosis, manifestaciones relacionadas con craneosinostosis, malformación de Chiari 1 y/o hipertensión intracraneal y dismorfosis maxilar.
- Recomendamos evaluar la edad ósea para evaluar el potencial de crecimiento en niños > 5 años con retraso del crecimiento.

Seguimiento de adultos con XLH (grado C, recomendación moderada)

- Recomendamos medir la estatura, el peso y la presión arterial y calcular el IMC
- Recomendamos registrar los antecedentes de dolores de cabeza, manifestaciones orales (incluyendo la enfermedad periodontal, los abscesos dentales o la celulitis maxilofacial), el

Gisela Mathews

dolor osteomuscular, las pseudofracturas, la fatiga y el nivel de función física.

- Recomendamos buscar evidencia de hipoacusia, entesopatías, osteoartritis, deformidad de la columna y escoliosis, deficiencia muscular, rango de movimiento, manifestaciones relacionadas con la malformación de Chiari 1 y/o hipertensión intracraneal.

Para todos los pacientes

- Recomendamos visitas al odontólogo dos veces al año después de la erupción dental para prevenir y tratar infecciones dentales y periodontitis (grado C, recomendación moderada)
- Recomendamos el monitoreo de los niveles sanguíneos de Fosfatasa Alcalina (FOSFATASA ALCALINA; niveles séricos totales de FOSFATASA ALCALINA en niños y FOSFATASA ALCALINA óseo específico en adultos), calcio, fosfato, creatinina, hormona paratiroidea (PTH) y vitamina D 25(OH) (grado B, moderado recomendación). Recomendamos medir los niveles de calcio y creatinina en la orina para calcular la tasa calcio:creatinina en orina en pacientes con tratamiento convencional o con burosumab (grado B, recomendación moderada)
- En pacientes en tratamiento con burosumab, recomendamos monitorear los niveles séricos de fosfato en ayunas (grado B, recomendación moderada) junto con la reabsorción máxima tubular de fosfato por tasa de filtración glomerular (TmP/GFR) (grado B, recomendación débil) cada 2 semanas durante el primer mes de tratamiento, y cada 4 semanas durante los 2 meses siguientes y posteriormente según corresponda. También recomendamos medir el

nivel sérico de fosfato en ayunas 4 semanas después del ajuste de la dosis (grado B, recomendación moderada) y sugerimos medir los niveles séricos de vitamina D 1,25 (OH)₂ cada 6 meses, analizados junto con la excreción urinaria de calcio como parámetros de seguridad (grado B, recomendación débil)

- Recomendamos evaluar la gravedad de la enfermedad mediante radiografías de la muñeca izquierda y/o de la rodilla en niños que no responden bien al tratamiento o cuyas deformidades óseas empeoren a pesar del tratamiento médico, en niños que puedan necesitar cirugía ortopédica, en niños que se quejen de dolor óseo inexplicable o en adolescentes con deformidades persistentes de las extremidades inferiores cuando estén en transición a la atención de adultos. Las radiografías deben ser radiografías de piernas largas en bipedestación anteroposterior estandarizadas (utilizando radiación de dosis baja cuando sea posible) para evaluar las deformidades de las extremidades, la alineación articular y la calidad ósea (grado B, recomendación moderada)
- En pacientes en tratamiento convencional o con burosumab, recomendamos la ecografía renal al menos cada 2 años en pacientes sin nefrocalcinosis y a intervalos anuales en pacientes con nefrocalcinosis e/o hipercalcemia persistente (grado C, recomendación moderada)
- Recomendamos la resonancia magnética craneal (si es posible, incluir una secuencia de hueso negro para obtener imágenes del cráneo) en caso de que la morfología del cráneo sugiera craneosinostosis o signos clínicos de

Gisela Mathews

- hipertensión intracraneal (grado C, recomendación moderada)
- Sugerimos una radiografía panorámica dental (radiografía de maxilar superior e inferior y dientes) a los 5 años de edad y en adultos con manifestaciones orales recientes. Las radiografías deben repetirse con base en las necesidades individuales. Las radiografías retrocoronales y periapicales y la tomografía computarizada de haz cónico se pueden usar para detectar y monitorear infecciones endodónticas, periodontales o periimplantarias (grado D, recomendación débil)
 - No recomendamos la absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) de rutina o la tomografía computarizada cuantitativa periférica (pQCT) en pacientes con XLH para la evaluación de la salud ósea (grado C, recomendación moderada)
 - Sugerimos suministrar a los pacientes los datos de contacto de los grupos de asociaciones de pacientes, informar sobre los descubrimientos científicos (incluyendo las nuevas terapias), apoyar el aporte del colegio y los profesionales y brindar apoyo social (grado D, recomendación débil)
 - Sugerimos considerar la Prueba de Marcha de 6 Minutos (PM6M) y evaluar la calidad de vida en pacientes a partir de los 5 años en intervalos anuales o de 2 años (grado D, recomendación débil)

Cuadro 3 | Resumen de las recomendaciones para el seguimiento de niños y adultos (tanto tratados como no tratados) con XLH

Examen	0-5 años	5 años hasta el inicio de la pubertad (9-12 años)	Pubertad*	Adultos
Frecuencia de consultas	Mensual a tres veces al mes	3-6 meses	3 meses	6-12 meses
Estatura, peso, IMD e ICD	✓	✓	✓	✓
Perímetro cefálico y forma del cráneo	✓	NA	NA	NA
Presencia de raquitismo, dolor, rigidez y fatiga	✓	✓	✓	✓ b
Examen neurológico (consecuencias de craneosinostosis y estenosis espinal)	✓	✓	✓	✓
Función osteomuscular, PM6M ^c	No factible	Una vez al año	Una vez al año	Una vez al año
Examen ortopédico	Una vez al año en presencia de un arqueamiento significativo de las piernas			Una vez al año ^d
Examen dental	Dos veces al año después de la erupción dental	Dos veces al año	Dos veces al año	Dos veces al año
Prueba de audición	No factible	A partir de los 8 años: evaluación auditiva si se presentan síntomas de dificultades auditivas		
Niveles séricos de FOSFATASA ALCALINA (niños), BAP (adultos), calcio, fosfato, PTH y creatinina, eGFR	✓	✓	✓	✓
Niveles de vitamina D 25(OH)	Una vez al año	Una vez al año	Una vez al año	Una vez al año
Examen de orina: relación calcio:creatinina	Cada 3 a 6 meses con tratamiento convencional y tratamiento con burosumab			
Niveles de fosfato sérico en	• Con tratamiento con burosumab: cada 2 semanas durante el primer mes, cada 4 semanas durante los 2 meses			

ayunas	siguientes y posteriormente según corresponda			
	• Período de titulación: entre inyecciones, idealmente de 7 a 11 días después de la última inyección para detectar hiperfosfatemia • Después de alcanzar un estado estable (que puede asumirse después de 3 meses de una dosis estable); preferiblemente directamente antes de las inyecciones (niños) o durante la última semana antes de la siguiente inyección (adultos) para detectar una dosis insuficiente • También 4 semanas después del ajuste de la dosis			
Niveles de vitamina D 1,25 (OH) ₂	Cada 3 a 6 meses en pacientes en tratamiento con burosumab (analizado junto con U _{Ca})			
Presión arterial	Dos veces al año	Dos veces al año	Dos veces al año	Dos veces al año
Ecografía renal	Cada 1 a 2 años en tratamiento convencional o con burosumab			
Radiografías de muñeca izquierda y/o miembros inferiores	• Si el arqueado de las piernas no mejora con el tratamiento (niños) • Si hay indicación de cirugía • Enfocado en cualquier área de dolor óseo persistente localizado • En caso de baja estatura (evaluación de la edad ósea)	En adolescentes con deformidades persistentes de las extremidades inferiores cuando estén en transición a la atención de adultos.	NA	
Radiografía panorámica dental	No factible	Basado en necesidades clínicas	Basado en necesidades clínicas	Basado en necesidades clínicas
Fundoscopia y resonancia magnética cerebral	En caso de una forma del cráneo aberrante, dolores de cabeza o síntomas neurológicos	En caso de dolores de cabeza recurrentes, disminución del rendimiento escolar/cognitivo o síntomas neurológicos		
Ecografía cardíaca	En presencia de presión arterial elevada persistente (> percentil 95)			
QOLg	No factible	Cada 2 años si está disponible	Cada 2 años si está disponible	Cada 2 años si está disponible

PM6M, Prueba de Marcha de 6 Minutos²²; FOSFATASA ALCALINA, Fosfatasa Alcalina; BAP, Fosfatasa Alcalina ósea; eGFR, tasa de filtración glomerular estimada²³⁻²⁶; ICD, distancia intercondílea (aquí se dan los valores de referencia⁷³); IMD, distancia intermaleolar; NA, no aplicable; PTH, hormona paratiroidea; QOL, calidad de vida; TmP/GFR: tasa máxima de reabsorción tubular renal de fosfato por tasa de filtración glomerular. ²²Estos exámenes también deben realizarse en el momento de la transición a la atención de adultos. ²³También buscar osteomalacia, pseudofracturas, osteoartritis y entesopatía. ²⁴Si está disponible. ²⁵En pacientes sintomáticos. ²⁶Intervalo normal superior (mol/mol): 2,2 (<1 año), 1,4 (1-3 años), 1,1 (3-5 años), 0,8 (5-7 años) y 0,7 (> 7 años). ⁷³De acuerdo con las pautas internacionales. ⁷⁴Usar escalas de calidad de vida apropiadas para la edad y la enfermedad.

Cuadro 3 | Recomendaciones de tratamiento en niños.

- Recomendamos tratar a los niños con fenotipo de Hipofosfatemia Ligada al Cromosoma X (XLH) con una combinación de fósforo oral (sales de fosfato) y vitamina D activa (calcitriol o alfacalcidol) tan pronto como se establezca el diagnóstico (grado B, recomendación moderada)
- Recomendamos una dosis inicial de 20 a 60 mg/kg de peso al día (0,7 a 2,0 mmol/kg al día) de fósforo elemental en lactantes y niños en edad preescolar, que debe ajustarse de acuerdo con la mejora del raquitismo, el crecimiento, la Fosfatasa Alcalina (FOSFATASA ALCALINA) y los niveles de hormona paratiroidea (PTH) (grado C, recomendación moderada)
- Recomendamos que los suplementos de fosfato se tomen con la mayor frecuencia posible, por ejemplo, de 4 a 6 veces al día en pacientes jóvenes con niveles elevados de Fosfatasa Alcalina. La frecuencia se puede reducir de 3 a 4 veces al día cuando la Fosfatasa Alcalina se haya normalizado (grado B, recomendación moderada)



- Recomendamos un aumento progresivo de la dosis de suplementos de fosfato en casos de respuesta clínica insuficiente, pero evitando dosis > 80 mg/kg diarios (basados en fósforo elemental) para prevenir molestias gastrointestinales e hiperparatiroidismo. En caso que haya estos efectos adversos, el tratamiento debe ajustarse disminuyendo la dosis y/o aumentando la frecuencia (grado C, recomendación moderada)
- Recomendamos el uso de dosis bajas en pacientes con fenotipos leves, por ejemplo, lactantes diagnosticados mediante tamizaje familiar (grado C, recomendación moderada).
- Recomendamos una dosis inicial de calcitriol de 20 a 30 ng/kg de peso al día o de alfacalcidol de 30 a 50 ng/kg de peso al día. Alternativamente, el tratamiento puede iniciarse empíricamente con 0,5 µg diarios de calcitriol o 1 µg de alfacalcidol en pacientes > 12 meses y ajustarse en función de las respuestas clínicas y bioquímicas (grado C, recomendación moderada)
- Para prevenir la nefrocalcinosis, recomendamos mantener los niveles de calciuria dentro del rango normal y evitar grandes dosis de suplementos de fosfato; sugerimos medidas que disminuyan la concentración, excreción y/o cristalización de calcio urinario si es necesario, incluyendo la ingesta regular de agua, la administración de citrato de potasio y la ingesta limitada de sodio (grado C, recomendación moderada)
- Con respecto al hiperparatiroidismo secundario, recomendamos lo siguiente:
 - Los pacientes en tratamiento convencional con niveles elevados de PTH deben manejarse aumentando la dosis de vitamina D activa y/o disminuyendo la dosis de suplementos orales de fosfato (grado C, recomendación moderada).
 - Se puede considerar el tratamiento con calcimiméticos en pacientes con hiperparatiroidismo secundario persistente a pesar de las medidas mencionadas anteriormente (grado D, recomendación débil). Se debe usar Cinacalcet con precaución en la XLH, ya que se ha asociado con efectos adversos graves, como hipocalcemia y aumento del intervalo QT (grado X, recomendación fuerte).
 - La paratiroidectomía debe considerarse en caso de hiperparatiroidismo terciario (hiperparatiroidismo hipercalcémico persistente) a pesar del tratamiento optimizado con vitamina D activa y cinacalcet (grado C, recomendación moderada)
- Sugerimos suplementar a los pacientes con vitamina D nativa (colecalfiferol o ergocalciferol) en caso de deficiencia de vitamina D (grado C, recomendación débil)
- No recomendamos la suplementación de calcio de rutina en niños con XLH, pero se debe realizar una evaluación dietética de la ingesta diaria de calcio (grado D, recomendación débil)
- Recomendamos que los planes de tratamiento sean analizados por un equipo multidisciplinario antes de la cirugía. También sugerimos que la suplementación con vitamina D activa se reduzca o se suspenda si los pacientes están inmovilizados durante un período prolongado. La terapia debe reiniciarse tan pronto como el paciente reanude la marcha (grado D, recomendación débil)

GISELA MATHUELS

- No recomendamos el tratamiento de rutina con hormona de crecimiento humana recombinante (rhGH, por sus siglas en inglés) para pacientes con Hipofosfatemia Ligada al Cromosoma X (XLH) (grado C, recomendación débil)
- Los niños con estatura baja pueden ser considerados para la terapia con rhGH, siempre que los niveles de Fosfatasa Alcalina y hormona paratiroidea estén bien controlados (grado C, recomendación débil).

Hormona de crecimiento

Las estaturas finales se reducen en hasta un 60% de los pacientes con XLH a pesar del tratamiento convencional^{8,48-50,52,56,75,76,136-139}. La administración de hormona de crecimiento humana recombinante (rhGH) dio como resultado un aumento sostenido de la estatura estandarizada por edad durante períodos de tratamiento de hasta 3 años, y los niños prepúberes respondieron mejor a la rhGH que los pacientes púberes¹⁴⁰. La administración de rhGH se asoció con un aumento transitorio de los niveles séricos de fosfato y PTH. Un ensayo controlado aleatorio de 3 años en niños de estatura muy baja con XLH mostró una respuesta de crecimiento sustancial en comparación con los individuos de control, sin agravar la desproporción corporal¹⁴¹. Sin embargo, el seguimiento a largo plazo del mismo estudio no logró mostrar beneficios significativos sobre la estatura adulta, mientras que en otro estudio la estatura final media fue significativamente mayor que en los pacientes que no recibieron rhGH^{142,143} (Cuadro 5).

Tratamiento convencional en adultos

El tratamiento se recomienda en pacientes adultos sintomáticos con XLH, es decir, aquellos con dolor osteomuscular, pseudofracturas, problemas dentales, cirugía ortopédica o dental planeada o evidencia bioquímica de osteomalacia con un aumento en los niveles séricos de Fosfatasa Alcalina específica del hueso (Cuadro 6). El tratamiento convencional con vitamina D activa y fosfato mejora el dolor, la osteomalacia y la salud oral (con respecto a la periodontitis y la frecuencia de los abscesos dentales) pero no previene ni mejora la hipoacusia ni las entesopatías.

Además de la salud oral¹⁸, poca evidencia sugiere que iniciar o continuar el tratamiento en adultos asintomáticos mejora los resultados^{8,16,17,56,122,144-146}. La ingesta diaria de vitamina D activa y suplementos orales de fosfato al menos dos veces al día es una carga para muchos adultos y tiene posibles efectos adversos^{16-18,76,56,113,114,122,144}.

Las dosis de calcitriol o alfalcidol que se prescriben habitualmente en adultos oscilan entre 0,50 y 0,75 µg diarios de calcitriol y 0,75-1,5 µg diarios de alfalcidol. Los suplementos de fosfato, disponibles como soluciones orales, cápsulas o tabletas, que contienen sales a base de sodio o potasio, deben administrarse en 750-1,600 mg diarios (basados en fósforo elemental) en 2-4 dosis divididas^{26,82,83,114,115}. Para evitar efectos adversos gastrointestinales, la dosis de fósforo debe aumentarse gradualmente. En teoría, las sales de fosfato a base de potasio podrían disminuir el

ORIGINAL

riesgo de hipercalcemia en comparación con las preparaciones a base de sodio. Tomar en la noche vitamina D activa, que aumenta la absorción de calcio, podría reducir la absorción intestinal de calcio^{3,16,17,26,82,83,86,87,96,99,114,122,124,144,147}. La deficiencia de vitamina D debe corregirse, al igual que en la población general. Se ha sugerido que los diuréticos tiazídicos aumentan la reabsorción renal de calcio y mejoran la mineralización ósea; sin embargo, se desconocen los efectos a largo plazo de este tratamiento, como se describe en la sección^{98,148} del tratamiento en niños. Se recomienda una ingesta normal de calcio (mínimo 1 g por día) y una dieta baja en sodio para reducir la calciuria y apoyar el control del peso.

El embarazo es un momento crítico para la salud ósea. Por lo tanto, durante el embarazo, se deben controlar y ajustar los niveles de vitamina D 25(OH). La suplementación con fosfato puede requerir dosis más altas, hasta 2000 mg al día. La mayoría de los pacientes que ya están en terapia simplemente continuarán con su tratamiento. También sugerimos considerar la terapia convencional para mujeres con XLH que no estén en terapia en el momento de la concepción. Todas las mujeres embarazadas tratadas deben someterse a un estrecho seguimiento bioquímico. Se anima a las mujeres a lactar si así lo desean, independientemente del tratamiento. Se sugiere la terapia convencional en mujeres que estén lactando para prevenir la pérdida ósea¹⁴⁹.

Los procedimientos ortopédicos suelen estar indicados para corregir deformidades (tanto angulares como torsionales) y para el tratamiento de fracturas patológicas. En los adultos, es poco probable que estas afecciones mejoren solamente con el tratamiento médico, que, no obstante, siempre debe acompañar al tratamiento quirúrgico^{16,144,150-152}. En pacientes sometidos a cirugía ortopédica, es posible que sea necesario interrumpir el tratamiento si se prevé reposo en cama prolongado y/o movilización sin soporte de peso para evitar la hipercalcemia y/o hipercalcemia debido a un aumento de la resorción ósea^{80,99}.

Cuadro 4 | Recomendaciones para burosumab en niños con XLH

- Si está disponible, recomendamos considerar el tratamiento con burosumab en niños con Hipofosfatemia Ligada al Cromosoma X (XLH) ≥ 1 año y en adolescentes con esqueletos en crecimiento en las siguientes situaciones: evidencia radiográfica de enfermedad ósea manifiesta y enfermedad refractaria a la terapia convencional; o complicaciones relacionadas con la terapia convencional; o la incapacidad del paciente para adherirse a la terapia convencional, asumiendo que es factible un monitoreo adecuado (grado B, recomendación moderada)
- En niños, recomendamos una dosis inicial de burosumab de 0,4 mg/kg de peso, administrada por vía subcutánea cada 2 semanas (grado B, recomendación moderada).

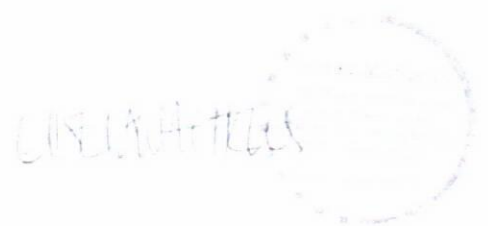
GISELA MATHUEWS

- Recomendamos ajustar la dosis de burosumab en incrementos de 0,4 mg/kg para elevar los niveles de fosfato sérico en ayunas dentro del límite inferior del rango de referencia normal para la edad hasta una dosis máxima de 2,0 mg/kg de peso (dosis máxima de 90 mg) (grado B, recomendación moderada).
- Burosumab no debe ajustarse con más frecuencia que cada 4 semanas (grado B, recomendación moderada)
- Sugerimos controlar los niveles de fosfato sérico en ayunas durante el período de titulación entre inyecciones, idealmente 7 a 11 días después de la última inyección, para detectar hiperfosfatemia. Después de alcanzar un estado estable, que puede asumirse después de 3 meses de una dosis estable, los niveles de fosfato sérico en ayunas deben evaluarse preferiblemente directamente antes de las inyecciones para detectar una dosis insuficiente (grado B, recomendación débil)
- La dosis debe suspenderse si el nivel de fosfato sérico en ayunas está por encima del rango superior de lo normal. Burosumab puede reiniciarse aproximadamente a la mitad de la dosis anterior cuando la concentración sérica de fosfato esté por debajo del rango normal (grado B, recomendación moderada).
- Recomendamos que burosumab no se administre junto con el tratamiento convencional, cuando los niveles de fosfato en ayunas se encuentran dentro del rango de referencia normal relacionado con la edad antes del inicio del tratamiento o en presencia de insuficiencia renal grave (grado X, recomendación moderada).

Burosumab en pacientes adultos

Un estudio abierto, no controlado, aleatorizado, doble ciego, comparado con placebo (que incluyó un total de 148 pacientes) han investigado el burosumab en adultos con dolor óseo asociado con la XLH y/o la osteomalacia^{29,132,133}. El tratamiento a corto plazo (6-12 meses) con burosumab se ha asociado con los siguientes resultados^{29,132,133}: aumento significativo de TmP/GFR y, en consecuencia, aumento de los niveles séricos de fosfato al rango normal más bajo y aumento de los niveles de vitamina D 1,25(OH)₂; la osteomalacia curada y curación acelerada de fracturas activas y pseudofracturas; y rigidez significativamente reducida (medida por la subescala de rigidez del índice de osteoartritis de las universidades de Western Ontario y McMaster (WOMAC)). Por el contrario, las reducciones en la subescala de función física WOMAC y la puntuación del Inventario Breve de Dolor no llegaron a ser estadísticamente significativas en comparación con el placebo.

En particular, todos los estudios hasta la fecha en adultos con XLH se llevaron a cabo en pacientes de moderados a graves, lo que dificulta la extrapolación a pacientes del mundo real, ya que muchos pacientes del mundo real pueden tener una enfermedad leve. Los eventos adversos notificados fueron similares a los observados en los ensayos pediátricos (es decir, reacciones en el lugar de la inyección, dolor de cabeza y dolor en las extremidades). En EE.UU., la FDA aprobó una



dosis de burosumab de 1 mg/kg de peso, con una dosis máxima de 90 mg, administrada por vía subcutánea cada 4 semanas¹³². El monitoreo general durante el tratamiento con burosumab se muestra en la Tabla 3. Debido a las características farmacocinéticas y farmacodinámicas del burosumab, sugerimos monitorear inicialmente los niveles de fosfato sérico en ayunas entre inyecciones, idealmente 7-11 días después de la última inyección, para evitar causar hiperfosfatemia inadvertidamente (Cuadro 7). Después de alcanzar un estado estable, que se puede asumir después de 3 meses, sugerimos medir los niveles séricos de fosfato, preferiblemente durante la última semana antes de la siguiente inyección, para detectar una infradosificación¹³³. De lo contrario, las contraindicaciones y modificaciones en el seguimiento del paciente son las mismas que en niños.

Cuadro 6 | Recomendaciones para el tratamiento convencional en adultos

- Recomendamos el tratamiento en adultos sintomáticos con Hipofosfatemia Ligada al Cromosoma X (XLH) con vitamina D activa junto con fósforo oral (sales de fosfato) para reducir la osteomalacia y sus consecuencias y mejorar la salud oral (grado B, recomendación moderada)
- Sugerimos tratar a las mujeres embarazadas y lactantes con vitamina D activa en combinación con suplementos de fosfato si es necesario (grado D, recomendación débil).
- No recomendamos el tratamiento de rutina en adultos asintomáticos con XLH (grado C, recomendación moderada)
- Recomendamos usar dosis sustancialmente más bajas de vitamina D activa y fosfato oral que las que se usan en niños (grado C, recomendación moderada). Recomendamos un rango de dosis de 750-1,600 mg diarios (basado en fósforo elemental) para el fosfato y de 0,50-0,75 y 0,75-1,5 µg diarios para calcitriol y alfacalcidol, respectivamente (grado C, recomendación débil)
- Recomendamos reducir las dosis de vitamina D activa en pacientes en los que se prevé una inmovilización a largo plazo, para prevenir la hipercalcemia y la hipercalcemia (grado D, recomendación débil)
- Recomendamos suspender los suplementos de fosfato en pacientes con niveles marcadamente elevados de hormona paratiroidea (grado C, recomendación moderada)
- Sugerimos que se pueda administrar vitamina D activa sin suplementos de fosfato a pacientes adultos con hiperparatiroidismo secundario si se hace un seguimiento cuidadoso (grado D, recomendación débil)
- Sugerimos suplementar a los pacientes con vitamina D nativa (colecalfiferol o ergocalciferol) en caso de deficiencia de vitamina D; también sugerimos asegurar una ingesta normal de calcio (grado C, recomendación débil)

Handwritten signature: GISELA MATHUEWS AGUDELO
Stamp: GISELA MATHUEWS AGUDELO, C.I. 0416, OF 2015. 318-4873168 - mathewslanguageservices@gmail.com

Síntomas osteomusculares

La fuerza muscular es considerablemente menor en pacientes con XLH que en individuos de control sanos, sin cambios en el área de la sección transversal del músculo^{102,153,154}. Las entesopatías son prevalentes en la XLH en adultos y suelen detectarse en la tercera década de la vida; la terapia convencional no parece prevenir ni tratar estas complicaciones^{26,155,156}. Los síntomas osteomusculares representan una gran carga en adultos con XLH, incluyendo la rigidez debido a la afectación articular y/o la presencia de entesopatías, debilidad muscular, fatiga y desacondicionamiento físico y dolor. Estos síntomas resultan en problemas de movilidad, reducción de la actividad física y reducción de la calidad de vida, lo que es un fuerte fundamento para la prescripción de tratamientos no farmacológicos y el autocuidado¹⁷. Los objetivos de la fisioterapia son aliviar el dolor, mejorar la función física y el estado físico y reducir la discapacidad relacionada con la XLH (Cuadro 8). Hasta la fecha, no existen recomendaciones específicas de la enfermedad para fisioterapia en pacientes con XLH, y los programas están basados en recomendaciones de fisioterapia para personas con osteoartritis de rodilla o cadera.

Osteotomías: procedimientos quirúrgicos en los que se corta el hueso, se realinean los dos extremos para mejorar la forma y/o longitud y se estabilizan con fijación interna o externa.

Manejo ortopédico de la XLH en niños

Históricamente, las osteotomías realizadas en la infancia para tratar la deformidad se han asociado con una alta tasa de recurrencia y complicaciones^{11,157-159}. Actualmente, con las mejoras en la atención médica, la deformidad de las extremidades mejora en la mayoría de los pacientes, persiste en otros y progresa a una deformidad grave en una minoría^{9,10,52,160}. Los enfoques quirúrgicos ahora incluyen las técnicas menos invasivas de la cirugía de crecimiento guiado realizada en la infancia, que contrastan con el retraso activo de la cirugía correctiva mediante osteotomías complejas hasta que el paciente alcanza la madurez ósea^{9,160}. En la cirugía de crecimiento guiada, se coloca una pequeña placa de metal en la superficie medial o lateral del hueso (para deformidades en valgo o varo) al nivel de la fisis (placa de crecimiento). Se coloca un tornillo en el hueso a cada lado de la placa de crecimiento y, a continuación, el dispositivo actúa como una atadura para el crecimiento cerca de la placa, pero no en el lado opuesto del hueso. Por lo tanto, con el tiempo, el crecimiento diferencial permite que la alineación mejore y, cuando el hueso está recto, se retira la placa y continúa el crecimiento normal.

Este cambio en las filosofías del tratamiento médico y quirúrgico hace que sea difícil hacer recomendaciones firmes en esta etapa¹⁶¹⁻¹⁶⁴ (Cuadro 9).

Yesos, plantillas y fisioterapia. La evidencia no respalda el uso de plantillas o yesos para mejorar la deformidad de las extremidades inferiores asociada con la XLH. Las plantillas no pueden mejorar la posición de un pie plano si está distal a una rodilla en valgo. La fisioterapia (en términos de



fortalecimiento general y/o un programa de educación para la marcha) puede ser útil, especialmente después de la cirugía.

Cuadro 7 | Recomendaciones para el tratamiento con burosumab en adultos

- Si está disponible, recomendamos considerar el tratamiento con burosumab en adultos con Hipofosfatemia Ligada al Cromosoma X (XLH) con las siguientes características: dolor persistente de huesos y/o articulaciones debido a XLH y/u osteomalacia que limite las actividades diarias; pseudofracturas o fracturas relacionadas con la osteomalacia; y respuesta insuficiente o refractaria a la terapia convencional (grado B, recomendación moderada)
- También recomendamos considerar el tratamiento con burosumab si los pacientes experimentan complicaciones relacionadas con la terapia convencional (grado D, recomendación débil)
- Recomendamos una dosis inicial de burosumab de 1,0 mg/kg de peso (dosis máxima de 90 mg) administrada por vía subcutánea cada 4 semanas (grado B, recomendación moderada).
- Sugerimos un control inicial de los niveles de fosfato sérico en ayunas entre inyecciones, idealmente 7 a 11 días después de la última inyección para detectar hiperfosfatemia. Después de alcanzar un estado estable, que puede asumirse después de 3 meses de una dosis estable, se deben evaluar los niveles séricos de fosfato durante la última semana antes de la siguiente inyección para detectar una dosis insuficiente (grado B, recomendación débil)
- La dosis debe suspenderse si el nivel de fosfato sérico en ayunas está por encima del límite superior normal. Burosumab puede reiniciarse aproximadamente a la mitad de la dosis anterior cuando la concentración sérica de fosfato esté por debajo del rango normal (grado C, recomendación moderada).
- Burosumab no debe administrarse junto con el tratamiento convencional, en pacientes con niveles de fosfato dentro del rango de referencia normal relacionado con la edad antes del inicio del tratamiento o en presencia de insuficiencia renal grave (grado X, recomendación moderada).

Cuadro 7 | Recomendaciones para el tratamiento osteomuscular

- Recomendamos intervenciones destinadas a reducir el dolor óseo y articular, la deformidad, la rigidez, la debilidad muscular y mejorar la distancia recorrida y la función física. Estas intervenciones incluyen medidas inespecíficas que incluyen el uso de


GISELA MATHIEWS AGUDELO

analgésicos (por ejemplo, períodos cortos de uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE)), infiltraciones intraarticulares (en presencia de cambios degenerativos), fisioterapia, rehabilitación, actividad física y tratamiento no farmacológico del dolor (grado D, recomendación débil).

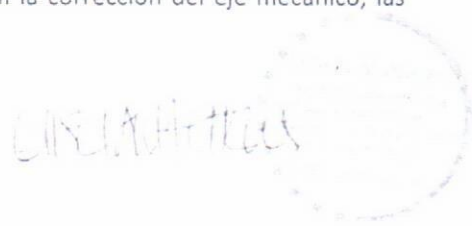
Eje mecánico: Una línea trazada desde el centro de la cabeza femoral hasta el centro de la articulación del tobillo; en un paciente de pie, esta línea debe pasar por el centro de la rodilla. Cuando no lo hace, el eje mecánico se desvía.

Cirugía ortopédica. Las indicaciones radiográficas para el tratamiento quirúrgico electivo incluyen, en el plano coronal, una desviación del eje mecánico hacia las zonas 3 o 4 (refs^{160,165}). En niños que aún están en crecimiento, un eje mecánico que es progresivo a través de la zona 2 a pesar de la atención médica optimizada también podría ameritar tratamiento¹⁶⁰. El tratamiento en esta etapa suele ser más simple, más confiable y menos propenso a complicaciones que el tratamiento cuando los pacientes han dejado de crecer. También puede existir una deformidad sustancial en los planos sagital y torsional. La deformidad en tres planos aumenta la dificultad de cualquier intervención quirúrgica, pero a menudo predomina la deformidad coronal y la corrección de este plano mejora el panorama general^{160,165,166}.

El objetivo del tratamiento quirúrgico es que, en la madurez ósea, los miembros inferiores tengan la misma longitud, estén bien alineados (es decir, con ejes mecánicos neutrales de los miembros inferiores y articulaciones horizontales de rodilla y tobillo) y con articulaciones móviles y cómodas. Si es posible, este objetivo debe lograrse con la mínima cantidad de cirugía, sin complicaciones, con un mínimo de tiempo fuera del colegio y/o actividades y sin pérdida funcional.

Las deformidades de las extremidades inferiores pueden tratarse realizando osteotomías en el sitio o sitios de deformidad mayor y corrigiéndolas en los tres planos. La osteotomía podría resultar en una corrección aguda de la deformidad con fijación interna o corrección gradual de la deformidad utilizando técnicas de fijación externa^{9,117,122,159,160,167}. Dicha cirugía se asocia con tasas notables de recurrencia y de complicaciones, especialmente en niños pequeños y en pacientes con mal control metabólico. En un estudio, el 57% de los pacientes (28 de 49) experimentaron al menos una complicación de la cirugía, con deformidad recurrente en el 29% de los pacientes⁹. Por lo tanto, podría ser prudente retrasar el tratamiento quirúrgico de la deformidad residual hasta la madurez ósea. En raras ocasiones, las deformidades importantes pueden inducir una inestabilidad grave de la rodilla y estos pacientes deben someterse a osteotomías antes de que dejen de crecer.

Las técnicas de crecimiento guiado han ido ganando popularidad¹⁶⁵. Esta estrategia quirúrgica debe comenzar temprano después de los 12 meses si la deformidad persiste a pesar de la terapia médica maximizada. El fundamento de esta terapia es corregir la deformidad en la fisis antes de que se desarrolle una deformidad diafisaria significativa. Con la corrección del eje mecánico, las



fuerzas dirigidas a través de la fisis y las articulaciones se normalizan, promoviendo así el crecimiento normal. Esta técnica no requiere inmovilización. La limitación de esta estrategia es que solo proporciona corrección coronal uniplanar sin corrección de la torsión tibial medial. La alineación torsional a menudo mejora simultáneamente. Tanto las deformidades en varo como en valgo se corrigen fácil y rápidamente, pero el genu varum podría responder menos en adolescentes¹⁶⁰. En los niños en crecimiento, las técnicas de crecimiento guiado pueden conducir a una corrección excesiva si las placas se dejan in situ durante demasiado tiempo. Se ha informado de la deformidad por rebote después de la extracción de la placa, aunque rara vez^{12,160,168,169}.

Se debate si la corrección de la deformidad en la rodilla da como resultado alguna corrección distal en el tobillo^{160,168}. Si el tratamiento temprano pudiera reducir la deformidad en las articulaciones distales, entonces podría reducirse la necesidad general de procedimientos quirúrgicos. De manera similar, si la alineación general de la extremidad es satisfactoria y las articulaciones son horizontales, no está claro si la deformidad diafisaria menor residual o la deformidad torsional causan dificultades funcionales significativas.

Evaluación de resultados quirúrgicos. La evaluación posoperatoria de la corrección del eje debe documentarse a los 12 meses. La evaluación funcional debe realizarse de acuerdo con la Clasificación Internacional de Función de la Organización Mundial de la Salud (OMS) utilizando herramientas como el Instrumento de recopilación de datos de resultados pediátricos (PODCI) o la PM6M^{77,170}. A medida que los pacientes pasan a servicios para adultos, una evaluación clínica y radiográfica ortopédica completa permite definir cualquier deformidad residual y facilita la planeación de seguimiento adecuada.

Salud dental

Infecciones endodónticas. Los niños y pacientes adultos con XLH pueden presentar infecciones endodónticas espontáneas en dientes aparentemente intactos^{18,114,115,171}. Los abscesos dentales pueden desarrollarse tanto en dientes deciduos como permanentes^{16,171}. La infección endodóntica puede ser asintomática durante meses o años o puede evolucionar a abscesos dentales, provocando dolor e inflamación. La diseminación a las estructuras anatómicas circundantes causa celulitis maxilofacial.

Las complicaciones dentales en pacientes con XLH son secundarias a dentina pobremente mineralizada. En las radiografías dentales, las cámaras pulpaes de los dientes deciduos o permanentes son más grandes de lo normal con cuernos pulpaes largos que se extienden hasta la unión dentina-esmalte^{114,172}. La XLH no se asocia con una mayor susceptibilidad a la caries^{114,115,171}.

Periodontitis. La frecuencia y la gravedad de la periodontitis aumentan en pacientes adultos con XLH y pueden provocar la pérdida de dientes. El espesor del cementum, un componente central del periodonto, se reduce y se asocia con defectos de mineralización del hueso alveolar, lo que

CIRCUITOS

altera la unión de las fibras del ligamento^{18,171}. En las radiografías de pacientes adultos, la lámina dura puede estar ausente y el hueso alveolar alrededor de los dientes está con frecuencia reducido^{18,173}.

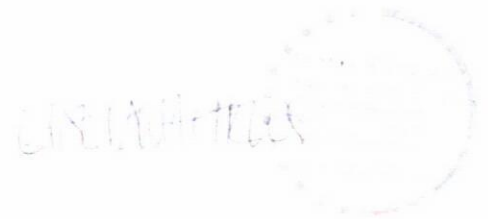
Profilaxis. El tratamiento convencional mejora la mineralización de la dentina, reduce el número de abscesos dentales y disminuye la frecuencia y gravedad de la periodontitis^{18,114} (Cuadro 10). La reducción del tamaño de las cámaras pulpares, como lo demuestran las radiografías dentales, es una señal útil de un tratamiento exitoso. La suplementación continua hasta la edad adulta puede ser beneficiosa, ya que el número de abscesos dentales y la gravedad de la periodontitis varían según el porcentaje de vida adulta con tratamiento^{18,26}.

Para prevenir la invasión bacteriana de la dentina y la pulpa a través de las microfisuras del esmalte, sugerimos sellar las superficies oclusales de los dientes temporales y permanentes en niños con XLH¹⁷⁴. Este abordaje se puede lograr con resina compuesta fluida colocada en las fosas y fisuras de la superficie oclusal y debe realizarse con regularidad tan pronto como la erupción del diente permita un aislamiento aceptable de la superficie oclusal.

Los abscesos agudos pueden requerir tratamiento con antibióticos según el alcance y la gravedad de la infección. Para los dientes temporales, la decisión de extraer o tratar endodónticamente dependerá de la extensión de la infección, la recurrencia y el momento esperado de la exfoliación normal del diente permanente. Para los dientes permanentes, se prefieren el tratamiento endodóntico o el retratamiento del diente, aunque la sanación después del tratamiento endodóntico puede no ser tan favorable como en pacientes sanos.

La prevención, el tratamiento y la atención de apoyo de la periodontitis en pacientes adultos deben seguir el manejo estándar, como en la población general. El tratamiento de la periodontitis debe tener como objetivo disminuir la inflamación gingival y suprimir las bolsas periodontales. La oportunidad de reanudar o iniciar un tratamiento médico convencional debe discutirse en presencia de periodontitis¹⁸.

Tratamientos de ortodoncia e implantes. Los niños con XLH a menudo presentan retraso en el desarrollo dental, patrones de erupción anormales, aumento de la frecuencia de maloclusiones específicas (incluyendo el retrognatismo maxilar) y caninos maxilares impactados o distópicos¹⁷⁵⁻¹⁷⁷. El tratamiento de ortodoncia desencadena el movimiento de los dientes y una remodelación extensa del hueso alveolar. Sin un tratamiento convencional, los resultados del tratamiento de ortodoncia son impredecibles. La alta tasa de pérdida de dientes secundaria a infecciones endodónticas y periodontitis a menudo conduce a la necesidad de implantes dentales en adultos con XLH^{178,179}. Los protocolos quirúrgicos dentales estándar en adultos con XLH que no reciben tratamiento convencional dan como resultado una disminución de las tasas de éxito en comparación con los individuos de control sanos¹⁸⁰.



Cuadro 11 | Recomendaciones para el manejo de la audición

- Sugerimos informar a los pacientes y sus familias que pueden ocurrir problemas de audición y que cualquier sospecha de deficiencia auditiva debe ser revisada a fondo (grado D, recomendación débil)
- Sugerimos tratar la discapacidad auditiva de manera similar a otras causas de pérdida auditiva periférica, con audífonos, prevención de la exposición al ruido y evitación de fármacos ototóxicos (grado D, recomendación débil)

Cuadro 12 | Recomendaciones para el manejo de complicaciones neuroquirúrgicas

- Sugerimos una evaluación neurológica básica anual, pero no recomendamos más investigaciones en pacientes asintomáticos con Hipofosfatemia Ligada al Cromosoma X (XLH) (grado C, recomendación débil)
- Sugerimos que los pacientes y sus familias sean informados de que pueden ocurrir complicaciones neuroquirúrgicas y que cualquier inquietud sobre la función del sistema nervioso central debe informarse y abordarse de inmediato (grado C, recomendación débil).
- Recomendamos una evaluación completa con fundoscopia e imágenes del cerebro o del cráneo en cualquier paciente con XLH que presente una morfología de cráneo que sugiera craneosinostosis o síntomas clínicos de hipertensión intracraneal, compresión del tallo cerebral inferior o compresión de la médula cervical superior (lo que sugiere una malformación de Chiari 1) (grado C, recomendación moderada)

Pérdida de la audición

Se ha observado deterioro de la audición en pacientes con XLH desde los 11 años, incluyendo la pérdida de audición subjetiva, tinnitus episódico, sordera y vértigo^{181,182}. Los pacientes sintomáticos presentan osteosclerosis generalizada y engrosamiento del peñasco y estrechamiento moderado del meato auditivo interno, particularmente en su porción media, en comparación con los individuos de control sanos^{181,182}. El tratamiento es similar al de otras causas de pérdida auditiva e incluye audífonos, prevención de la exposición al ruido y evitar fármacos ototóxicos (Cuadro 11).

Complicaciones neuroquirúrgicas

Craneosinostosis. Las recomendaciones para el manejo de las complicaciones neuroquirúrgicas se pueden encontrar en el Cuadro 12. La craneosinostosis puede ocurrir tan pronto como al año de edad y generalmente implica una fusión anormal de la sutura sagital que conduce a una conformación dolicocefálica de la cabeza con un índice craneal reducido^{54,79}. Cuando se investiga sistemáticamente con un examen radiográfico del cráneo, la fusión de la sutura se identifica en



aproximadamente 60% de los niños con XLH^{79,183}. Debe sospecharse craneosinostosis ante la presencia de signos de hipertensión intracraneal, como dolor de cabeza, dolor de cuello o papiledema^{54,78,79,184,185}. Sin embargo, los niños pueden ser asintomáticos a pesar del aumento de la presión intracraneal^{78,79,185}. Una forma anormal del cráneo sin ningún síntoma clínico no obliga necesariamente a realizar una resonancia magnética, y las decisiones deben tomarse de forma individual.

Cuadro 13 | Recomendaciones de estilo de vida

- Recomendamos que la actividad física en pacientes con Hipofosfatemia Ligada al Cromosoma X sea apoyada y adaptada a la capacidad del paciente. Todos los deportes están permitidos a menos que existan contraindicaciones individuales. Se prefieren las actividades aeróbicas, porque las actividades anaeróbicas pueden causar demasiada tensión en el esqueleto (grado D, recomendación débil)
- Apoyamos las guías para la prevención y el tratamiento de la obesidad al igual que en la población general (grado D, recomendación débil)

Malformación de Chiari tipo 1

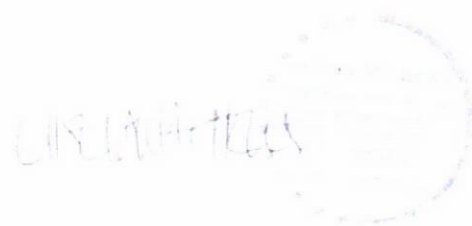
La malformación de Chiari tipo 1, que causa prolapso de las amígdalas cerebelosas a través del foramen magnum, se detecta en 25 a 50% de los niños con XLH mediante el uso de resonancia magnética o TC craneal^{54,79,183,186}. La mayoría de los casos son asintomáticos, pero la compresión de la parte inferior del tronco del encéfalo y la médula cervical superior puede causar síntomas y/o resultar en siringomielia que requiera corrección quirúrgica. Los síntomas pueden incluir dolor occipital o de cuello exacerbado por maniobras de Valsalva, defectos motores y/o sensoriales periféricos, torpeza, hiporreflexia o hiperreflexia, irregularidades respiratorias y apneas centrales y disfunción de pares craneales inferiores^{54,79}.

Estilo de vida

La evidencia sugiere que el metabolismo de la glucosa y los lípidos podría verse comprometido en personas con XLH, lo que resulta en obesidad^{127,128,187,188}. Los pacientes adolescentes y adultos con XLH son propensos a desarrollar obesidad en parte porque las complicaciones reumatológicas y óseas crónicas disminuyen la propensión de los pacientes al ejercicio^{16,17,56,109,113,189} (Cuadro 13).

Nuevos tratamientos potenciales

Además de los anticuerpos dirigidos contra FGF23, se están desarrollando otros fármacos destinados a inhibir los efectos de niveles elevados de FGF23, algunos de los cuales podrían entrar en uso clínico en años futuros. Por ejemplo, el antagonista del receptor de FGF23 NVP-BGJ398 se encuentra en una fase avanzada de desarrollo¹⁹⁰. También se han identificado otros objetivos



farmacológicos potenciales, incluyendo péptidos antagonistas que se sabe que inhiben la mineralización ósea y la regulación de la expresión de la proteína FGF23¹⁹⁰⁻¹⁹²

Cuadro 14 | Temas de investigación futuros

- Desarrollar un registro completo para niños y adultos con Hipofosfatemia Ligada al Cromosoma X (XLH) para evaluar la historia natural de la enfermedad, incluyendo las complicaciones raras.
- Evaluar el impacto de XLH en la escolaridad, la vida social y la actividad profesional.
- Desarrollar puntuaciones clínicas y/o biológicas y/o radiológicas para respaldar la evaluación de la eficacia y seguridad del tratamiento.
- Definir el grado de deformidad ósea compatible con una buena calidad de vida.
- Definir la relación riesgo/beneficio para intervenciones quirúrgicas (osteotomía versus técnicas guiadas)
- Evaluar la relación riesgo/beneficio del tratamiento convencional en adultos antes y después de las intervenciones quirúrgicas.
- Evaluar la relación riesgo/beneficio del tratamiento convencional en mujeres embarazadas y lactantes con XLH
- Evaluar el rango objetivo óptimo de sustitutos bioquímicos (como los niveles de fosfato sérico en ayunas y la reabsorción tubular máxima de fosfato por tasa de filtración glomerular) en pacientes en tratamiento con burosumab.
- Evaluar la eficacia y seguridad de burosumab en pacientes lactantes y adolescentes.
- Evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo de burosumab en pacientes con XLH con respecto a resultados críticos como crecimiento, forma ósea, función física, mineralización dental, función auditiva, complicaciones neuroquirúrgicas y prevención de pseudofracturas, entesopatías, abscesos dentales y osteoartritis.
- Definir los pacientes que se beneficiarán más del tratamiento con burosumab y, por lo tanto, en los que sea preferible iniciarlo o cambiarlo a este tratamiento.
- Definir la dosis óptima y la frecuencia del tratamiento con burosumab que se utilizará una vez que los pacientes hayan alcanzado un estado de enfermedad estable.
- Evaluar la costo-efectividad del burosumab y el tratamiento convencional en pacientes pediátricos y adultos con XLH

Conclusiones y perspectivas

La XLH es una enfermedad crónica rara que altera sustancialmente la calidad de vida de los pacientes afectados a lo largo de su vida. Lamentablemente, el conocimiento de esta afección a menudo se limita a unos pocos centros especializados. Esta enfermedad multisistémica evoluciona con el tiempo y es necesaria la atención multidisciplinaria de los pacientes con XLH, en la que participen médicos, fisioterapeutas, odontólogos y trabajadores sociales, al igual que el enlace con

Circulante

los representantes del grupo de pacientes. En estas recomendaciones, hemos intentado cubrir la mayoría de las características de la enfermedad para apoyar la atención multidisciplinaria de por vida de los pacientes con XLH. Nuestro objetivo fue identificar los criterios para el diagnóstico, brindar orientación para el tratamiento médico y quirúrgico y explicar los desafíos del seguimiento. Estas recomendaciones se actualizarán en el futuro, en particular cuando se disponga de más información sobre la historia natural de la enfermedad y surjan más datos sobre burosumab. El Cuadro 14 describe varios temas para futuras investigaciones.

ORIGINAL
MAY 13 2021

1. Incidencia y prevalencia del raquitismo nutricional y hereditario en el sur de Dinamarca. Incidencia y prevalencia del raquitismo nutricional y hereditario en el sur de Dinamarca. *EUR. J. Endocrinol.* 160, 491-497 (2009).
2. Endo, I. et al. Encuesta nacional de enfermedades hipofosfatémicas relacionadas con el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23) en Japón: prevalencia, datos bioquímicos y tratamiento. *Endocr. J.* 62, 811-816 (2015).
3. Rafaelsen, S., Johansson, S., Røder, H. & Bjerknes, R. Hipofosfatemia hereditaria en Noruega: un estudio poblacional retrospectivo de genotipos, fenotipos y complicaciones del tratamiento. *EUR. J. Endocrinol.* 174, 125-136 (2016).
4. Liu, S. et al. Papel patogénico de FGF23 en ratones Hyp. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 291, E38-E49 (2006).
5. Feng, J. Q., Clinkenbeard, E. L., Yuan, B., White, K. E. & Drezner, M. K. La regulación de los osteocitos de la homeostasis del fósforo y la mineralización ósea es la base de la fisiopatología de los trastornos hereditarios del raquitismo y la osteomalacia. *Bone* 54, 213-221 (2013).
6. Carpenter, T. O. et al. Niveles circulantes de klotho soluble y FGF23 en Hipofosfatemia Ligada al Cromosoma X: variación circadiana, efectos del tratamiento y relación con el estado de las paratiroides. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95, E352-E357 (2010).
7. Carpenter, T. O., Imel, E. A., Holm, I. A., Jan de Beur, S. M. & Insogna, K. L. Una guía para médicos sobre la Hipofosfatemia Ligada al Cromosoma X. *J. Bone Miner. Res.* 26, 1381-1388 (2011).
8. Linglart, A. et al. Manejo terapéutico del raquitismo hipofosfatémico desde la infancia hasta la edad adulta. *Endocr. Connect.* 3, R13-R30 (2014).
9. Gizard, A. et al. Resultados de la cirugía ortopédica en una cohorte de 49 pacientes con raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X (XLHR). *Endocr. Connect.* 6, 566-573 (2017).
10. Kocaoglu, M., Bilen, F. E., Sen, C., ErFosfatasa Alcalina, L. & Balci, H. I. Técnica combinada para la corrección de las deformidades de las extremidades inferiores resultantes de una enfermedad ósea metabólica. *J. Bone Joint Surg. Br.* 93, 52-56 (2011).
11. Matsubara, H. et al. Corrección de deformidades para el raquitismo hipofosfatémico resistente a la vitamina D en adultos. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 128, 1137-1143 (2008).
12. Sharkey, M. S., Grunseich, K. & Carpenter, T. O. Manejo médico y quirúrgico contemporáneo del raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* 23, 433-442 (2015).
13. Imel, E. A., Gray, A. K., Padgett, L. R. & Econs, M. J. Hierro y factor de crecimiento de fibroblastos 23 en Hipofosfatemia Ligada al Cromosoma X. *Bone* 60, 87-92 (2014).
14. Endo, I. et al. Uso clínico de la medición del factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23) en pacientes hipofosfatémicos: propuesta de criterios diagnósticos mediante la medición de FGF23. *Bone* 42, 1235-1239 (2008).

CARLA MATEWS

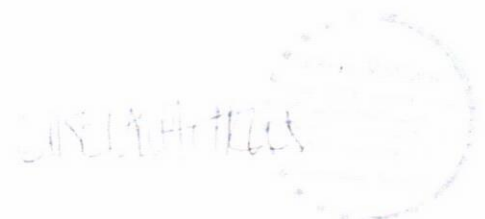
15. Jonsson, K. B. et al. Factor de crecimiento de fibroblastos 23 en osteomalacia oncogénica e Hipofosfatemia Ligada al Cromosoma X. *N. Engl. J. Med.* 348, 1656–1663 (2003).
16. Beck-Nielsen, S. S. et al. Presentación fenotípica del raquitismo hipofosfatémico en adultos. *Calcif. Tissue Int.* 87, 108–119 (2010).
17. Che, H. et al. Deterioro de la calidad de vida en adultos con Hipofosfatemia Ligada al Cromosoma X y síntomas esqueléticos. *EUR. J. Endocrinol.* 174, 325–333 (2016).
18. Biosse Duplan, M. et al. El fosfato y la vitamina D previenen la periodontitis en la Hipofosfatemia Ligada al Cromosoma X. *J. Dent. Res.* 96, 388–395 (2017).
19. Carpenter, T. O. et al. Terapia con burosumab en niños con Hipofosfatemia Ligada al Cromosoma X. *N. Engl. J. Med.* 378, 1987–1998 (2018).
20. Carpenter, T. O. et al. Ensayo aleatorizado del anticuerpo anti-FGF23 KRN23 en Hipofosfatemia Ligada al Cromosoma X. *J. Clin. Invest.* 124, 1587–1597 (2014).
21. Aono, Y. et al. Efectos terapéuticos de los anticuerpos anti-FGF23 en el raquitismo hipofosfatémico/la osteomalacia. *J. Bone Miner. Res.* 24, 1879–1888 (2009).
22. Ultragenyx Pharmaceuticals. Presentaciones y publicaciones: desarrollo de fármacos para enfermedades raras. Ultragenyx <http://www.ultragenyx.com/pipeline/publications> (2018).
23. Agencia Europea de Medicamentos. Nuevo medicamento para enfermedades óseas raras. EMA <https://www.ema.europa.eu/en/news/new-medicine-rare-bone-disease> (2017).
24. Administración de Drogas y Alimentos de EE. UU. La FDA aprueba la primera terapia para una forma hereditaria rara de raquitismo, Hipofosfatemia Ligada al Cromosoma X. FDA.gov <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm604810.htm> (2018).
25. Insogna, K. L. et al. Un ensayo de fase 3 aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que evalúa la eficacia de burosumab, un anticuerpo anti-FGF23, en adultos con Hipofosfatemia Ligada al Cromosoma X: análisis primario de la semana 24. *J. Bone Miner. Res.* 33, 1383–1393 (2018).
26. Connor, J. et al. Terapia convencional en adultos con Hipofosfatemia Ligada al Cromosoma X: efectos sobre la entesopatía y la enfermedad dental. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 100, 3625–3632 (2015).
27. Chen, Y. et al. Una herramienta de presentación de informes para las guías de práctica en el cuidado de la salud: la declaración RIGHT. *Ann. Intern. Med.* 166, 128–132 (2017).
28. Guyatt, G. H. et al. Pautas GRADE: 2. Enmarcando la pregunta y decidiendo sobre los resultados importantes. *J. Clin. Epidemiol.* 64, 395–400 (2011).
29. Comité Directivo de Mejora y Gestión de la Calidad de la Academia Americana de Pediatría. Clasificación de recomendaciones para guías de práctica clínica. *Pediatrics* 114, 874–877 (2004).
30. Flynn, J. T. et al. Guía de práctica clínica para el tamizaje y el manejo de la hipertensión arterial en niños y adolescentes. *Pediatrics* 140, e20171904 (2017).



31. Gaucher, C. et al. El análisis PHEX en 118 árboles genealógicos revela nuevas pistas genéticas en el raquitismo hipofosfatémico. *Hum. Genet.* 125, 401-411 (2009).
32. Mäkitie, O. et al. El tratamiento temprano mejora el crecimiento y el resultado bioquímico y radiográfico en el raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88, 3591-3597 (2003).
33. Holm, I. A., Huang, X. & Kunkel, L. M. Análisis mutacional del gen PEX en pacientes con raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X. *Am. J. Hum. Genet.* 60, 790-797 (1997).
34. Holm, I. A. et al. Análisis mutacional y correlación genotipo-fenotipo del gen PHEX en el raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 3889-3899 (2001).
35. Francis, F. et al. Un gen (PEX) con homologías con endopeptidasas está mutado en pacientes con raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X. *Nat. Genet.* 11, 130-136 (1995).
36. Dixon, P. H. et al. Análisis mutacional del gen PHEX en Hipofosfatemia Ligada al Cromosoma X. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83, 3615-3623 (1998).
37. Tyynismaa, H., Kaitila, I., Nääntö-Salonen, K., Ala-Houhala, M. & Alitalo, T. Identificación de quince mutaciones del gen PHEX novedoso en pacientes finlandeses con raquitismo hipofosfatémico. *Hum. Mutat.* 15, 383-384 (2000).
38. Ichikawa, S. et al. Estudio mutacional del gen PHEX en pacientes con raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X. *Bone* 43, 663-666 (2008).
39. Ruppe, M. D. et al. Análisis mutacional de PHEX, FGF23 y DMP1 en una cohorte de pacientes con raquitismo hipofosfatémico. *Clin. Endocrinol.* 74, 312-318 (2011).
40. Morey, M. et al. Diagnóstico genético del raquitismo hipofosfatémico dominante ligado al cromosoma X en un estudio de cohorte: La reabsorción tubular de fosfato y los niveles séricos de D 1,25(OH)2 se asocian con el tipo de mutación PHEX. *BMC Med. Genet.* 12, 116 (2011).
41. Kinoshita, Y. et al. Análisis mutacional de pacientes con raquitismo hipofosfatémico relacionado con FGF23. *EUR. J. Endocrinol.* 167, 165-172 (2012).
42. Guven, A. et al. Análisis mutacional de PHEX, FGF23 y CLCN5 en pacientes con raquitismo hipofosfatémico. *Clin. Endocrinol.* 87, 103-112 (2017).
43. Beck-Nielsen, S. S., Brixen, K., Gram, J. & Brusgaard, K. Análisis mutacional de PHEX, FGF23, DMP1, SLC34A3 y CLCN5 en pacientes con raquitismo hipofosfatémico. *J. Hum. Genet.* 57, 453-458 (2012).
44. Goji, K., Ozaki, K., Sadewa, A. H., Nishio, H. & Matsuo, M. El mosaicismo somático y de la línea germinal para una mutación del gen PHEX puede conducir a la transmisión genética del raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X que imita un autosómico dominante rasgo. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91, 365-370 (2006).



45. Christie, P. T., Harding, B., Nesbit, M. A., Whyte, M. P. & Thakker, R. V. Hipofosfatemia Ligada al Cromosoma X atribuible a pseudoexones del gen PHEX. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 3840-3844 (2001).
46. Abe, K., Ooshima, T., Lily, T. S., Yasufuku, Y. & Sobue, S. Deformidades estructurales de los dientes deciduos en pacientes con raquitismo hipofosfatémico resistente a la vitamina D. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 65, 191-198 (1988).
47. Chaussain-Miller, C. et al. Estructura de la dentina en el raquitismo hipofosfatémico familiar: beneficios del tratamiento con vitamina D y fosfato. *Oral Dis.* 13, 482-489 (2007).
48. Verge, C. F. et al. Efectos de la terapia en el raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X. *N. Engl. J. Med.* 325, 1843-1848 (1991).
49. Zivicnjak, M. et al. Estatura relacionada con la edad y segmentos corporales lineales en niños con raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X. *Pediatr. Nephrol.* 26, 223-231 (2011).
50. Sochett, E. et al. Crecimiento y control metabólico durante la pubertad en niñas con raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X. *Horm. Res.* 61, 252-256 (2004).
51. Haffner, D. & Waldegger, S. en *Pediatric Kidney Disease 2nd edn* Ch. 35 (eds Geary, D.-F. & Schaefer, F.) 953-972 (Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2016).
52. Quinlan, C. et al. Crecimiento del raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X asociado a PHEX: la importancia del tratamiento temprano. *Pediatr. Nephrol.* 27, 581-588 (2012).
53. Carlson, N. L., Krasilnikoff, P. A. & Eiken, M. Sinostosis craneal prematura en raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X: posible precipitación por intoxicación por 1-alfa-OH-colecalciferol. *Acta Paediatr. Scand.* 73, 149-154 (1984).
54. Vega, R. A. et al. Raquitismo hipofosfatémico y craneosinostosis: una serie de casos multicéntricos. *J. Neurosurg. Pediatr.* 17, 694-700 (2016). Chesher, D. et al. Resultado de pacientes adultos con
55. Hipofosfatemia Ligada al Cromosoma X causada por mutaciones del gen PHEX. *J. Inherit. Metab. Dis.* 41, 865-976 (2018).
56. Berndt, M. et al. Evolución clínica del raquitismo hipofosfatémico en 23 adultos. *Clin. Nephrol.* 45, 33-41 (1996).
57. Penid, M. G. M. G. & Alon, U. S. Raquitismo hipofosfatémico debido a perturbaciones en la función tubular renal. *Pediatr. Nephrol.* 29, 361-373 (2014).
58. Carpenter, T. O. et al. Raquitismo. *Nat. Rev. Dis. Primers* 3, 17101 (2017).
59. Brodehl, J., Krause, A. & Hoyer, P. F. Evaluación de la reabsorción tubular máxima de fosfato: comparación de la medición directa con el nomograma de Bijvoet. *Pediatr. Nephrol.* 2, 183-189 (1988).
60. Yamazaki, Y. et al. Aumento del nivel circulatorio de FGF-23 biológicamente activo de longitud completa en pacientes con raquitismo hipofosfatémico/osteomalacia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87, 4957-4960 (2002).



61. Souberbielle, J.-C. et al. Evaluación de un nuevo ensayo completamente automatizado para FGF23 intacto en plasma *Calcif. Tissue Int.* 101, 510-518 (2017).
62. Carpenter, T. O. et al. Efecto del paricalcitol sobre la hormona paratiroidea circulante en la Hipofosfatemia Ligada al Cromosoma X: un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 99, 3103-3111 (2014).
63. Bettinelli, A., Bianchi, M. L., Mazzucchi, E., Gandolini, G. & Appiani, A. C. Efectos agudos de calcitriol y sales de fosfato sobre el metabolismo mineral en niños con raquitismo hipofosfatémico. *J. Pediatr.* 118, 372-376 (1991).
64. Blydt-Hansen, T. D., Tenenhouse, H. S. & Goodyer, P. Expresión de PHEX en la glándula paratiroidea y desregulación de la hormona paratiroidea en Hipofosfatemia Ligada al Cromosoma X. *Pediatr. Nephrol.* 13, 607-611 (1999).
65. Whyte, M. P., Schranck, F. W. & Armamento-Villareal, R. Hipofosfatemia Ligada al Cromosoma X: una búsqueda de los efectos de género, raza, anticipación o padre de origen en la expresión de la enfermedad en los niños. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 81, 4075-4080 (1996).
66. Tiosano, D. & Hochberg, Z. Hipofosfatemia: el común denominador de todos los casos de raquitismo. *J. Bone Miner. Metab.* 27, 392-401 (2009).
67. Goldsweig, B. K. & Carpenter, T. O. Raquitismo hipofosfatémico: lecciones del control interrumpido de FGF23 de la homeostasis del fósforo. *Curr. Osteoporos. Rep.* 13, 88-97 (2015).
68. Wagner, C. A., Rubio-Aliaga, I., Biber, J. & Hernando, N. Enfermedades genéticas del manejo renal de fosfato *Nephrol. Dial. Transplant.* 29 (Suppl. 4), 45-54 (2014).
69. Ma, S. L. et al. La secuenciación del exoma completo revela nuevas mutaciones en el sitio de empalme de PHEX en pacientes con raquitismo hipofosfatémico. *PLOS ONE* 10, e0130729 (2015).
70. Yuan, L. et al. Identificación de una nueva mutación de PHEX en una familia china con raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X mediante secuenciación del exoma. *Biol. Chem.* 396, 27-33 (2015).
71. Lal, D. et al. Mayor probabilidad de co-ocurrencia de dos enfermedades raras en familias consanguíneas y resolución de un fenotipo complejo por secuenciación de próxima generación. *PLOS ONE* 11, e0146040 (2016).
72. Yeo, A., James, K. & Ramachandran, M. Variantes normales de las extremidades inferiores en niños. *BMJ* 350, h3394 (2015).
73. Sass, P. & Hassan, G. Anomalías de los miembros inferiores en niños. *Am. Fam. Physician* 68, 464-468 (2003).
74. Miyamoto, J., Koto, S. & Hasegawa, Y. Estatura final de pacientes japoneses con raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X: efecto de la terapia con vitamina D y fosfato. *Endocr. J.* 47, 163-167 (2000).



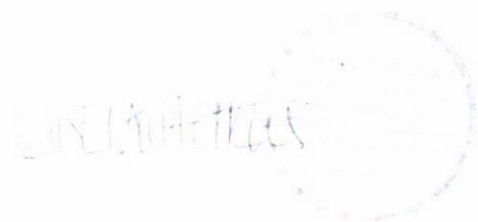
75. Balsam, S. & Tieder, M. Crecimiento lineal en pacientes con raquitismo hipofosfatémico resistente a la vitamina D: influencia del régimen de tratamiento y la estatura de los padres. *J. Pediatr.* 116, 368-371 (1990).
76. Fuente, R. et al. Hipofosfatemia Ligada al Cromosoma X y crecimiento. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 18, 107-115 (2017).
77. Saraff, V. et al. Curvas de referencia específicas de sexo, edad y estatura para la Prueba de Marcha de 6 Minutos en niños y adolescentes sanos. *EUR. J. Pediatr.* 174, 837-840 (2015).
78. Murray, A.S. Raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X y craneosinostosis. *J. Craniofac. Surg.* 20, 439-442 (2009).
79. Rothenbuhler, A. et al. Alta incidencia de craneosinostosis y malformación de Chiari I en niños con raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X (XLHR). *J. Bone Miner. Res.* 34, 493-496 (2018).
80. Ros, T. et al. Osteomalacia hipofosfatémica: reporte de cinco casos y evaluación de marcadores óseos. *J. Bone Miner. Metab.* 23, 266-269 (2005).
81. Tsuru, N., Chan, J.C. & Chenchilli, V.M. Raquitismo hipofosfatémico renal. Crecimiento y metabolismo mineral después del tratamiento con calcitriol (D3 1,25-dihidroxitamina) y suplementación con fosfato. *Am. J. Child* 141, 108-110 (1987).
82. Costa, T. et al. Hipofosfatemia Ligada al Cromosoma X: efecto del calcitriol sobre la manipulación renal de fosfato, fosfato sérico y mineralización ósea. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 52, 463-472 (1981).
83. Chesney, R. W. et al. Influencia a largo plazo de calcitriol (D 1,25-dihidroxitamina) y fosfato suplementario en el raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X. *Pediatrics* 71, 559-567 (1983).
84. Magnusson, P. et al. Efectos de la insuficiencia renal crónica sobre el recambio óseo y las isoformas de fosfatasa alcalina ósea. *Kidney Int.* 60, 257-265 (2001).
85. Rasmussen, H. et al. Tratamiento a largo plazo del raquitismo hipofosfatémico familiar con fosfato oral y D3 1 alfa-hidroxitamina. *J. Pediatr.* 99, 16-25 (1981).
86. Alon, U., Lovell, H. B. & Donaldson, D. L. Nefrocalcinosis, hiperparatiroidismo e insuficiencia renal en el raquitismo hipofosfatémico familiar. *Clin. Pediatr.* 31, 180-183 (1992).
87. Makin, O., Kooh, S. W. & Sochett, E. Tratamiento prolongado con dosis altas de fosfato: un factor de riesgo para el hiperparatiroidismo terciario en el raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X. *Clin. Endocrinol.* 58, 163-168 (2003).
88. Schmitt, C. P. & Mehler, O. El enigma del hiperparatiroidismo en el raquitismo hipofosfatémico. *Pediatr. Nephrol.* 19, 473-477 (2004).
89. Igaki, Y. M. et al. El nivel alto de iFGF23 a pesar de la hipofosfatemia es uno de los indicadores clínicos para el diagnóstico de la XLH. *Endocr. J.* 58, 647-655 (2011).
90. Kubota, T. et al. El factor de crecimiento de fibroblastos sérico 23 es un marcador útil para distinguir el raquitismo por deficiencia de vitamina D del raquitismo hipofosfatémico. *Horm. Res. Paediatr.* 81, 260-267 (2014).



91. Ruppert, M. D. et al. Efecto de cuatro dosis mensuales de un anticuerpo anti-FGF23 monoclonal humano (KRN23) sobre la calidad de vida en la Hipofosfatemia Ligada al Cromosoma X. *Bone Rep.* 5, 158-162 (2016).
92. Zhang, X. et al. Farmacocinética y farmacodinamia de un anticuerpo monoclonal humano anti-FGF23 (KRN23) en el primer ensayo de dosis múltiples ascendentes que trata a adultos con Hipofosfatemia Ligada al Cromosoma X. *J. Clin. Pharmacol.* 56, 176-185 (2016).
93. Zhang, X. et al. Análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos poblacionales de un aumento de la dosis intradosis de 4 meses y sus estudios de titulación de dosis de 12 meses posteriores para un anticuerpo anti-FGF23 monoclonal humano (KRN23) en adultos con Hipofosfatemia Ligada al Cromosoma X. *J. Clin. Pharmacol.* 56, 429-438 (2016).
94. Liang, G., Karz, L. D., Inseigne, K. L., Carpenter, T. O. & Macica, C. M. Estudio de la entesopatía de Hipofosfatemia Ligada al Cromosoma X y su caracterización en ratones *Hyp. Calcif. Tissue Int.* 85, 235-246 (2009).
95. Melawan, E., Assi, A., El Razaiki, R. & Ghanem, I. Imágenes de rayos X biplanares EOS (®): concepto, desarrollos, beneficios y limitaciones. *J. Child. Orthop.* 10, 1-14 (2016).
96. Goodner, P. R., Kronick, J. B., Jequier, S., Reade, T. M. & Scriver, C. R. Nefrocalcinosis y su relación con el tratamiento del raquitismo hereditario. *J. Pediatr.* 111, 700-704 (1987).
97. Keskin, M., Savas-Erdeve, S., Sagsak, E., Çetinkaya, S. & Aycan, Z. Factores de riesgo que afectan el desarrollo de nefrocalcinosis, la complicación más común del raquitismo hipofosfatémico. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 28, 1333-1337 (2015).
98. Seikaly, M.G. & Baum, M. Los diuréticos tiazídicos detienen la progresión de la nefrocalcinosis en niños con Hipofosfatemia Ligada al Cromosoma X. *Pediatrics* 108, E6 (2001).
99. Eddy, M.C., McAlister, W.H. & Whyte, M.P. Hipofosfatemia Ligada al Cromosoma X: función renal normal a pesar de la nefrocalcinosis medular 25 años después de la azotemia renal transitoria inducida por Vitamina D2. *Bone* 21, 515-520 (1997).
100. Dremmen, M. H. G. et al. ¿La adición de una secuencia de "hueso negro" a un protocolo rápido de RM para traumatismos de múltiples secuencias permite que la RM sustituya la TC después de una lesión cerebral traumática en niños? *Am. J. Neuroradiol.* 38, 2187-2197 (2017).
101. Cheung, M. et al. Densidad ósea cortical y trabecular en el raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 98, E954-E961 (2013).
102. Veilleux, L.N., Cheung, M.S., Clorieux, F.H. & Rauch, F. La relación músculo-hueso en el raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 98, E990-E995 (2013).
103. Beck-Nielsen, S.S., Brixen, K., Gram, J. & Mølgaard, C. Densidad mineral ósea aparente alta en niños con Hipofosfatemia Ligada al Cromosoma X. *Osteoporos. Int.* 24, 2215-2221 (2013).



104. Alon, U. S. et al. Hipertensión en el raquitismo hipofosfatémico: función del hiperparatiroidismo secundario. *Pediatr. Nephrol.* 18, 155-158 (2003).
105. Nakamura, Y., Takagi, M., Takeda, R., Miyai, K. & Hasegawa, Y. La hipertensión es una complicación característica de la Hipofosfatemia Ligada al Cromosoma X. *Endocr. J.* 64, 283-289 (2017).
106. Takashi, Y. et al. Los pacientes con raquitismo hipofosfatémico/osteomalacia relacionados con FGF23 no presentan hipertrofia ventricular izquierda. *Endocr. Res.* 42, 132-137 (2017).
107. Faul, C. et al. Hipertrofia ventricular izquierda inducida por FGF23. *J. Clin. Invest.* 121, 4393-4408 (2011).
108. Vered, I., Vered, Z., Perez, J.E., Jaffe, A.S. & Whyte, M.P. Rendimiento ventricular izquierdo normal en niños con raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X: un estudio de ecocardiografía Doppler. *J. Bone Miner. Res.* 5, 469-474 (1990).
109. Nehgme, R., Fahey, J.T., Smith, C. y Carpenter, T.O. Anomalías cardiovasculares en pacientes con hipofosfatemia ligada al Cromosoma X. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82, 2450-2454 (1997).
110. Moltz, K.C., Friedman, A.H., Nehgme, R.A., Kleinman, C.S. & Carpenter, T.O. Calcificación cardíaca ectópica asociada con hiperparatiroidismo en un niño con raquitismo hipofosfatémico. *Curr. Opin. Pediatr.* 13, 373-375 (2001).
111. Harrell, R.M., Lyles, K.W., Harrelson, J.M., Friedman, N.E. & Drezner, M.K. Curación de la enfermedad ósea en el raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X / osteomalacia. Inducción y mantenimiento con fósforo y calcitriol. *J. Clin. Invest.* 75, 1858-1868 (1985).
112. Arietta, G. & Langman, C.B. Crecimiento en el raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X. *EUR. J. Pediatr.* 166, 303-309 (2007).
113. Econs, M.J. La terapia convencional en adultos con XLH mejora las manifestaciones dentales, pero no la entesopatía. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 100, 3622-3624 (2015).
114. Chaussain-Miller, C. et al. Anomalías dentales en pacientes con raquitismo hipofosfatémico familiar resistente a la vitamina D: prevención mediante el tratamiento temprano con 1-hidroxivitamina D. *J. Pediatr.* 142, 324-331 (2003).
115. Baroncelli, G. E. et al. Prevalencia y patogénesis de las lesiones dentales y periodontales en niños con raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X. *EUR. J. Paediatr. Dent.* 7, 61-66 (2006).
116. Lempiński, M. et al. Características de las imágenes de resonancia magnética como marcadores sustitutos de la actividad del raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X. *Horm. Res. Paediatr.* 87, 244-253 (2017).
117. Glorieux, F.H., Marie, P.J., Pettifor, J.M. & Delvin, E.E. Respuesta ósea a las sales de fosfato, ergocalciferol y calcitriol en el raquitismo hipofosfatémico resistente a la vitamina D. *N. Engl. J. Med.* 303, 1023-1031 (1980).
118. Seikaly, M., Browne, R. & Bauw, M. La nefrocalcinosis se asocia con acidosis tubular renal en niños con hipofosfatemia ligada al Cromosoma X. *Pediatrics* 97, 91-93 (1996).



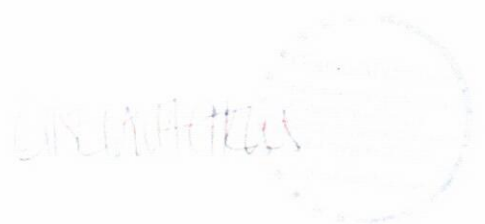
119. Kiattisunthorn, K., Wutyam, K., Indranon, A. & Vasuvattakul, S. Ensayo aleatorizado que compara calcitriol en pulso y alfalcidol para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en pacientes en hemodiálisis. *Nephrology* 16, 277-284 (2011).
120. Shreff, R. et al. Guías de práctica clínica para el tratamiento con análogos activos de vitamina D en niños con enfermedad renal crónica estadios 2-5 y en diálisis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 32, 1114-1127 (2017).
121. Carpenter, T. O. et al. 24,25 La suplementación con dihidroxivitamina D corrige el hiperparatiroidismo y mejora las anomalías óseas en el raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X: un estudio de un centro de investigación clínica. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 81, 2381-2388 (1996).
122. Sullivan, W., Carpenter, T., Garelleux, F., Travers, R. Insogna, K. Un ensayo prospectivo de la terapia con fosfato y 1,25-dihidroxivitamina D3 en adultos sintomáticos con raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 75, 879-885 (1992).
123. Oliveri, M.B., Cassinelli, H., Bergada, C. & Mautalen, C.A. Densidad mineral ósea de la columna y el eje del radio en niños con raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X (XLR). *Bone Miner.* 12, 91-100 (1991).
124. Reis, I. R. et al. Hipofosfatemia Ligada al Cromosoma X: masa ósea en adultos evaluada mediante histomorfometría, tomografía computarizada y absorciometría. *Am. J. Med.* 90, 63-69 (1991).
125. Vaisbich, M.H. & Koch, V.H. Raquitismo hipofosfatémico: resultados de un seguimiento a largo plazo. *Pediatr. Nephrol.* 21, 230-234 (2006).
126. Yavropoulou, M. P. et al. Cinacalcet en hiperparatiroidismo secundario a raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X: reporte de caso y breve revisión de la literatura. *Hormones* 9, 274-278 (2010).
127. Vaughn, L.K., Meyer, R.A. & Meyer, M.H. Aumento de la tasa metabólica en ratones hipofosfatémicos ligados al cromosoma X. *Endocrinology* 118, 441-445 (1986).
128. Angelin, B., Larsson, T.E. & Rodling, M. Factores de crecimiento de fibroblastos circulantes como reguladores metabólicos: una evaluación crítica. *Cell Metab.* 16, 693-705 (2012).
129. Røder, H., Shaw, N., Netelenbos, C. & Bjerknes, R. Un caso de raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X: complicaciones y uso terapéutico de cinacalcet. *EUR. J. Endocrinol.* 159, S101-S102 (2008).
130. Alon, U. S. et al. Calcimiméticos como tratamiento coadyuvante del raquitismo hipofosfatémico familiar. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 3, 658-664 (2008).
131. Warady, B. A. et al. Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de cinacalcet en pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica e hiperparatiroidismo secundario que reciben diálisis. *Pediatr. Nephrol.* 34, 475-486 (2019).
132. Administración de Drogas y Alimentos de EE. UU. CRYSVITA (información de prescripción). FDA.gov https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761068s000lbl.pdf (2018).



133. Agencia Europea de Medicamentos. Crysvisa. Anexo I - resumen de las características del producto. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/crysvisa-epar-product-information_en.pdf (2018).
134. Collins, M. Bumetanide: por fin, un tratamiento eficaz para la hipofosfatemia asociada a FGF23. *J. Bone Miner. Res.* 33, 1381-1382 (2018).
135. Emma, F. y Halperin, D. El bloqueo de FGF23 llega a la práctica clínica. *Kidney Int.* 94, 846-848 (2018).
136. Capelli, S. et al. Heterogeneidad clínica y molecular en una gran serie de pacientes con raquitismo hipofosfatémico. *N Engl J Med* 79, 143-149 (2015).
137. Dudaiewicz, L., Schindler, A. & Ganel, A. Elongación de huesos largos para baja estatura en pacientes con raquitismo hipofosfatémico. *Isr. Med. Assoc. J.* 5, 66-67 (2003).
138. Borjini, M.M.S., Bates, V. & Omar, H.A. Evaluación del desarrollo de la estatura durante la niñez y la adolescencia en individuos con raquitismo hipofosfatémico familiar. *ScientificWorld Journal* 5, 868-873 (2005).
139. Seikaly, M.G., Browne, R.H. & Baum, M. El efecto de la suplementación con fosfato sobre el crecimiento lineal en niños con Hipofosfatemia Ligada al Cromosoma X. *Pediatrics* 94, 478-481 (1994).
140. Rotenbuhler, K. et al. El tratamiento de dos años con hormona de crecimiento humana recombinante (hGH) es más eficaz en niños prepúberes que en niños pequeños púberes con raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X (XLHR). *Hormona de crecimiento. IGH Res.* 36, 11 (2017).
141. Živak, M. et al. Tratamiento de tres años con hormona del crecimiento en niños de baja estatura con raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X: efectos sobre el crecimiento lineal y la desproporción corporal. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 96, E2097-E2105 (2011).
142. Meyerhoff, N. et al. Efectos del tratamiento con hormona del crecimiento sobre la estatura adulta en niños muy bajos con raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X. *Pediatr. Nephrol.* 33, 447-455 (2018).
143. Barancelli, G.L., Bertelloni, G., Ceccarelli, C. & Saggese, G. Efecto del tratamiento con hormona del crecimiento sobre la estatura final, el metabolismo del fosfato y la densidad mineral ósea en niños con raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X. *J. Pediatr.* 138, 236-243 (2011).
144. Bhanubhai, R. et al. Cambios en la densidad mineral ósea después del tratamiento de la osteomalacia. *J. Clin. Densitom.* 9, 120-127 (2006).
145. Teitelbaum, S.L., Rosenberg, I.M., Bates, M. & Avioli, L.V. Los efectos de la terapia con fosfato y vitamina D en la osteomalacia osteopénica hipofosfatémica de la infancia. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 116, 38-47 (1976).
146. Song, S.-H. et al. La importancia del nivel de fosfato sérico en el índice de curación y sus efectos relativos en pacientes óseamente inmaduros y maduros con raquitismo hipofosfatémico. *BioMed Res Int.* 2014, 569530 (2014).

Handwritten signature and circular stamp.

147. Nagata, Y. et al. Evaluación de marcadores óseos en raquitismo hipofosfatémico/osteomalacia. *Endocrine* 40, 315–317 (2011).
148. Aloia, U. & Cohen, J.C. Efectos de la hidroclorotiazida y la amilorida en el raquitismo hipofosfatémico renal. *Pediatrics* 75, 754-763 (1985).
149. Kovacs, C.S. & Kronenberg, H.M. Calcio materno-fetal y metabolismo óseo durante el embarazo, puerperio y lactancia. *Endocr. Rev.* 18, 832–872 (1997).
150. Chinnay, M.A., Javed, M.I., Khan, A. y Sadruddin, N. Fosfatasa Alcalina como prueba de detección de osteomalacia. *J. Ayub Med. Coll. Abbottabad* 23, 23–25 (2011).
151. Jackson, J. A. & Kalume-Brigido, M. Caso 97: Osteomalacia hipofosfatémica ligada al cromosoma X con fractura por insuficiencia. *Radiology* 240, 607–610 (2006).
152. Sun, S. E. et al. Los pacientes con osteomalacia hipofosfatémica necesitan tratamiento continuo durante la edad adulta. *Clin. Pediatr. Endocrinol.* 18, 29-33 (2009).
153. Veillon, L.-N., Cheung, M., Ben Amor, M. y Rauch, F. Anormalidades en la densidad muscular y la función muscular en el raquitismo hipofosfatémico. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 97, E1492–E1498 (2012).
154. Makras, P., Harty, N.A.T., Kant, S.G. y Papapoulos, S.E. Crecimiento normal y disfunción muscular en el raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X asociado con una nueva mutación en el gen PHEX. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93, 1386-1389 (2008).
155. Gjorup, H., Kjaer, L., Beck-Nielsen, S.S., Poulsen, M.R. & Haubek, D. Un estudio radiológico sobre calcificaciones intra y extracraneales en adultos con Hipofosfatemia Ligada al Cromosoma X y asociaciones con otras entesopatías mineralizantes y la infancia transcurrido. *Orthod. Craniofac. Res.* 19, 114–125 (2016).
156. Pollitt, R. P. et al. Calcificación de entesis asociada con osteomalacia hipofosfatémica ligada al cromosoma X. *N. Engl. J. Med.* 313, 1-6 (1985).
157. Petje, G., Meizner, R., Radler, C., Aigner, N. & Grill, F. Corrección de la deformidad en niños con raquitismo hipofosfatémico hereditario. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 466, 3078-3085 (2008).
158. Rohrer, M.L., Zylkowski, C., Kriss, V.M. & Mier, R.J. El efecto de la osteotomía sobre la inclinación y la estatura en niños con Hipofosfatemia Ligada al Cromosoma X. *J. Pediatr. Orthop.* 19, 114–118 (1999).
159. Nielsen, L.H., Haubek, E.T., Beck-Nielsen, S.S. & Christesen, H.T. El tratamiento del raquitismo hipofosfatémico en niños sigue siendo un desafío. *Dan. Med. J.* 61, A4874 (2014).
160. Horn, A., Wright, J., Bockenhauer, D., Van't Hoff, W. y Eastwood, D.M. El tratamiento ortopédico de la deformidad de las extremidades inferiores en el raquitismo hipofosfatémico. *J. Child. Orthop.* 11, 298-305 (2017).
161. Evans, G.A., Arundhantham, K. y Gage, J.R. Raquitismo hipofosfatémico primario. Efecto del fósforo oral y la vitamina D sobre el crecimiento y el tratamiento quirúrgico. *J. Bone Joint Surg. Am.* 62, 1139–1138 (1980).



162. Ferrel, B., Walker, C., Jackson, A. y Kirwan, E. El tratamiento ortopédico del raquitismo hipofosfatémico. *J. Pediatr. Orthop.* 11, 367-373 (1991). 237, 264-270 (1988).
163. Rubanovitch, M., Reid, S.E., Glorieux, F.H., Cruess, R.L. & Rogala, E. Principios y resultados de las osteotomías correctivas de miembros inferiores para pacientes con raquitismo hipofosfatémico resistente a la vitamina D. *Clin. Orthop. Relat. Res*
164. Staniski, D.F. Tratamiento de la deformidad secundaria a enfermedad ósea metabólica con la técnica de Ilizarov. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 301, 38-41 (1994).
165. Danilo, B. et al. Crecimiento guiado: resultados preliminares de un estudio multinacional de 90° fisis en 537 pacientes. *J. Child. Orthop.* 12, 91-96 (2018).
166. Popkov, A., Aranyich, A. & Popkov, D. Resultados de la corrección de la deformidad en niños con raquitismo hipofosfatémico hereditario ligado al cromosoma X mediante fijación externa o técnica combinada. *Int. Orthop.* 39, 2423-2431 (2015).
167. ErFolatasa Alcalá, L., Kocoglu, M., Toker, B., Balci, H.I. y Awad, A. Comparación de enclavamiento asistido por fijador versus fijador externo circular para la realineación ósea de las deformidades angulares de las extremidades inferiores en la enfermedad del raquitismo. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 131, 581-589 (2011).
168. Stevens, P.M. & Hatt, J.B. Crecimiento guiado para fisis patológicas: mejora radiográfica durante el realineamiento. *J. Pediatr. Orthop.* 28, 632-639 (2008).
169. Khan, F. A. et al. Efecto de la alineación local sobre los patrones compartimentales de la osteoartritis de rodilla. *J. Bone Joint Surg. Am.* 90, 1961-1969 (2008).
170. Organización Mundial de la Salud. Clasificación internacional de funcionamiento, discapacidad y salud (CIF). <http://www.who.int/classifications/icf/en/> (2018).
171. Ye, L., Liu, R., White, N., Aron, US & Cobb, C.M. Estado periodontal de pacientes con raquitismo hipofosfatémico: una serie de casos. *J. Periodontol.* 82, 1530-1535 (2011).
172. Opsahl Vital, S. et al. Los defectos en la dentina de los dientes reflejan trastornos genéticos que afectan la mineralización ósea. *Bone* 50, 989-997 (2012).
173. Belser, C. & Zachert, E. Manejo endodóntico en un paciente con raquitismo resistente a la vitamina D. *J. Endod.* 38, 251-258 (2012).
174. Dougre, D., Joch, C., Caucher, C., Chaussain, C. y Courson, F. Raquitismo hipofosfatémico familiar resistente a la vitamina D: prevención de abscesos dentales espontáneos en los dientes temporales: informe de un caso. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 107, 525-530 (2009).
175. Kawajiri, M. & Takano-Yamamoto, T. Tratamiento de ortodoncia de un paciente con raquitismo hipofosfatémico resistente a la vitamina D. *ASDC J. Dent. Child* 64, 395-399 (1997).
176. Sedo, W.K., Brown, J.P., Leshope, D.A. & O'Callaghan, M. Defectos dentales en la dentición decidua de bebés prematuros con bajo peso al nacer y raquitismo neonatal. *Pediatr. Dent.* 6, 1-82 (1984).



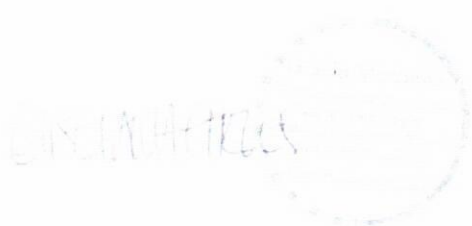
177. Al-Jorfi, S.H., Hamad, M.M. & Dabous, I. Informe de caso: raquitismo hipofosfatémico y periodontitis agnética: una revisión del rol de la proteína 1 de la matriz dentinaria en la patogénesis. *EUR. Arch. Paediatr. Dent.* 12, 46-50 (2011).
178. Resnik, D. Colocación de implantes y regeneración tisular guiada en un paciente con raquitismo congénito resistente a la vitamina D. *J. Oral Implantol.* 24, 214-218 (1998).
179. Friberg, B. Implantes del sistema Brånemark y trastornos raros: un informe de seis casos. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.* 33, 139-148 (2013).
180. Bergendal, B. & Ljunggren, Ö. Tratamiento con implantes orales en raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X e hipofosfatasa: informe de un taller. *Swed. Dent. J.* 25, 65 (2001).
181. Davies, M., Kan, R. y Valentine, J. Discapacidad auditiva en la osteomalacia hipofosfatémica ligada al cromosoma X (resistente a la vitamina D). *Ann. Intern. Med.* 100, 230-232 (1984).
182. O'Malley, S.P., Adams, J.E., Davies, M. & Ramsden, R.T. El hueso temporal petroso y la sordera en la osteomalacia hipofosfatémica ligada al cromosoma X. *Clin. Radiol.* 39, 528-530 (1988).
183. Curran, G. Sinostosis sagital en el raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X y enfermedades relacionadas. *Pediatr. Radiol.* 37, 805-812 (2007).
184. Willis, F.R. y Beattie, T.J. Craneosinostosis en el raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X. *J. Pediatr. Child Health* 33, 78-79 (1997).
185. Glass, L.R.D., Dagi, T.F. & Dagi, L.R. Papiledema en el contexto de raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X con craneosinostosis. *Case Rep. Ophthalmol.* 2, 376-381 (2011).
186. Caldeyker, K. et al. Malformación de Chiari I: asociación con raquitismo hipofosfatémico y aparición de resonancia magnética. *Radiology* 195, 733-738 (1995).
187. Zeleniuk, L.V., Hodge, A.M. & Rowe, P.S.N. El PHEX mimético (péptido SPR4) corrige y mejora el metabolismo energético de los ratones HYP y de tipo salvaje. *PLOS ONE* 9, e97376 (2014).
188. Rowe, P.S.N. Regulación del metabolismo mineral óseo-renal y energético: vía PHEX, FGF23, DMP1, MEPE/ASARM. *Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr.* 22, 61-86 (2012).
189. Prohászka, L. et al. Características antropométricas de la Hipofosfatemia Ligada al Cromosoma X. *Am. J. Med. Genet.* 126A, 141-149 (2004).
190. Wenig, S. et al. La inhibición farmacológica de la señalización del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) mejora el raquitismo hipofosfatémico mediado por FGF23. *J. Bone Miner. Res.* 28, 899-911 (2013).
191. Yuan, B. et al. El tratamiento con hexa-D-arginina aumenta la actividad de 7B2*PC2 en los osteoclastos de hipo-ratón y rescata el fenotipo HYP. *J. Bone Miner. Res.* 28, 56-72 (2013).
192. Johnson, K. et al. Efectos terapéuticos de FGF23 c-tail Fc en un modelo preclínico murino de Hipofosfatemia Ligada al Cromosoma X mediante la modulación selectiva de la reabsorción de fosfato. *J. Bone Miner. Res.* 32, 2062-2073 (2017).

193. Carpenter, T.O. La creciente familia de síndromes hipofosfatémicos. J. Bone Miner. Metab. 30, 1-9 (2012).
194. Hollan, M.R. Reabsorción tubular renal del cálculo de fosfato. BasPath.co.uk http://www.baspath.co.uk/calculations/renal_tubular_reabsorption_of_ph.htm (2014).
195. Mian, A.N. & Schwartz, G.J. Medición y estimación de la tasa de filtración glomerular en niños. Adv. Chronic Kidney Dis. 24, 348-356 (2017).
196. Soares, A. A. et al. Ecuaciones de medición y predicción de la tasa de filtración glomerular. Clin. Chem. Lab. Med. 47, 1013-1032 (2009).

ENCUENTRO

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Sociedad Europea de Nefrología Pediátrica (ESPN) por lanzar, organizar y financiar esta iniciativa, que incluyó los gastos de viaje y alojamiento de los miembros del grupo principal. El financiador no influyó en el contenido de la guía. Los autores también reconocen las valiosas contribuciones del panel de expertos que participó en la técnica Delphi. El panel de expertos incluía a N. Gittoes, University Hospitals Birmingham, BHP, Birmingham, Reino Unido; C. Di Somma, Universidad AOU Federico II, Nápoles, Italia; N. Appelman-Dijkstra, Centro Médico de la Universidad de Leiden, Leiden, Países Bajos; S. Mora, Instituto Científico IRCCS San Raffele, Milán, Italia; C. Grasmann, Hospital Universitario de Essen, Endocrinología Pediátrica, Essen, Alemania; CP Schmitt, Centro de Medicina Pediátrica y Adolescente de Heidelberg, Heidelberg, Alemania; C. Hofmann, Hospital Pediátrico, Reumatología y Osteología Pediátricas, Universidad de Würzburg, Würzburg, Alemania; TJ Neuhaus, Hospital Infantil de Lucerna, Lucerna, Suiza; S. Faisal Ahmed, Grupo de Investigación de Endocrinología del Desarrollo, Royal Hospital for Children, Universidad de Glasgow, Glasgow, Reino Unido; S. Turan, Universidad de Mármara, Facultad de Medicina, Estambul, Turquía; R. Ramakrishnan, Fundación Alder Hey Children's NHS Foundation Trust, Liverpool, Reino Unido; JH Davies, Hospital Universitario de Southampton, Southampton, Reino Unido; GA Matius-Moreno, Servicio de Endocrinología, Hospital Infantil, Universitario Nino Jesus, Madrid, España; D. de Sotto-Esteban, Clínica Rotger, Islas Baleares, España; A. Bereket, Hospital Universitario de Mármara, Estambul, Turquía; G. Weber, Hospital San Raffaele, Milán, Italia; M. Kostik, Universidad Estatal de Medicina Pediátrica de San Petersburgo, San Petersburgo, Rusia; A. Doulgeraki, Departamento de Metabolismo Óseo y Mineral, Instituto de Salud Infantil, Atenas, Grecia; F. Courcier, Hospital Bretonneau, París, Francia; A. Raimann, Universidad Médica de Viena, Viena, Austria; G. Häusler, Universidad Médica de Viena, Viena, Austria; S. Sparre Beck-Nielsen, Hospital de Lolland, Kolding, Dinamarca; P. Kotnik, Centro Médico Universitario de Ljubljana, Ljubljana, Eslovenia; R. Padidela, Royal Manchester Children's Hospital, Manchester, Reino Unido; S. Stabouli, Universidad Aristóteles Tesalónica, Hospital Hippocratio, Salónica, Grecia; C. Eller-Vainicher, Fondazione Ca'Granda IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Milán, Italia; N. Shaw, Hospital de Niños de Birmingham, Birmingham, Reino Unido; V. Zhukouskaya, Medicina y Cirugía, División de Endocrinología, Universidad de Nápoles Federico II, Nápoles, Italia; V. Saraff, Hospital de Niños y Mujeres de Birmingham, Birmingham, Reino Unido; Z. Sumnik, Hospital Universitario Motol, Praga, República Checa; G. Azceta, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España; A. Rothenbuhler, Centro de referencia para trastornos raros del metabolismo del calcio y fosfato, APHP, París, Francia; C. Jefferies, Starship Children's Health, Auckland, Nueva Zelanda; J.-P. Salles, Hôpital des Enfants CHU de Toulouse, Toulouse, Francia; C. Zillikens, Erasmus MC Rotterdam, Rotterdam, Países Bajos; CP Burren, Hospital Universitario Bristol NHS Foundation Trust, Bristol, Reino Unido; M. Giele, Universidad de Luebeck, Luebeck, Alemania; E. Emese Boros, HUDERF, Bruselas, Bélgica; L. Castaño, Hospital Universitario Cruces, Bilbao, España; N. Bishop, Hospital de Niños de Sheffield, Sheffield, Reino Unido; J. Nevoux, Departamento de Otorrinolaringología, Hospital Bicêtre APHP, París, Francia; y G. Baroncelli, Hospital Universitario 'S. Chiara', Pisa, Italia.



Contribuciones de los autores

D.H., F.E., D.E., J.B.D., J.J., D.S., P.V., F.D.R., C.C., P.K., L.R. y A.L. investigaron los datos para el artículo, hicieron una contribución sustancial a la discusión del contenido, escribieron, revisaron y editaron el manuscrito antes de enviarlo. D.B., F.S., E.L., L.S. y K.B. hicieron una contribución sustancial a la discusión del contenido, escribieron, revisaron y editaron el manuscrito antes de enviarlo. P.H., G.K. y M.I.B. hicieron una contribución sustancial a la discusión del contenido y revisaron y editaron el manuscrito antes de enviarlo.

J.B. recibe apoyo para investigación y consultoría de Kyowa Kirin. A.L. recibe apoyo para la investigación de Kyowa Kirin. D.H. recibe una beca de investigación y honorarios de conferencista y consultor de Kyowa Kirin. F.E., E.L., P.K., K.B., D.S. y K.B. reciben tarifas de consulta de Kyowa Kirin. Todos los demás autores declaran no tener intereses en competencia.

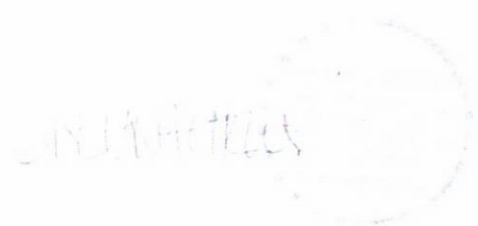
Nota del editor

Springer Nature permanece neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales en mapas publicados y afirmaciones institucionales.

Información del revisor

Nature Reviews Microbiology agradece a W. Hogler, T. Weber y otros revisores anónimos por su contribución a la discusión por pares de este trabajo.

Acceso abierto Este artículo tiene la licencia de Creative Commons Attribution 4.0 International License, que permite el uso, el intercambio, la adaptación, la distribución y la reproducción en cualquier medio o formato, siempre que otorgue el crédito apropiado a los autores originales y la fuente, proporcione un enlace a la licencia Creative Commons e indique si se realizaron cambios. Las imágenes o otro material de terceros en este artículo están incluidos en la licencia Creative Commons del artículo, a menos que se indique lo contrario en una línea de crédito del material. Si el material no está incluido en la licencia Creative Commons del artículo y su uso previsto no está permitido por la normativa local, excede el uso permitido, deberá obtener el permiso directamente del titular de los derechos de autor. Para ver una copia de esta licencia, visite, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.



OPEN

EVIDENCE-BASED GUIDELINE

Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia

Dieter Haffner^{1,2*}, Francesco Emma³, Deborah M. Eastwood^{4,5}, Martin Biosse Duplan^{6,7,8}, Justine Bacchetta⁹, Dirk Schnabel¹⁰, Philippe Wicart^{8,11,12}, Detlef Bockenhauer¹³, Fernando Santos¹⁴, Elena Levchenko¹⁵, Pol Harvengt¹⁶, Martha Kirchhoff¹⁷, Federico Di Rocco¹⁸, Catherine Chaussain^{6,7,8}, Maria Louisa Brandi¹⁹, Lars Savendahl²⁰, Karine Briot^{8,12,21,22}, Peter Kamenicky^{8,23,24}, Lars Rejnmark²⁵ and Agnès Linglart^{8,24,26,27}

Abstract | X-linked hypophosphataemia (XLH) is the most common cause of inherited phosphate wasting and is associated with severe complications such as rickets, lower limb deformities, pain, poor mineralization of the teeth and disproportionate short stature in children as well as hyperparathyroidism, osteomalacia, enthesopathies, osteoarthritis and pseudofractures in adults. The characteristics and severity of XLH vary between patients. Because of its rarity, the diagnosis and specific treatment of XLH are frequently delayed, which has a detrimental effect on patient outcomes. In this Evidence-Based Guideline, we recommend that the diagnosis of XLH is based on signs of rickets and/or osteomalacia in association with hypophosphataemia and renal phosphate wasting in the absence of vitamin D or calcium deficiency. Whenever possible, the diagnosis should be confirmed by molecular genetic analysis or measurement of levels of fibroblast growth factor 23 (FGF23) before treatment. Owing to the multisystemic nature of the disease, patients should be seen regularly by multidisciplinary teams organized by a metabolic bone disease expert. In this article, we summarize the current evidence and provide recommendations on features of the disease, including new treatment modalities, to improve knowledge and provide guidance for diagnosis and multidisciplinary care.

Osteomalacia

Mineralization defect of bone (soft bone) resulting in bone pain and deformations

Odontomalacia

Mineralization defect of odontoblasts resulting in soft teeth

X-linked hypophosphataemia (XLH) is an X-linked dominant disorder caused by mutations in *PHEX* (located at Xp22.1), which encodes a cell-surface-bound protein-cleavage enzyme (phosphate-regulating neutral endopeptidase PHEX), predominantly expressed in osteoblasts, osteocytes and teeth (odontoblasts and cementoblasts). XLH is the most common cause of inherited phosphate wasting, with an incidence of 3.9 per 100,000 live births and a prevalence ranging from 1.7 per 100,000 children to 4.8 per 100,000 persons (children and adults)^{1–3}. Although the pathogenesis of XLH is not fully understood, animal studies indicate that loss of *Phex* function results in enhanced secretion of the phosphaturic hormone fibroblast growth factor 23 (FGF23), with osteocytes being the primary source of FGF23 production⁴. These effects explain most of the characteristic features of the disease, including renal phosphate wasting with consequent hypophosphataemia, diminished synthesis of active vitamin D (1,25(OH)₂ vitamin D),

rickets, osteomalacia, odontomalacia and disproportionate short stature^{4–6}. Patients usually develop clinical symptoms during the first or second year of life. Early treatment with oral phosphate supplementation and active vitamin D heals rickets, limits dental abscess formation and prevents progressive growth failure, but in a substantial proportion of patients treatment is unsuccessful and/or associated with adverse effects (for example, hyperparathyroidism and nephrocalcinosis)^{7–9}. Up to two-thirds of children with XLH require lower limb surgery^{10–12}. Conventional therapy further stimulates FGF23 levels and thereby renal phosphate wasting, resulting in a vicious circle, which might limit its efficacy^{13–17}. Adult patients with XLH are at risk of complications such as early osteoarthritis, enthesopathies, spinal stenosis, pseudofractures and hearing loss, which might limit quality of life^{18–20}. In 2018, burosumab, a fully human monoclonal IgG1 antibody neutralizing FGF23, was approved by health authorities for the treatment of patients with

*e-mail: Haffner.Dieter@mh-hannover.de
<https://doi.org/10.1038/s41581-019-0029-9>

CONSENSUS STATEMENT

Table 2 (cont.) | Characteristics of inherited or acquired causes of phosphopenic rickets in comparison to calcipenic rickets

Disorder (abbreviation; OMIM#)	Gene (location)	Ca	P	ALP	U _{Ca}	U _P	TmP/GFR	FGF23	PTH	25 (OH)D ^a	1,25 (OH) ₂ D	Pathogenesis
<i>Phosphopenic rickets and/or osteomalacia due to primary renal tubular phosphate wasting</i>												
Hereditary hypophosphataemic rickets with hypercalciuria (HHRH; OMIM#241530)	SLC34A3 (9q34.3)	N	↓	↑(↑↑)	N, ↑	↑	↓	↓	Low N, ↓	N	↑↑	Loss of function of NaPi2c in the proximal tubule
X-linked recessive hypophosphataemic rickets (OMIM#300554)	CLCN5 (Xp11.23)	N	↓	↑(↑↑)	N, ↑	↑	↓	Varies	Varies	N	↑	Loss of function of CLCN5 in the proximal tubule
Hypophosphataemia and nephrocalcinosis (NPHLOP1; OMIM#612286) and Fanconi reno-tubular syndrome 2 (FRTS2; OMIM#613388)	SLC34A1 (5q35.3)	N	↓	↑(↑↑)	↑	↑	↓	↓	Varies	N	↑	Loss of function of NaPi2a in the proximal tubule
Cystinosis (OMIM#219800) and other hereditary forms of Fanconi syndrome	CTNS (17p13.2)	N, ↓	↓	↑(↑↑)	N, ↑	↑	N, ↓	N, ↑*	N, ↑*	N	N ^d	Cysteine accumulation in the proximal tubule
Iatrogenic proximal tubulopathy	NA	N	↓	↑(↑↑)	Varies	↑	↓	↓	Varies	N	↑	Drug toxicity

N, normal; ↑, elevated; ↑↑ or ↑↑↑, very elevated; ↑(↑↑), might range widely; 1,25(OH)₂D, 1,25-dihydroxyvitamin D; 25(OH)D, cholecalciferol; ALP, alkaline phosphatase; Ca, serum levels of calcium; FGF23, fibroblast growth factor 23; NA, not applicable; P, serum levels of phosphate; PTH, parathyroid hormone; TmP/GFR, maximum rate of renal tubular reabsorption of phosphate per glomerular filtration rate; U_{Ca}, urinary calcium excretion; U_P, urinary phosphate excretion; VDR, vitamin D receptor. Data from REF.¹¹. ^aCave: prevalence of vitamin D deficiency was reported to be up to 50% in healthy children. ^bNormal after restoration of P, but falsely reduced before restoration. ^cPTH might be moderately elevated. ^dDecreased relative to the serum phosphate concentration. *Depending on the stage of chronic kidney disease.

signs, is the initial aim in children^{4,5,21,16}. Treatment also promotes growth, reduces bone pain, progressively corrects leg deformities and improves dental health^{16,18,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33}. In infants diagnosed before they develop bone changes, the goal of treatment is to prevent rickets. Serum phosphate levels increase rapidly after oral intake but return to baseline concentrations within 1.5 hours³⁴. Thus, phosphate should be given as frequently as possible, for example, 4–6 times per day in young patients with high ALP levels, to maintain stable blood levels. Less frequent dosing (2–3 times daily) might improve adherence in adolescents. Fasting phosphate levels are not restored by oral phosphate supplements, and normalization of serum levels of phosphate is not a goal of conventional therapy³⁵. Phosphate supplements are available as oral solutions, capsules or tablets containing sodium-based and/or potassium-based salts. Dosages should always be based on elemental phosphorus given that the phosphorus content largely differs between the available phosphate salts. Oral solutions containing glucose-based sweeteners should be used with caution given the dental fragility of these patients. Phosphate should not be given together with calcium supplements or foods with high calcium content, such as milk, as precipitation in the intestinal tract reduces absorption.

Active and native vitamin D. Active vitamin D (calcitriol or alfacalcidol) is given in addition to oral phosphate supplements in order to counter calcitriol deficiency, prevent secondary hyperparathyroidism and increase phosphate absorption from the gut. The optimal dose varies from patient to patient. Requirements are generally higher during early childhood and puberty (growth phases)³¹,

and the dose can be adjusted on the basis of serum levels of ALP and PTH and urinary calcium excretion. Large doses of active vitamin D promote growth and bone healing but are associated with an increased risk of hypercalciuria and nephrocalcinosis^{36–39,41,4}. Conversely, insufficient doses of active vitamin D are usually associated with low intestinal calcium absorption, low urinary calcium excretion, persistent rickets and high ALP and/or PTH levels. Calcitriol can be given in one or two doses per day, whereas alfacalcidol should be given once per day owing to its longer half-life⁴. The equivalent dosage of alfacalcidol is 1.5–2.0 times that of calcitriol on the basis of studies in patients with secondary hyperparathyroidism due to chronic kidney disease and observations in patients with XLH^{41,49}. This difference is probably because of the roughly twice higher oral bioavailability of calcitriol than alfacalcidol. A single evening dose might help prevent excessive calcium absorption after food intake and thus hypercalciuria⁴⁰. Several other vitamin D analogues are also available^{42–47,120,122}. As in healthy children, 25(OH) vitamin D deficiency in children with XLH should be corrected by supplementation with native vitamin D.

Calcium supplements. Nutritional calcium intake should be kept within the normal range for age. Supplements are not recommended given that bone mass and mineral content are usually not decreased and because of the potential risk of hypercalciuria^{41,10,12,51,54}.

Adverse effects of conventional treatment. Conventional treatment with phosphate supplementation and active vitamin D might increase calciuria and thereby promote nephrocalcinosis, which has been

CONSENSUS STATEMENT

Pseudofractures

Atraumatic lucencies (pale area revealed in radiography) extending across one cortex only; contrast fractures are defined as lucencies extending across both cortices.

XLH in the European Union and the USA on the basis of encouraging clinical trial results^{19–21}. Treatment with phosphate and/or active vitamin D does not decrease or prevent the development of osteoarthritis or enthesopathies^{19,20}. Currently, evidence that treatment with burosumab ameliorates these complications is lacking.

Owing to the rarity of XLH and the diversity of clinical manifestations, diagnosis is often delayed and treatment can be challenging. To date, except for brief guidance provided by two expert groups, no evidence-based, systematically developed recommendations for the diagnosis and management of XLH exist¹⁸. Therefore, an initiative to develop recommendations for the diagnosis and management of patients with XLH was conducted from June 2017 to December 2018, and the recommendations are provided in this Evidence-Based Guideline. These clinical practice recommendations are endorsed by the European Society for

Paediatric Nephrology (ESPN), the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE), the European Society of Endocrinology (ESE), the European Reference Network on Rare Endocrine Conditions (Endo-ERN), the European Reference Network on Rare Bone Disorders (BOND), the International Osteoporosis Foundation (IOF) Skeletal Rare Diseases Working Group, the European Calcified Tissue Society (ECTS), the European Paediatric Orthopaedic Society (EPOS) study group on Metabolic and Genetic Bone Disorders, the European Society of Craniofacial Surgery, the European Society for Paediatric Neurosurgery and the European Federation of Periodontology (EFP) and will be revised and endorsed periodically.

Material and methods

Overview of the guideline project. We followed the RIGHT (Reporting Items for Practice Guidelines in Healthcare) Statement for Practice Guidelines²². Two groups were assembled: a core leadership group and a voting panel. The core group comprised specialists from (paediatric) endocrinology (D.S., M.L.B., L.S., P.K., L.R. and A.L.), paediatric nephrology (D.H., F.E., J.B., D.B., F.S. and E.L.), paediatric orthopaedic surgery (D.E. and P.W.), rheumatology (K.B.), dentistry (M.B.D. and C.C.), neurosurgery (F.D.R.) and XLH patient organization representatives (P.H. and M.K.). The voting group included 41 members with expertise in paediatric and adult XLH, including members of the supporting societies and networks. Voting group members were asked by use of an e-questionnaire to provide a level of agreement on a five-point scale (strongly disagree, disagree, neither agree/disagree, agree or strongly agree) (Delphi method). Failing a 70% level of consensus, recommendations were modified after discussion in the core group and reviewed again by the voting panel until a consensus level of at least 70% was achieved.

Developing the PICO questions. We developed PICO (patient (or population) covered, intervention, comparator and outcomes) questions²³. These PICO elements were arranged into the questions to be addressed in the literature searches. Each PICO question then formed the basis for a recommendation.

The population covered included children and adults with XLH. Recommendations have been developed on the basis of available studies investigating the clinical phenotype and management of XLH. For these recommendations, treatment benefits were evaluated using the no treatment option or patient status at baseline (that is, before therapy) as the comparator. With regard to outcomes, we provide recommendations for diagnosis, follow-up and treatment with respect to bone disease, growth, treatment-associated or disease-associated complications and comorbidities.

Literature search. The PubMed database was searched until 26 June 2018; all articles and reports were considered, including prospective randomized controlled trials, uncontrolled or observational studies, registries, summaries and case reports, restricted to human studies in English. The following key MeSH terms were used to

Author addresses

¹Department of Pediatric Kidney, Liver and Metabolic Diseases, Hannover Medical School, Hannover, Germany.

²Center for Congenital Kidney Diseases, Center for Rare Diseases, Hannover Medical School, Hannover, Germany.

³Department of Pediatric Subspecialties, Division of Nephrology, Children's Hospital Bambino Gesù – IRCCS, Rome, Italy.

⁴Department of Orthopaedics, Great Ormond St Hospital for Children, Orthopaedics, London, UK.

⁵The Catterall Unit Royal National Orthopaedic Hospital NHS Trust, Stanmore, UK.

⁶Dental School, Université Paris Descartes Sorbonne Paris Cité, Montrouge, France.

⁷APHP, Department of Odontology, Bretonneau Hospital, Paris, France.

⁸APHP, Reference Center for Rare Diseases of Calcium and Phosphate Metabolism, and Filière OSCAR, Paris, France.

⁹Department of Pediatric Nephrology, Rheumatology and Dermatology, University Children's Hospital, Lyon, France.

¹⁰Center for Chronic Sick Children, Pediatric Endocrinology, Charité, University Medicine, Berlin, Germany.

¹¹APHP, Department of Pediatric Orthopedic Surgery, Necker – Enfants Malades University Hospital, Paris, France.

¹²Paris Descartes University, Paris, France.

¹³University College London, Centre for Nephrology and Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust, London, UK.

¹⁴Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), University of Oviedo, Oviedo, Spain.

¹⁵Department of Pediatric Nephrology and Development and Regeneration, University Hospitals Leuven, University of Leuven, Leuven, Belgium.

¹⁶RVRH-XLH, French Patient Association for XLH, Suresnes, France.

¹⁷Phosphatdiabetes e.V., German Patient Association for XLH, Lippstadt, Germany.

¹⁸Pediatric Neurosurgery, Hôpital Femme Mère Enfant, Centre de Référence Craniosténoses, Université de Lyon, Lyon, France.

¹⁹Metabolic Bone Diseases Unit, Department of Surgery and Translational Medicine, University of Florence, Florence, Italy.

²⁰Pediatric Endocrinology Unit, Karolinska University Hospital, Department of Women's and Children's Health, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden.

²¹APHP, Department of Rheumatology, Cochin Hospital, Paris, France.

²²INSERM UMR-1153, Paris, France.

²³APHP, Department of Endocrinology and Reproductive Diseases, Bicêtre Paris-Sud Hospital, Paris, France.

²⁴INSERM U1185, Bicêtre Paris-Sud, Paris-Sud - Paris Saclay University, Le Kremlin-Bicêtre, France.

²⁵Department of Endocrinology and Internal Medicine, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark.

²⁶APHP, Platform of Expertise of Paris-Sud for Rare Diseases and Filière OSCAR, Bicêtre Paris-Sud Hospital (HUPS), Le Kremlin-Bicêtre, France.

²⁷APHP, Endocrinology and Diabetes for Children, Bicêtre Paris-Sud Hospital, Le Kremlin-Bicêtre, France.

CONSENSUS STATEMENT

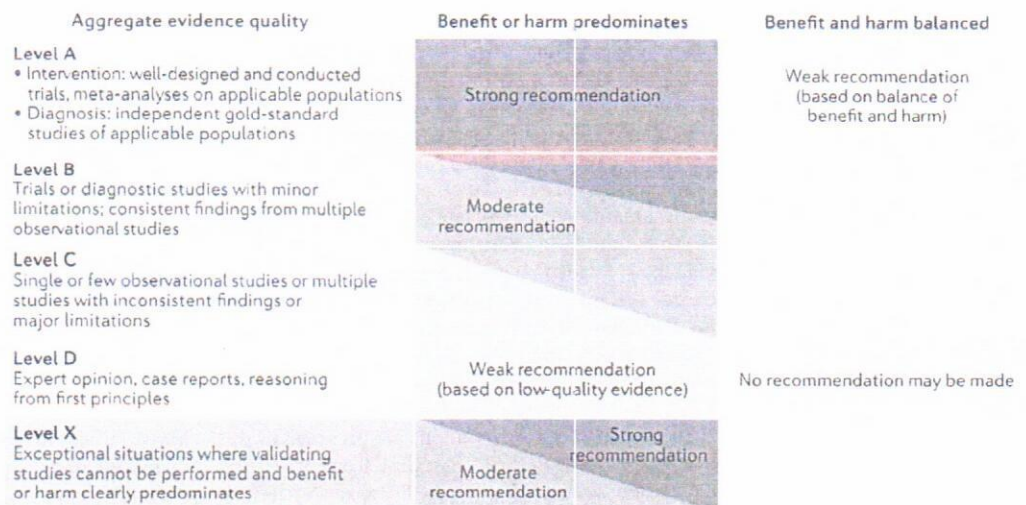


Fig. 1 | Determining levels of evidence and strength of recommendations (American Academy of Pediatrics grading matrix). Reproduced with permission from REF¹: *Pediatrics* 140, e20171904 Copyright © 2017 by the AAP.

Varus deformity

The distal part of the leg is deviated inwards, in relation to the femur, resulting in a bow-legged appearance

Valgus deformity

The distal part of the leg below the knee is deviated outwards, in relation to the femur, resulting in a knock-kneed appearance

Dolichocephaly

A condition in which the head is longer than would be expected relative to its width

Rachitic rosary

The prominent knobs of bone at the costochondral joints in patients with rickets (also known as beading of the ribs); the knobs create the appearance of large beads under the skin of the rib cage hence the name by analogy with the beads of a Catholic Christian rosary

Harrison's groove

A horizontal groove along the lower border of the thorax corresponding to the costal insertion of the diaphragm (also known as Harrison's sulcus); it appears in rickets because of defective mineralization of the bone – the diaphragm, which is always in tension, pulls the softened bone inward

identify suitable studies: "X-linked hypophosphatemia", "X-linked hypophosphatemic rickets", "hypophosphatemic rickets", "familial hypophosphatemic rickets", "PHEX" and "osteomalacia". The search retrieved 8,903 results and 196 articles were referenced here.

Grading system. We followed the grading system from the American Academy of Pediatrics to develop the recommendations (FIG. 1, REFS^{26,27}). The quality of evidence is graded high (A), moderate (B), low (C), very low (D) or not applicable (X). The latter refers to exceptional situations in which validating studies cannot be performed and benefit or harm clearly predominates. This letter was used to grade contraindications for burosumab and safety recommendations for cinacalcet. The strength of a recommendation is graded strong, moderate, weak or discretionary (when no recommendation can be made).

Diagnosis

General approach. The diagnosis of XLH is based on the association of clinical, radiological and biochemical findings (BOX 1). In patients with a negative family history (approximately one-third of reported patients^{31,32}), mutational analysis of the *PHEX* gene is recommended, which can provide negative or positive confirmation in ~70–90% of cases^{31,32,44,45}. Specific molecular genetic defects such as large deletions, deletions removing pseudo-exons of *PHEX* or mosaicism can be difficult to identify^{44,45}. With atypical clinical presentations and/or negative genetic analyses, further biochemical, molecular genetic and radiological work-up is recommended. The identification of a pathogenic *PHEX* variant in an index case requires genetic counselling and enables screening of relatives at risk.

Clinical features. In children, the main clinical symptoms of XLH are abnormal gait, lower limb deformity and decreased growth velocity. Dental abscesses are highly prevalent in patients >3 years of age^{46,47}.

In undiagnosed adults, typical findings of XLH include short stature, osteomalacia, bone pain, osteoarthritis, pseudofractures, stiffness, enthesopathies and poor dental condition including periodontitis (inflammation of the gums)^{10,48,49,50}. Osteomalacia-related bone pain needs to be distinguished from osteoarthritis-related bone pain. Rachitic skeletal deformities usually become apparent at the age of 6 months. During the second year of life, patients present with delayed walking, a waddling gait, progressive lower limb deformities (varus deformity or valgus deformity) often combined with a torsional component (intoeing or extoeing), widening of the distal metaphyses at the wrist and ankle level, thickening of the costochondral junctions and reduced growth velocity⁵¹. Impaired limb growth with relatively preserved trunk growth results in disproportionate short stature^{7,8,17,49,52}. Patients might present with an abnormal skull shape – that is, dolichocephaly, characterized by parietal flattening, frontal bossing and widened sutures as the consequence of premature fusion of the parietal and frontal bones^{53,54}.

Radiographic manifestations. Rachitic lesions are characterized by cupped and flared metaphyses and widened and irregular physes (growth plates) of the long bones. In contrast to rickets that is secondary to vitamin D or calcium deficiency, in XLH, cortical bone often appears thickened and features of bone resorption are lacking. These abnormalities preferentially occur at sites of rapid growth (in particular the distal femora, distal tibiae and distal radii) and typically affect costochondral junctions, which leads to the development of the rachitic rosary and Harrison's groove. Radiography limited to the knees and/or wrists and/or the ankles is usually sufficient to diagnose rickets⁸. Bone deformities primarily involve lower limbs (FIG. 2). Adults might present with different radiographic features from children, including pseudofractures, early osteoarthritis of the spine, hip and knees (osteophytes on joint margins or narrowing

CONSENSUS STATEMENT

of joint cartilage) and/or enthesopathies (such as bone proliferation at the site of ligament attachments or calcification of ligaments)^{16,17}. Osteomalacia-related fractures are rarely observed in adults, whereas pseudofractures are frequently observed in adults^{16,17,35,36}.

Biochemical characteristics. The biochemical hallmarks of XLH are hypophosphataemia due to renal phosphate wasting, increased alkaline phosphatase (ALP) levels and elevated intact FGF23 levels³⁷. A positive family history of XLH, elevated ALP levels, decreased serum phosphate concentrations associated with renal phosphate wasting and/or the identification of a *PHEX* mutation can help to identify affected children within the first weeks of life. Of note, serum levels of phosphate

might be in the normal range within the first 3–4 months of life^{37,38}. Renal phosphate wasting should be evaluated by calculating the tubular maximum reabsorption of phosphate per glomerular filtration rate (TmP/GFR)³⁹ (TABLE 1). In patients with insufficient phosphate intake, or impaired intestinal absorption (which might be suspected by low urinary levels of phosphate), TmP/GFR can be falsely low until serum levels of phosphate are restored to normal. Although, plasma levels of intact FGF23 are usually elevated, normal levels of FGF23 do not exclude XLH but should be interpreted as inappropriately normal in the setting of hypophosphataemia⁴⁰. FGF23 levels are also influenced by other factors, in particular phosphate intake and vitamin D therapy^{41,42,43}. Therefore, FGF23 levels are most informative in untreated patients⁴. FGF23 levels are elevated in several other forms of hypophosphataemic rickets (TABLE 2), and the normal range varies considerably according to the assay used^{44,45}. Serum concentrations of calcium are usually in the lower normal range, and urinary calcium is low owing to impaired 1,25(OH)₂ vitamin D synthesis and consequently decreased intestinal calcium absorption. In contrast to calcipenic rickets, parathyroid hormone (PTH) levels are usually at the upper limit of the normal range or even slightly elevated. Circulating levels of 1,25(OH)₂ vitamin D are low or inappropriately normal in the setting of hypophosphataemia^{6,42,43,44}.

Genotype–phenotype correlation. Although XLH seems to be completely penetrant, its severity varies widely, even among family members, with no clear gender difference^{55,63}. A large number of inactivating mutations in *PHEX* can cause XLH, and a genotype–phenotype correlation is not obvious⁴¹.

Further patient work-up. Patients should be evaluated for the presence and severity of common and rare complications of XLH depending on their age (TABLE 1). In young children, dynamic tests or specific investigations, such as hearing evaluation or oral examination, are sometimes not feasible and can be delayed until the child reaches 3–5 years of age.

Other causes of hypophosphataemic rickets. XLH represents ~80% of all cases of hypophosphataemic rickets^{39,43,46}. Other types of hypophosphataemic rickets have similar but not identical clinical and radiological features⁵⁶. Other causes of hypophosphataemia must be considered in patients with a negative family history, male-to-male transmission or unusual clinical presentation, such as symptoms developing after the second year of life (autosomal dominant hypophosphataemic rickets or tumour-induced osteomalacia), acidosis, glucosuria, aminoaciduria or low molecular mass proteinuria (renal Fanconi syndrome), low urinary phosphate levels (dietary phosphate deficiency or impaired bioavailability) or hypercalciuria before starting treatment (hereditary hypophosphataemic rickets with hypercalciuria (HHRH)) (TABLE 2). The differential diagnoses are based on the mechanisms leading to hypophosphataemia — namely, high PTH activity, inadequate phosphate absorption from the gut or renal phosphate wasting.

Box 1 | Recommendations for diagnosis

- In children, a diagnosis of X-linked hypophosphataemia (XLH) should be considered in the presence of clinical and/or radiological signs of rickets, impaired growth velocity and serum levels of phosphate below the age-related reference range associated with renal phosphate wasting and in the absence of vitamin D or calcium deficiency (grade B, moderate recommendation)
- In adults, the diagnosis of XLH should be considered in the presence or history of lower limb deformities, and/or clinical and/or radiological signs of osteomalacia (including pseudofractures, early osteoarthritis and enthesopathies) in the context of serum levels of phosphate below the age-related reference range associated with renal phosphate wasting (grade B, moderate recommendation)
- We recommend that any first-generation family member of a patient with XLH should be investigated for XLH (grade D, weak recommendation); sons of males affected by XLH are not at risk
- We recommend the following initial diagnostic work-up (grade B, moderate recommendation):
 - A detailed clinical evaluation, including evidence of rickets, growth failure, dental abnormalities and signs of craniosynostosis and/or intracranial hypertension
 - A radiological evaluation to diagnose and grade rickets and osteomalacic lesions
 - Biochemical tests, including serum levels of phosphate, calcium, alkaline phosphatase, parathyroid hormone, 25(OH) vitamin D, 1,25(OH)₂ vitamin D and creatinine, and urinary levels of calcium, phosphate and creatinine by use of a spot urine test for calculation of the tubular maximum reabsorption of phosphate per glomerular filtration rate (TmP/GFR) and urinary calcium:creatinine ratio
- We recommend that non-selective renal tubular phosphate wasting (which suggests renal Fanconi syndrome) should be excluded by looking for abnormal bicarbonate, amino acid, glucose and/or uric acid losses in urines and low molecular mass proteinuria (grade B, moderate recommendation)
- We recommend confirming the clinical diagnosis of XLH by genetic analysis of the *PHEX* gene in children and adults if feasible (grade B, moderate recommendation)
- If genetic analysis is not available, elevated plasma levels of intact fibroblast growth factor 23 (FGF23) and/or a positive family history for XLH support the diagnosis (grade C, moderate recommendation)
- We recommend other causes of hereditary or acquired hypophosphataemia be considered if analysis of the *PHEX* gene yield a negative result for XLH (grade B, moderate recommendation)
- We recommend genetic counselling be offered to patients with XLH, especially at the transition from child to adult care and to families planning pregnancies (grade C, moderate recommendation)
- Methods for detecting *PHEX* mutations can be applied to preimplantation genetic diagnosis or prenatal diagnosis. However, recommendations should be adapted to country-specific ethical and legal standards and communicated using appropriate genetic counselling (grade D, weak recommendation)
- We recommend a further work-up after diagnosis including investigations aimed at diagnosing the presence and severity of common and rare complications of the disease summarized in TABLE 1 (grade C, moderate recommendation)

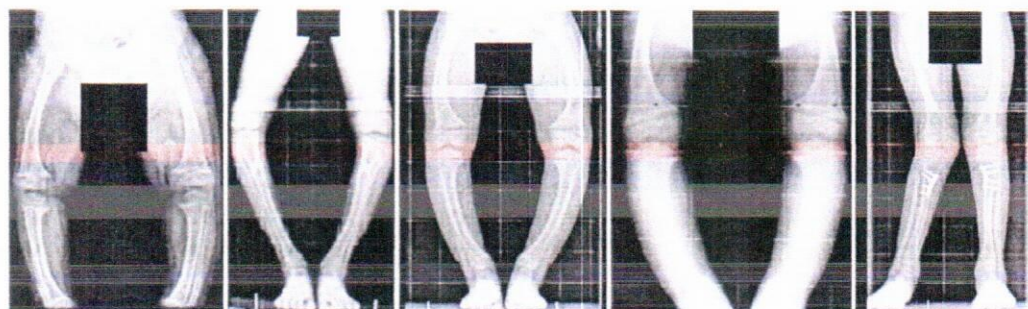


Fig. 2 | Radiographs of the lower extremities of children affected with X-linked hypophosphataemia. The patients show disproportionate short stature with genu varum (bowed legs). The final panel on the right shows a patient with a windswept deformity (characterized by a valgus deformity in one knee in association with a varus deformity in the other knee). The radiographs reveal severe leg bowing, partial fraying and irregularity of the distal femoral and proximal tibial growth plates. Note the lack of bone resorption features.

The latter might be the result of either primary tubular defects or high levels of circulating FGF23 (REFS^{50–52}) (FIG. 3; TABLE 2). Extended molecular genetic analysis can be helpful to establish the diagnosis in unclear cases of hypophosphataemic rickets^{53–55}. Nutritional rickets and XLH might sometimes coexist, and diagnosis of XLH should be considered in someone otherwise thought to be vitamin D or calcium deficient if serum levels of phosphate do not improve after supplementation.

Follow-up of patients with XLH

We suggest that patients should be seen at regular intervals by multidisciplinary teams organized by an expert in metabolic bone diseases (BOX 2). The clinical, biochemical and radiological features and complications of XLH vary widely from patient to patient; therefore, treatment and monitoring should ultimately be tailored to the patient on the basis of their clinical manifestations, medical history, stage of development and the clinician's professional judgement. The expert should liaise with the patient's local health-care providers (general practitioners and/or paediatricians), radiologists, orthopaedic surgeons, physical therapists, rheumatologists and dentists. In addition, the following professions might be involved on the basis of individual patient needs: neurosurgeons, otolaryngologists (ENTs), ophthalmologists, orthodontists, dieticians, chiropodists, social workers and psychologists (TABLE 2).

Clinical evaluation. In children, signs or severity of rickets should be assessed at each visit, including measurement of intercondylar and/or intermalleolar distance, in addition to height and growth velocity^{72,73}. With appropriate conventional therapy (that is, phosphate supplementation and treatment with active vitamin D), rickets should improve, leading to a reduction in limb deformity⁷⁴, and height should increase by ~1 s.d. within 2–3 years when initiated in preschool-age children^{75,76,77}. Often, lower limb deformity and joint alignment cannot be assessed fully with clinical measurements alone and radiographic assessment is helpful. Patients with substantial limb deformities should be evaluated by an orthopaedic surgeon with experience in metabolic bone disease. Such an evaluation should

include an assessment of limb length and alignment (in both the coronal and sagittal planes) as well as the torsional profile of the lower limb.

Yearly assessment of the 6-minute walk test (6MWT) in patients >5–6 years might help to quantify the functional consequences of XLH on bone and muscles⁷⁸. Patients should have at least twice-yearly dental examinations after tooth eruption, orthodontic evaluation around the age of 12 years and an extended dental evaluation with transition to adult care. The number of dental abscesses and episodes of acute oral infections (including maxillofacial cellulitis) should be recorded at each visit (as these are indirect indices of impaired tooth mineralization). Craniosynostosis should be considered in children up to the age of 5 years who have an insufficient increase in head circumference, abnormal head shape or neurological signs (including headache and vomiting as a result of increased intracranial pressure)^{54,79,80}. The spine should be examined clinically for lordosis, kyphosis and/or scoliosis. In addition, bone and joint pain, disability and fatigue should be assessed by patient-reported outcomes.

Biochemical follow-up. Serum level of ALP is a reliable biomarker of rickets activity and osteomalacia in children and adults^{81–83}. Given that bone-specific ALP represents ~80–90% of total ALP in the serum of children, total ALP might be used in this population. In adults, bone-specific ALP is preferred given that ~50% of circulating ALP originates from hepatocytes⁸⁴. When rachitic or osteomalacic bones are undertreated, ALP levels are elevated and urinary levels of calcium are usually low. By contrast, when rickets is healed, ALP levels tend to normalize and urinary calcium levels start to increase⁸⁵. PTH should be measured regularly as secondary hyperparathyroidism is promoted by oral phosphate supplementation^{84,86–88}. Suppressed PTH levels suggest that the dose of active vitamin D is disproportionately high compared with phosphate supplementation. Measurement of serum and urinary levels of calcium is required to evaluate the safety of active vitamin D. Spot urine samples are preferred as they are simple to perform, especially in young children. Alternatively, 24-hour urine collections can be performed in toilet-trained patients.

Intercondylar and/or intermalleolar distance. The distance between knees (intercondylar) and ankles (intermalleolar). It is used to assess the severity of valgus or varus leg deformities. However, it varies with age and cannot replace regular orthopaedic assessment owing to the high complexity of leg deformities (for example, torsion of limbs) in many patients.

Craniosynostosis. A condition in which one or more of the fibrous sutures in a very young skull prematurely fuses by turning into bone (ossification); because the skull cannot expand perpendicular to the fused suture, it compensates by growing more in the direction parallel to the closed sutures.

CONSENSUS STATEMENT

We do not recommend regular measurement of serum levels of FGF23 in treated patients as it does not guide therapy^{14,29,31}.

In patients treated with burosumab, fasting serum phosphate level is a biomarker of efficacy and should be monitored to titrate the treatment in children and to exclude hyperphosphataemia. In some patients, burosumab might initially normalize TmP/GFR while serum level of phosphate is still below the normal range owing to the high demand for phosphate of the bone. In this setting, an increase in burosumab dose will not necessarily result in improved bone healing. Therefore, we suggest that TmP/GFR should be analysed together with fasting serum phosphate levels as a measure of drug

efficacy. Serum levels of 1,25(OH)₂ vitamin D might increase under burosumab therapy; we suggest measuring these levels every 6 months and analysing them together with the urinary calcium excretion as safety parameters^{29,31–33}.

Radiographic and imaging follow-up. Radiographic evaluation is recommended in cases of persistent marked clinical or biochemical signs, for example, elevated levels of ALP despite adequate therapy. Enthesopathies, osteoarthritis and pseudofractures can be accurately diagnosed on plain radiographs and bone nuclear scans^{17,26,94}. The EOS system (which is associated with 50–80% less irradiation than conventional radiography; EOS Imaging, Paris, France) enables 3D assessment of limb deformity⁹⁵ and should be used whenever possible⁹⁷. Renal ultrasonography is the preferred method to screen for nephrocalcinosis^{96,98–99}.

A dental orthopantomogram (radiograph of the upper and lower jaw and teeth) is suggested at 5 years of age and in adults with recent oral manifestations and should be repeated on the basis of clinical needs.

In symptomatic adults and children (such as those with persistent headache, vomiting or abnormal skull shape), we recommend evaluation by brain and/or spinal MRI to exclude craniosynostosis, Chiari 1 malformation or syringomyelia. To avoid excessive irradiation from radiography or computed tomography (CT), the skull can be imaged through the black bone sequence on MRI, which provides a high image contrast between bone and other tissues¹⁰⁰.

The clinical value of peripheral quantitative CT (pQCT) or bone mineral density (BMD) measurements by DXA (dual-energy X-ray absorptiometry) in patients with XLH is limited^{101–103}. Both methods are unable to diagnose osteomalacia. Intriguingly, trabecular volumetric BMD was even found to be increased in paediatric patients with XLH^{101–103}, which might reflect a compensatory mechanism owing to the soft bone.

Elevated arterial blood pressure, left ventricular hypertrophy and/or pathological electrocardiograms have been reported in some but not all studies evaluating the cardiovascular status of patients with XLH^{104–110}. Therefore, we suggest at least yearly blood pressure measurements, with a more detailed work-up only in the presence of persistently elevated blood pressure.

Conventional treatment in children

Phosphate. Recommendations for conventional treatment in children with XLH are provided in BOX 1. Oral phosphate supplements should always be provided together with active vitamin D, as phosphate alone promotes secondary hyperparathyroidism and thereby renal phosphate wasting^{2,26,111}. Treatment doses vary according to age and severity of phenotype, and no consensus exists on the optimal dose of oral phosphate⁹⁸. However, starting doses of 20–60 mg/kg body weight daily (0.7–2.0 mmol/kg daily) based on elemental phosphorus are recommended on the basis of the severity of the phenotype. Early treatment is associated with superior outcomes^{18,26,32,49,107,112–115}. Healing of rickets, as evidenced by the normalization of ALP levels and radiological

Table 1 | Initial evaluation of common and rare complications of XLH

Evaluation	Age of patient		
	<5 years	5–18 years	Adults
Clinical			
Growth chart	✓	✓	✓
Signs of rickets and/or leg deformity	✓	✓	✓
Measure IMD and ICD ^a	✓	✓	✓
Head circumference and skull shape	✓	✓	NA
Neurological examination (for consequences of craniosynostosis and spinal stenosis)	✓	✓	✓
Hearing assessment	NA	✓	✓
Dental and oral examination	✓ ^b	✓	✓
Musculoskeletal function (gait) ^{c,d}	NA	✓	NA
Biochemistry			
Blood: calcium, phosphate and creatinine	✓	✓	✓
Spot urine: calcium, phosphate and creatinine ^e	✓	✓	✓
TmP/GFR ^d (REFS ^{38,143})	✓	✓	✓
Estimated GFR ^{144,145}	✓	✓	✓
25(OH) vitamin D	✓	✓	✓
1,25(OH) ₂ vitamin D	✓	✓	✓
PTH	✓	✓	✓
ALP (children) and BAP (adults)	✓	✓	✓
Intact FGF23 (in case of negative family history)	✓	✓	✓
Imaging			
Wrist and/or knee and/or ankle radiographs (rickets)	✓	✓	NA
Standardized, well-positioned anterior–posterior standing limb alignment radiograph (using low-dose techniques if possible) ^g	✓	✓	✓
Dental orthopantomogram ^f	NA	✓	✓
Brain MRI ^h	✓	✓	✓
Renal ultrasonography (nephrocalcinosis)	✓	✓	✓

ALP, alkaline phosphatase; BAP, bone alkaline phosphatase; FGF23, fibroblast growth factor 23; GFR, glomerular filtration rate; ICD, intercondylar distance; IMD, intermalleolar distance; NA, not applicable; PTH, parathyroid hormone; TmP/GFR, maximum rate of renal tubular reabsorption of phosphate per glomerular filtration rate; XLH, X-linked hypophosphataemia. ^aPatient standing with weight on both feet and feet hip-width apart; alternatively, patient lying down. Reference values are given elsewhere³¹. ^bStarting at 3 years of age. ^cUpper normal range of calcium:creatinine ratio (mol/mol): 2.2 (<1 year), 1.4 (1–3 years), 1.1 (3–5 years), 0.8 (5–7 years) and 0.7 (>7 years). ^dNormal range in infants and children (6 months to 6 years): 1.2–2.6 mmol/l; adults: 0.6–1.7 mmol/l (REFS^{38,143}); a web calculator is found elsewhere¹⁴². ^eLow irradiation system (for example, EOS) and check for pseudofractures in adults. ^fOn the basis of clinical needs. ^gIn the presence of a skull morphology in favour of craniosynostosis or clinical signs of increased intracranial pressure (for example, persistent headache or vomiting).

CONSENSUS STATEMENT

Table 2 | Characteristics of inherited or acquired causes of phosphopenic rickets in comparison to calcipenic rickets

Disorder (abbreviation; OMIM#)	Gene (location)	Ca	P	ALP	U _{Ca}	U _P	TmP/GFR	FGF23	PTH	25 (OH)D ^a	1,25 (OH) ₂ D	Pathogenesis
Rickets and/or osteomalacia with high PTH levels (calcipenic rickets)												
Nutritional rickets (vitamin D and/or calcium deficiency)	NA	N, ↓	N, ↓	↑↑↑	↓	Varies	↓	N	↑↑↑	↓, N	Varies	Vitamin D deficiency
Vitamin-D-dependent rickets type 1A (VDDR1A; OMIM#264700)	CYP27B1 (12q14.1)	↓	N, ↓	↑↑↑	↓	Varies	↓	N, ↓	↑↑↑	N	↓	Impaired synthesis of 1,25(OH) ₂ D
Vitamin-D-dependent rickets type 1B (VDDR1B; OMIM#600081)	CYP27B1 (11p15.2)	↓	N, ↓	↑↑↑	↓	Varies	↓	N	↑↑↑	↓	Varies	Impaired synthesis of 25(OH)D
Vitamin-D-dependent rickets type 2A (VDDR2A; OMIM#277440)	VDR (12q13.11)	↓	N, ↓	↑↑↑	↓	Varies	↓	N, ↓	↑↑↑	N	↑↑	Impaired signalling of the VDR
Vitamin-D-dependent rickets type 2B (VDDR2B; OMIM#164020)	HNRNPC (14q11.2)	↓	N, ↓	↑↑↑	↓	Varies	↓	N	↑↑↑	N	↑↑	Impaired signalling of the VDR
Vitamin-D-dependent rickets type 3 (VDDR3; OMIM# pending)	CYP3A4 (7q21.1)	↓	↓	↑↑↑	↓	Varies	↓	?	↑↑↑	↓	↓	↑ Inactivation of 1,25(OH) ₂ D
Phosphopenic rickets and/or osteomalacia due to dietary phosphate deficiency or impaired bioavailability												
* Breastfed very-low-birthweight infants	NA	N, ↑	↓	↑, ↑↑	?	↓	N ^b	N, ↓	N	N	N, ↑	Phosphate deficiency
* Use of elemental or hypoallergenic formula diet or parental nutrition												
* Excessive use of phosphate binders												
* Gastrointestinal surgery or disorders												
Phosphopenic rickets and/or osteomalacia with renal tubular phosphate wasting due to elevated FGF23 levels and/or signalling												
X-linked hypophosphataemia (XLH; OMIM#307800)	PHEX (Xp22.1)	N	↓	↑, ↑↑	↓	↑	↓	↑, N	N, ↑ ^c	N	N ^d	↑ FGF23 expression in bone and impaired FGF23 cleavage
Autosomal dominant hypophosphataemic rickets (ADHR; OMIM#193100)	FGF23 (12p13.3)	N	↓	↑, ↑↑	↓	↑	↓	↑, N	N, ↑ ^c	N	N ^d	FGF23 protein resistant to degradation
Autosomal recessive hypophosphataemic rickets 1 (ARHR1; OMIM#241520)	DMP1 (4q22.1)	N	↓	↑, ↑↑	↓	↑	↓	↑, N	N, ↑ ^c	N	N ^d	↑ FGF23 expression in bone
Autosomal recessive hypophosphataemic rickets 2 (ARHR2; OMIM#613312)	ENPP1 (6q23.2)	N	↓	↑, ↑↑	↓	↑	↓	↑, N	N, ↑ ^c	N	N ^d	↑ FGF23 expression in bone
Raine syndrome associated (ARHR3; OMIM#259775)	FAM20C (7q22.3)	N	↓	↑, ↑↑	?	↑	↓	↑, N	N, ↑ ^c	N	N ^d	↑ FGF23 expression in bone
Fibrous dysplasia (FD; OMIM#174800)	GNAS (20q13.3)	N, ↓	↓	↑, ↑↑	↓	↑	↓	N, ↑	N, ↑ ^c	N	N ^d	↑ FGF23 expression in bone
Tumour-induced osteomalacia (TIO)	NA	N, ↓	↓	↑, ↑↑	↓	↑	↓	N, ↑	N, ↑ ^c	N	N ^d	↑ FGF23 expression in tumoural cells
Cutaneous skeletal hypophosphataemia syndrome (SFM; OMIM#163200)	RAS (1p13.2)	N, ↓	↓	↑, ↑↑	↓	↑	↓	N, ↑	N, ↑ ^c	N	N ^d	Unknown
Osteoglophonic dysplasia (OGD; OMIM#166250)	FGFR1 (8p11.23)	N	↓	↑, N	N	↑	↓	N	N, ↑ ^c	N	N ^d	↑ FGF23 expression in bone
Hypophosphataemic rickets and hyperparathyroidism (OMIM#612089)	KLOTHO (13q13.1)	N	↓	↑, ↑↑	↓	↑	↓	↑	↑↑	N	N ^e	Unknown; translocation of the KLOTHO promoter

reported in 30–70% of patients with XLH^{1,48,56,57,96–99,118}. Several reports suggest positive associations between daily oral phosphate doses and the risk of developing nephrocalcinosis, whereas the relationship with active vitamin D therapy and/or with the presence of hypercalciuria has been observed less frequently^{1,48,96,97,99,118,125}. Hydrochlorothiazide decreases calciuria in XLH⁹⁹, and potassium citrate might help prevent calcium precipitation, especially in patients with low urinary citrate levels; however, alkalinization of urine increases the risk of phosphate precipitation. Therefore, potassium citrate should be used with caution in XLH.

Secondary hyperparathyroidism, which might aggravate phosphaturia and promote bone resorption, results from the long-term stimulation of parathyroid cells by FGF23 and phosphate supplements and from the suppression of 1,25(OH)₂ vitamin D levels by FGF23, especially in patients not treated with active vitamin D^{96,99,100,104,126–128}. Conversely, suppressed PTH levels secondary to excessive vitamin D therapy and/or insufficient oral phosphate intake might decrease bone turnover and compromise rickets healing and growth. Thus, therapies should be adjusted to keep PTH levels within the normal range (10–65 pg/ml in children and adults). In patients with XLH, adjuvant therapy with a calcimimetic (for example, cinacalcet) decreases serum levels of PTH and FGF23 and increases TmP/GFR^{129,130,136}. Therefore, if PTH levels do not normalize after optimizing active vitamin D (dose increase) and phosphate treatment (dose reduction), cinacalcet might be considered together with close monitoring¹³¹. However, cinacalcet is not

licensed for this indication and has been associated with severe adverse effects — namely, hypocalcaemia and increased QT interval¹³¹. To date, no evidence suggests that burosumab can revert persistent hyperparathyroidism. Therefore, parathyroidectomy should be considered in patients with tertiary hypercalcaemic hyperparathyroidism.

Burosumab in children with XLH

In February 2018, the European Medicines Agency (EMA) granted a conditional marketing authorization in the European Union for burosumab for the treatment of XLH with radiographic evidence of bone disease in children ≥1 year of age and in adolescents with a growing skeleton²². In April 2018, the US Food and Drug Administration (FDA) granted approval of burosumab to treat adults and children ≥1 year with XLH²³. These decisions were based on the results of trials testing burosumab in children with severe XLH and in adults with skeletal pain associated with XLH and/or osteomalacia. Serum levels of phosphate, TmP/GFR, the severity of rachitic lesions in children (based on radiography images) and osteomalacia in adults (based on radiography images and bone histomorphometry) were chosen as primary end points. In children, the dose of burosumab was initially titrated against serum levels of phosphate, targeting empirical levels ranging from 1.1 to 1.6 mmol/l, whereas adult patients received a fixed weight-related dose¹³².

Currently only the data submitted to the regulatory agencies and published in peer review journals are available^{19,132,133}. Burosumab is an expensive drug, and data on cost-effectiveness and long-term outcome are pending^{134,135}. Thus, conclusive recommendations on the use of burosumab are premature. However, given the severity of the disease in some patients and the encouraging results that have prompted the EMA and FDA to grant authorization, preliminary recommendations are provided (BOX 4).

Two open-label uncontrolled trials testing burosumab in a total of 65 children aged 1–12 years with severe XLH demonstrated that in the short term (12–16 months), burosumab resulted in the following outcomes^{19,132,133}: a statistically significant increase in TmP/GFR and consequently raised serum phosphate levels into the lower end of the age-related normal range, with increased 1,25(OH)₂ vitamin D levels; a significant reduction in the severity of rickets (as measured by the Rickets Severity Score (RSS) and the Radiographic Global Impression of Change (RGI-C)); a significant improvement in physical ability (as measured by walking distance in the 6MWT); and a significant reduction in patient-reported pain and functional disability (as measured by the use of the Pediatric Orthopedic Society of North America Outcomes Data Collection Instrument).

The most common adverse reactions observed with burosumab were injection-site reactions, headache and pain in the extremities. Two weekly doses were superior to four weekly doses with respect to normalization of serum levels of phosphate and radiological improvement of rickets. Conventional treatment should

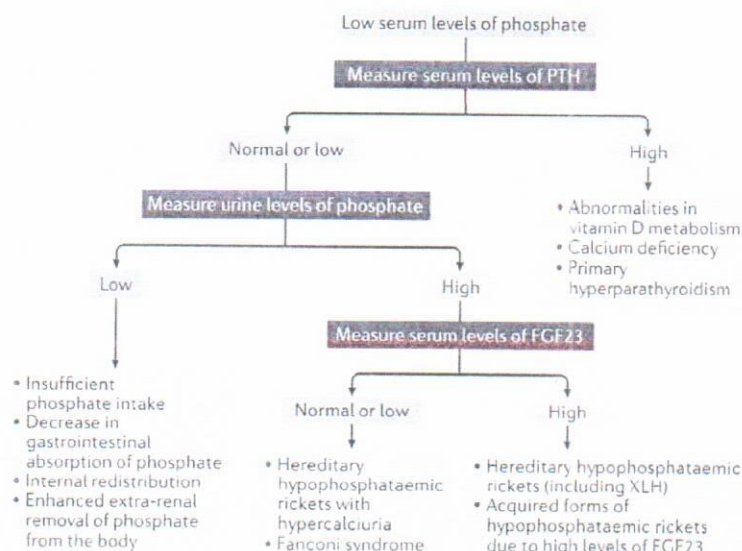


Fig. 3 | Algorithm for the evaluation of a child with rickets presenting with hypophosphataemia. The differential diagnoses are based on the mechanisms leading to hypophosphataemia — namely, high parathyroid hormone (PTH) activity, inadequate phosphate absorption from the gut or renal phosphate wasting. The latter may be due to either primary tubular defects or high levels of circulating fibroblast growth factor 23 (FGF23). Further details of individual entities can be found in TABLE 2. XLH, X-linked hypophosphataemia. Adapted with permission from REF²¹. Springer Nature Limited (this material is excluded from the CC-BY-4.0 license).

CONSENSUS STATEMENT

be stopped at least 1 week before the start of burosumab therapy for wash-out and to prove that fasting serum phosphate levels are below the normal reference for age.

The EMA and FDA authorizations approved a starting dose of 0.4 mg/kg body weight and 0.8 mg/kg body weight, respectively, given every 2 weeks^{12,13}. We suggest starting with a dose of 0.4 mg/kg body weight as this dose might be sufficient. The dose should be titrated in increments of 0.4 mg/kg body weight in order to raise

fasting serum phosphate levels within the lower end of the normal reference range for age, with a maximum dosage of 2.0 mg/kg body weight (maximum dose 90 mg). In paediatric trials, the average maintenance dose was 1 mg/kg body weight¹⁴.

Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies showed similar results in children and adults, with a drug half-life of ~19 days and peak serum concentrations of burosumab at 7–11 days after injection, which paralleled with the increase in serum levels of phosphate and

Box 2 | Recommendations for follow-up of patients with XLH

Frequency and setting of visits

- We suggest that patient care should be provided by multidisciplinary teams organized by an expert in metabolic bone diseases (grade D, weak recommendation)
- We suggest that children with X-linked hypophosphataemia (XLH) should be seen at least every 3 months during phases of rapid growth (infancy and puberty) or after initiation of therapy (grade C, weak recommendation)
- We suggest that patients demonstrating a positive response to treatment and/or in a stable condition should be seen at least every 6 months (grade C, weak recommendation)
- We suggest that adult patients should be seen every 6 months if receiving therapy or once a year if not treated with medications (grade C, weak recommendation)

Follow-up of children with XLH (grade C, moderate recommendation)

- We recommend measuring height, weight, head circumference (until the age of 5 years), intercondylar and intermalleolar distances and blood pressure
- We recommend calculating body mass index (BMI) and annual height velocity
- We recommend recording head shape and history of headaches, dental abscess or maxillofacial cellulitis, bone pain, fatigue and level of physical function
- We recommend that an orthopaedic assessment of the musculoskeletal system should be performed in the presence of lower limb deformity (varum or valgus or anteroposterior)
- We recommend searching for evidence of hearing loss, spine deformity and scoliosis, manifestations related to craniosynostosis, Chiari 1 malformation and/or intracranial hypertension and maxillary dysmorphism
- We recommend assessing bone age to evaluate the growth potential in children >5 years old with growth impairment

Follow-up of adults with XLH (grade C, moderate recommendation)

- We recommend measuring height, weight and blood pressure and calculating BMI
- We recommend recording history of headaches, oral manifestations (including periodontal disease, dental abscess or maxillofacial cellulitis), musculoskeletal pain, pseudofractures, fatigue and level of physical function
- We recommend searching for evidence of hearing loss, enthesopathies, osteoarthritis, spine deformity and scoliosis, muscular deficiency, range of movement, manifestations related to Chiari 1 malformation and/or intracranial hypertension

For all patients

- We recommend twice-yearly dentist visits after tooth eruption to prevent and treat dental infections and periodontitis (grade C, moderate recommendation)

- We recommend monitoring of blood levels of alkaline phosphatase (ALP: total serum ALP levels in children and bone-specific ALP in adults), calcium, phosphate, creatinine, parathyroid hormone (PTH) and 25(OH) vitamin D (grade B, moderate recommendation). We recommend measuring calcium and creatinine levels in urine to calculate the urinary calcium:creatinine ratio in patients on conventional or burosumab treatment (grade B, moderate recommendation)
- In patients on burosumab treatment, we recommend monitoring fasting serum phosphate levels (grade B, moderate recommendation) together with tubular maximum reabsorption of phosphate per glomerular filtration rate (TmP/GFR) (grade B, weak recommendation) every 2 weeks during the first month of treatment, and every 4 weeks for the following 2 months and thereafter as appropriate; we also recommend measuring fasting serum phosphate level 4 weeks after dose adjustment (grade B, moderate recommendation) and suggest measuring 1,25(OH)₂ vitamin D serum levels every 6 months analysed together with the urinary calcium excretion as safety parameters (grade B, weak recommendation)
- We recommend assessing disease severity through radiographs of the left wrist and/or knees in children who do not respond well to therapy or whose bone deformities worsen despite medical treatment, in children who may need orthopaedic surgery, in children who complain of unexplained bone pain or in adolescents with persistent lower limb deformities when they are transitioning to adult care. Radiographs should be standardized anterior–posterior standing long leg radiographs (utilizing low-dose radiation when feasible) to assess limb deformities, joint alignment and bone quality (grade B, moderate recommendation)
- In patients on conventional or burosumab treatment, we recommend kidney ultrasonography at least every 2 years in patients without nephrocalcinosis and at yearly intervals in patients with nephrocalcinosis and/or persistent hypercalciuria (grade C, moderate recommendation)
- We recommend cranial MRI (if possible including a black bone sequence to image the skull) in case of skull morphology that suggests craniosynostosis or clinical signs of intracranial hypertension (grade C, moderate recommendation)
- We suggest a dental orthopantomogram (radiograph of the upper and lower jaw and teeth) at 5 years of age and in adults with recent oral manifestations. Radiographs should be repeated on the basis of individual needs; retrocoronal and periapical radiographs and cone beam computed tomography can be used to detect and monitor endodontic, periodontal or peri-implant infections (grade D, weak recommendation)
- We do not recommend routine dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) or peripheral quantitative computed tomography (pQCT) in patients with XLH for assessment of bone health (grade C, moderate recommendation)
- We suggest providing the contact details of patient association groups to patients, informing patients of scientific discoveries (including new therapies), supporting school and professional input and providing social support (grade D, weak recommendation)
- We suggest considering the 6-minute walk test (6MWT) and evaluating quality of life if facilities are available in patients from aged 5 years onwards at yearly or 2 yearly intervals (grade D, weak recommendation)

CONSENSUS STATEMENT

TmP/GFR, thus supporting a direct pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship^{1,3}. We therefore suggest monitoring fasting serum phosphate levels during the titration period between injections, ideally 7–11 days after the last injection, to avoid inadvertently causing hyperphosphataemia. After achievement of a steady state, which can be assumed after 3 months of a stable dosage, we suggest monitoring serum levels of phosphate preferentially directly before injections

to detect hypophosphataemia. Burosumab should not be adjusted more frequently than every 4 weeks, and longer intervals of at least 2 months are suggested. Burosumab must not be given when phosphate levels are within the age-related normal reference range before initiation of treatment or in the presence of severe renal impairment (as these patients are at risk of developing hyperphosphataemia). Targeting fasting serum phosphate in the lower end of the normal reference range for

Table 3 | Summary of the recommendations for the follow-up of children and adults (both treated and untreated) with XLH

Examination	0–5 years	5 years to start of puberty (9–12 years)	Puberty ^a	Adults
Frequency of visits	Monthly to thrice monthly	3–6 months	3 months	6–12 months
Height, weight, IMD and ICD	✓	✓	✓	✓
Head circumference and skull shape	✓	NA	NA	NA
Presence of rickets, pain, stiffness and fatigue	✓	✓	✓	✓ ^b
Neurological examination (consequences of craniosynostosis and spinal stenosis)	✓	✓	✓	✓
Musculoskeletal function, 6MWT ^c	Not feasible	Once a year	Once a year	Once a year
Orthopaedic examination	Once a year in the presence of significant leg bowing			Once a year ^d
Dental examination	Twice yearly after tooth eruption	Twice yearly	Twice yearly	Twice yearly
Hearing test	Not feasible	From 8 years: hearing evaluation if symptoms of hearing difficulties		
Serum levels of ALP (children), BAP (adults), calcium, phosphate, PTH and creatinine; eGFR	✓	✓	✓	✓
25(OH) vitamin D levels	Once a year	Once a year	Once a year	Once a year
Urine test: calcium:creatinine ratio ^e	Every 3 to 6 months on conventional treatment and burosumab treatment			
Fasting serum phosphate levels and TmP/GFR	• On burosumab treatment: every 2 weeks during the first month, every 4 weeks during the following 2 months and thereafter as appropriate • Titration period: between injections, ideally 7–11 days after last injection to detect hyperphosphataemia • After achievement of a steady state (which can be assumed after 3 months of a stable dose): preferentially directly before injections (children) or during the last week before the next injection (adults) to detect underdosing • Also measured 4 weeks after dose adjustment			
1,25(OH) ₂ vitamin D levels	Every 3 to 6 months in patients on burosumab treatment (analysed together with U _{Ca})			
Blood pressure	Twice yearly	Twice yearly	Twice yearly	Twice yearly
Renal ultrasonography	Every 1–2 years on conventional or burosumab treatment			
Left wrist and/or lower limbs radiographs	• If leg bowing does not improve upon treatment (children) • If surgery is indicated • Focused on any area of localized persistent bone pain • In case of short stature (bone age assessment)		In adolescents with persistent lower limb deformities when they are transitioning to adult care	NA
Dental orthopantomogram	Not feasible	Based on clinical needs	Based on clinical needs	Based on clinical needs
Fundoscopy and brain MRI	If aberrant shape of skull, headaches or neurological symptoms	If recurrent headaches, declining school/cognitive performances or neurological symptoms		
Cardiac ultrasonography ^f	In presence of persistent elevated blood pressure (>95th percentile)			
QOL ^g	Not feasible	Every 2 years if available	Every 2 years if available	Every 2 years if available

6MWT, 6-minute walk test; ALP, alkaline phosphatase; BAP, bone alkaline phosphatase; eGFR, estimated glomerular filtration rate^{10,11,12}; ICD, intercondylar distance (reference values are given here¹³); IMD, intermalleolar distance; NA, not applicable; PTH, parathyroid hormone; QOL, quality of life; TmP/GFR, maximum rate of renal tubular reabsorption of phosphate per glomerular filtration rate. ^aThese examinations should also be performed at the time of transition to adult care. ^bAlso search for osteomalacia, pseudofractures, osteoarthritis and enthesopathy. ^cIf available. ^dIn symptomatic patients. ^eUpper normal range (mol/mol): 2.2 (<1 years), 1.4 (1–3 years), 1.1 (3–5 years), 0.8 (5–7 years) and 0.7 (>7 years). ^fAccording to international guidelines. ^gUsing age-appropriate and disease-appropriate QOL scales.

CONSENSUS STATEMENT

Box 3 | Recommendations for treatment in children

- We recommend treating children with overt X-linked hypophosphataemia (XLH) phenotype with a combination of oral phosphorus (phosphate salts) and active vitamin D (calcitriol or alfacalcidol) as soon as diagnosis is established (grade B, moderate recommendation)
- We recommend an initial dose of 20–60 mg/kg body weight daily (0.7–2.0 mmol/kg daily) of elemental phosphorus in infants and preschool children, which should be adjusted according to the improvement of rickets, growth, alkaline phosphatase (ALP) and parathyroid hormone (PTH) levels (grade C, moderate recommendation)
- We recommend phosphate supplements should be taken as frequently as possible, for example, 4–6 times daily in young patients with high ALP levels. The frequency can be lowered to 3–4 times daily when ALP has normalized (grade B, moderate recommendation)
- We recommend a progressive increase in the dose of phosphate supplements in cases of insufficient clinical response but avoidance of doses >80 mg/kg daily (based on elemental phosphorus) to prevent gastrointestinal discomfort and hyperparathyroidism. If these adverse effects are present, treatment should be adjusted by decreasing the dose and/or increasing the frequency (grade C, moderate recommendation)
- We recommend the use of low doses in patients with mild phenotypes, for instance, infants diagnosed by family screening (grade C, moderate recommendation)
- We recommend an initial dose of calcitriol of 20–30 ng/kg body weight daily or alfacalcidol of 30–50 ng/kg body weight daily. Alternatively, treatment can be started empirically at 0.5 µg daily of calcitriol or 1 µg of alfacalcidol in patients >12 months old and adjusted on the basis of clinical and biochemical responses (grade C, moderate recommendation)
- To prevent nephrocalcinosis, we recommend keeping calciuria levels within the normal range and avoiding large doses of phosphate supplements; we suggest measures that decrease urinary calcium concentration, excretion and/or crystallization if necessary, including regular water intake, administration of potassium citrate and limited sodium intake (grade C, moderate recommendation)
- With respect to secondary hyperparathyroidism, we recommend the following:
 - Patients on conventional treatment with elevated PTH levels should be managed by increasing the dose of active vitamin D and/or decreasing the dose of oral phosphate supplements (grade C, moderate recommendation)
 - Treatment with calcimimetics might be considered in patients with persistent secondary hyperparathyroidism despite the above-mentioned measures (grade D, weak recommendation). Cinacalcet should be used with caution in XLH, as it has been associated with severe adverse effects, namely, hypocalcaemia and increased QT interval (grade X, strong recommendation)
 - Parathyroidectomy should be considered in case of tertiary hyperparathyroidism (persistent hypercalcaemic hyperparathyroidism) despite optimized active vitamin D and cinacalcet therapy (grade C, moderate recommendation)
- We suggest supplementing patients with native vitamin D (cholecalciferol or ergocalciferol) in case of vitamin D deficiency (grade C, weak recommendation)
- We do not recommend routine calcium supplementation in children with XLH, but a dietary evaluation of daily calcium intake should be performed (grade D, weak recommendation)
- We recommend that treatment plans should be discussed in a multidisciplinary team setting before surgery; we also suggest that active vitamin D supplementation should be decreased or stopped if patients are immobilized for a long period; therapy should be restarted as soon as the patient resumes walking (grade D, weak recommendation)

age is probably the safest approach to limit the risk of ectopic mineralization.

Growth hormone

Final heights are reduced in up to 60% of patients with XLH despite conventional treatment^{1,48–50,52,56,75,76,128–130}. Administration of recombinant human growth hormone (rhGH) resulted in a sustained increase in age-standardized height during treatment periods of up to 3 years, and prepubertal children responded better to rhGH than pubertal patients¹⁴⁰. Administration of rhGH was associated with a transient increase in serum levels of phosphate and PTH. A 3-year randomized controlled trial in severely short children with XLH showed substantial growth response in comparison to controls individuals, without aggravation of body disproportion¹⁴¹. However, long-term follow-up of the same study failed to show significant benefits on the adult height, whereas in another study mean final height was significantly higher than in patients who did not receive rhGH^{142–144} (BOX 5).

Conventional treatment in adults

Treatment is recommended in symptomatic adult patients with XLH — that is, those with musculoskeletal pain, pseudofractures, dental issues, planned orthopaedic or dental surgery or biochemical evidence of osteomalacia with an increase in serum levels of bone-specific ALP (BOX 6). Conventional treatment with active vitamin D and phosphate improves pain, osteomalacia and oral health (with respect to periodontitis and the frequency of dental abscesses) but does not prevent or improve hearing loss or enthesopathies.

In addition to oral health¹⁴⁵, little evidence suggests that starting or continuing treatment in asymptomatic adults improves outcomes^{134,137,36,122,144–146}. Taking daily active vitamin D and at least twice-daily oral phosphate supplements is burdensome for many adults and has potential adverse effects^{146–148,203,94,175,134,122,144}.

Calcitriol or alfacalcidol doses that are usually prescribed in adults range from 0.50 to 0.75 µg daily for calcitriol and 0.75–1.5 µg daily for alfacalcidol. Phosphate

supplements, available as oral solutions, capsules or tablets, containing sodium-based or potassium-based salts, should be given at 750–1,600 mg daily (based on elemental phosphorus) in 2–4 divided doses^{26,28,31,34,35}. To avoid gastrointestinal adverse effects, the dose of phosphorus should be increased gradually. Theoretically, potassium-based phosphate salts could decrease the risk of hypercalciuria compared with sodium-based preparations. Taking active vitamin D, which increases calcium absorption, in the evening might reduce intestinal calcium absorption^{31,36,37,20,42,83,36,87,90,98,114,122,124,134,147}. Vitamin D deficiency should be corrected as in the general population. Thiazide diuretics have been suggested to increase renal calcium reabsorption and to enhance bone mineralization; however, the long-term effects of this treatment are not known, as discussed in the treatment for children section^{98,148}. Normal calcium intake (minimum 1g per day) and a low-sodium diet are recommended to reduce calciuria and support weight control.

Pregnancy is a critical moment for bone health. Therefore, during pregnancy, 25(OH) vitamin D levels should be monitored and adjusted. Phosphate supplementation might require higher dosages, up to 2,000 mg daily. Most patients already on therapy will simply continue their treatment. We also suggest considering conventional therapy for women with XLH who are not on therapy at the time of conception. All treated pregnant women should undergo close biochemical monitoring. Women are encouraged to breastfeed if they want to, regardless of treatment. Conventional therapy is suggested in lactating women to prevent bone loss¹⁴⁹.

Box 4 | Recommendations for burosumab in children with XLH

- If available, we recommend considering burosumab treatment in children with X-linked hypophosphataemia (XLH) ≥ 1 year and in adolescents with growing skeletons in the following situations: radiographic evidence of overt bone disease and disease that is refractory to conventional therapy; or complications related to conventional therapy; or patient's inability to adhere to conventional therapy, presuming that adequate monitoring is feasible (grade B, moderate recommendation)
- In children, we recommend a starting dose of burosumab of 0.4 mg/kg body weight, given subcutaneously every 2 weeks (grade B, moderate recommendation)
- We recommend titrating burosumab in 0.4 mg/kg increments to raise fasting serum phosphate levels within the lower end of the normal reference range for age to a maximum dosage of 2.0 mg/kg body weight (maximum dose 90 mg) (grade B, moderate recommendation)
- Burosumab should not be adjusted more frequently than every 4 weeks (grade B, moderate recommendation)
- We suggest monitoring of fasting serum phosphate levels during the titration period between injections, ideally 7–11 days after last injection, to detect hyperphosphataemia; after achievement of a steady state, which can be assumed after 3 months of a stable dosage, fasting serum phosphate levels should be assessed preferentially directly before injections to detect underdosing (grade B, weak recommendation)
- The dose should be discontinued if fasting serum phosphate level is above the upper range of normal. Burosumab can be restarted at approximately half of the previous dose when serum phosphate concentration is below the normal range (grade B, moderate recommendation)
- We recommend that burosumab must not be given in conjunction with conventional treatment, when fasting phosphate levels are within the age-related normal reference range before initiation of treatment or in the presence of severe renal impairment (grade X, moderate recommendation)

Box 5 | Recommendations for growth hormone

- We do not recommend routine treatment with recombinant human growth hormone (rhGH) for patients with X-linked hypophosphataemia (XLH) (grade C, weak recommendation)
- Children with short stature might be considered for rhGH therapy, provided that levels of alkaline phosphatase and parathyroid hormone are well controlled (grade C, weak recommendation)

Orthopaedic procedures are usually indicated to correct deformity (both angular and torsional) and for the treatment of pathological fractures. In adults, these conditions are unlikely to improve with medical management alone, which should nonetheless always accompany surgical management^{6,144,150–152}. In patients undergoing orthopaedic surgery, therapy might need to be discontinued if long-term bed rest and/or non-weight-bearing mobilization is anticipated to avoid hypercalciuria and/or hypercalcaemia due to increased bone resorption^{80,99}.

Burosumab in adult patients

One open-label, uncontrolled trial and one randomized, double blind, placebo-controlled study (including a total of 148 patients) have investigated burosumab in adults with skeletal pain associated with XLH and/or osteomalacia^{25,132,153}. Short-term treatment (6–12 months) with burosumab was associated with the following outcomes^{25,132,135}: significantly increased TmP/GFR and consequently raised serum levels of phosphate into the lower normal range and increased 1,25(OH)₂ vitamin D levels; healed osteomalacia and accelerated healing of active fractures and pseudofractures; and significantly reduced stiffness (as measured by the Western Ontario and the McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) stiffness subscale). By contrast, reductions in WOMAC physical function subscale and the Brief Pain Inventory score did not achieve statistical significance when compared with placebo.

Notably, all studies to date in adults with XLH took place in moderately to severely affected patients, making extrapolation to real-world patients difficult as many real-world patients might have mild disease. The reported adverse events were similar to those observed in the paediatric trials (that is, injection-site reactions, headache and pain in the extremities). In the USA, the FDA approved a dose of burosumab of 1 mg/kg body weight, with a maximum dose of 90 mg, given subcutaneously every 4 weeks¹³². General monitoring during burosumab treatment is given in TABLE 3. Owing to the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of burosumab, we suggest initially monitoring fasting serum phosphate levels between injections, ideally 7–11 days after the last injection, to avoid inadvertently causing hyperphosphataemia (BOX 7). After achievement of a steady state, which can be assumed after 3 months, we suggest measuring serum levels of phosphate, preferentially during the last week before the next injection, to detect underdosing¹³⁵. Otherwise, the contraindications and modifications in patient monitoring are the same as in children.

CONSENSUS STATEMENT

Box 6 | Recommendations for conventional treatment in adults

- We recommend treatment in symptomatic adults with X-linked hypophosphataemia (XLH) by active vitamin D together with oral phosphorus (phosphate salts) to reduce osteomalacia and its consequences and to improve oral health (grade B, moderate recommendation)
- We suggest treating pregnant and lactating women with active vitamin D in combination with phosphate supplements if needed (grade D, weak recommendation)
- We do not recommend routine treatment of asymptomatic adults with XLH (grade C, moderate recommendation)
- We recommend using substantially lower doses of active vitamin D and oral phosphate than are used in children (grade C, moderate recommendation). We recommend a dose range of 750–1,600 mg daily (based on elemental phosphorus) for phosphate and of 0.50–0.75 and 0.75–1.5 µg daily for calcitriol and alfacalcidol, respectively (grade C, weak recommendation)
- We recommend reducing doses of active vitamin D in patients in whom long-term immobilization is anticipated, to prevent hypercalciuria and hypercalcaemia (grade D, weak recommendation)
- We recommend stopping phosphate supplements in patients with markedly increased parathyroid hormone levels (grade C, moderate recommendation)
- We suggest that active vitamin D might be given without phosphate supplements to adult patients with secondary hyperparathyroidism if careful follow-up is provided (grade D, weak recommendation)
- We suggest supplementing patients with native vitamin D (cholecalciferol or ergocalciferol) in case of vitamin D deficiency; we also suggest ensuring normal calcium intake (grade C, weak recommendation)

Osteotomies

Surgical procedures in which the bone is cut, the two ends realigned to improve shape and/or length and stabilized with internal or external fixation.

Musculoskeletal symptoms

Muscle strength is considerably lower in patients with XLH than in healthy control individuals, without changes in muscle cross-sectional area^{102,113,114}. Enthesopathies are prevalent in adult XLH and are usually detectable by the third decade of life; conventional therapy does not seem to prevent or treat these complications^{21,155,156}. Musculoskeletal symptoms represent a high burden in adults with XLH, including stiffness due to joint involvement and/or the presence of enthesopathies, muscle weakness, fatigue and physical deconditioning and pain. These symptoms result in mobility impairment, reduced physical activity and reduced quality of life, which is a strong rationale for

prescribing non-pharmacological treatments and self-management¹⁷. The goals of physical therapy are to provide pain relief, to improve physical function and fitness and to reduce XLH-related disability (BOX 8). To date, no disease-specific recommendations exist for physical therapy in patients with XLH, and programmes are based on recommendations of physical therapies for individuals with knee or hip osteoarthritis.

Orthopaedic management of XLH in children

Osteotomies performed early in childhood to treat deformity have historically been associated with a high recurrence rate and complications^{11,117–119}. Currently, with improvements in medical care, limb deformity improves in most patients, persists in others and progresses to a severe deformity in a minority^{51,102,160}. Surgical approaches now include the less invasive techniques of guided growth surgery performed early in childhood, which contrast with the active delay of corrective surgery using complex osteotomies until the patient is skeletally mature¹⁶⁰. In guided growth surgery, a small metal plate is placed on the medial or lateral surface of the bone (for valgus or varus deformities) at the level of the physis (growth plate). A screw is placed into the bone at either side of the growth plate, and the device then acts as a tether to growth near the plate but not at the opposite side of the bone. Thus, with time, the differential growth allows the alignment to improve, and when the bone is straight, the plate is removed and normal growth continues.

This change in both medical and surgical treatment philosophies makes it difficult to make firm recommendations at this stage^{10,119} (BOX 9).

Casts, insoles and physiotherapy. Evidence does not support the use of insoles or casts to improve lower limb deformity associated with XLH. Insoles cannot improve the position of a flat foot if this is distal to a valgus knee. Physiotherapy (in terms of a general strengthening and/or a gait education programme) might be helpful, especially after surgery.

Box 7 | Recommendations for burosumab treatment in adults

- If available, we recommend considering burosumab treatment in adults with X-linked hypophosphataemia (XLH) with the following features: persistent bone and/or joint pain due to XLH and/or osteomalacia that limits daily activities; pseudofractures or osteomalacia-related fractures; and insufficient response or refractory to conventional therapy (grade B, moderate recommendation)
- We also recommend considering burosumab treatment if patients experience complications related to conventional therapy (grade D, weak recommendation)
- We recommend a starting dose of burosumab of 1.0 mg/kg body weight (maximum dose of 90 mg) given subcutaneously every 4 weeks (grade B, moderate recommendation)
- We suggest initial monitoring of fasting serum phosphate levels between injections, ideally 7–11 days after the last injection to detect hyperphosphataemia; after achievement of a steady state, which can be assumed after 3 months of a stable dosage, serum levels of phosphate should be assessed during the last week before the next injection to detect underdosing (grade B, weak recommendation)
- The dose should be discontinued if fasting serum phosphate level is above the upper limit of normal. Burosumab can be restarted at approximately half of the previous dose when serum phosphate concentration is below the normal range (grade C, moderate recommendation)
- Burosumab must not be given together with conventional treatment, in patients with phosphate levels within the age-related normal reference range before initiation of treatment or in the presence of severe renal impairment (grade X, moderate recommendation)