ISSN 1669-9106 MEDICINA (Buenos Aires) 2026: 86: 1325-1329



# HIPOFOSFATEMIA LIGADA AL CROMOSOMA X ATENUADA: DIAGNÓSTICO TARDÍO EN UNA PACIENTE ADULTA

MÓNICA L. DRNOVSEK[1], ESTEFANÍA M. LINARI[1], MARÍA GEORGINA POGGIO[2]

[1]División de Endocrinología y Metabolismo, Hospital General de Agudos Dr. José María Ramos Mejía, [2]Ultragenyx Argentina, Buenos Aires, Argentina

**Dirección postal:** Mónica Drnovsek, Hospital General de Agudos Dr. J. M. Ramos Mejía, Gral. Urquiza 609, 1221 Buenos Aires, Argentina
**E-mail:** monica.drnovsek@gmail.com
**Recibido:** 11-X-2025
**Aceptado:** 24-VI-2026

## Resumen

Aunque los pacientes con hipofosfatemia ligada al cromosoma X (XLH) suelen presentar un fenotipo caracterizado por raquitismo en niños u osteomalacia en adultos, baja talla, deformidades en las extremidades inferiores y anomalías dentales, esta afección puede manifestarse con un amplio espectro fenotípico. En los casos atenuados, es frecuente la demora en el diagnóstico, que impide el inicio precoz del tratamiento. Se presenta el caso de una mujer de 50 años que concurrió a la consulta derivada por el médico pediatra de su hijo, a quien se le había realizado el diagnóstico de XLH mediante estudio molecular. Se observaron manifestaciones atenuadas sugestivas de XLH (leve curvatura en valgo de los miembros inferiores, coxa vara bilateral, hiperlaxitud ligamentaria y leve hipofosfatemia). Mediante secuenciación de nueva generación, se identificó la variante c.2044_2048delinsATAACTCAG en heterocigosis en el gen *PHEX*. Tras el diagnóstico, se inició tratamiento con sales de fósforo, calcitriol y colecalciferol. Esta variante no ha sido descrita previamente y está ausente en cerca de 1.2 millones de muestras de bancos poblacionales. La combinación del mecanismo molecular con interrupción precoz de la traducción proteica por encontrarse en una región codificante y la presencia de síntomas clínicos permite clasificar esta variante como patogénica. Nuestro caso ilustra la variabilidad en el fenotipo del XLH y la importancia de las pruebas genéticas en el diagnóstico de pacientes con manifestaciones atenuadas.

**Palabras clave:** Hipofosfatemia ligada al cromosoma X; fenotipo atenuado; PHEX; compensación de dosis

## Abstract

***Attenuated X-Linked Hypophosphatemia: late diagnosis in an adult patient***

Although patients with X-linked hypophosphatemia (XLH) usually present a phenotype characterized by rickets in children or osteomalacia in adults, short stature, lower limb deformities, and dental abnormalities, this condition can manifest with a wide phenotypic spectrum. In attenuated cases, diagnosis is often delayed, preventing early treatment. We present the case of a 50-year-old woman who was referred to our clinic by her son's pediatrician, who had been diagnosed with XLH through molecular testing. Manifestations suggesting attenuated XLH (mild valgus curvature of the lower limbs, bilateral coxa vara, ligamentous hyperlaxity, and mild hypophosphatemia) were observed. Next-generation sequencing identified the heterozygous variant c.2044_2048delinsATAACTCAG in the *PHEX* gene. After diagnosis, treatment with phosphorus salts, calcitriol,

and cholecalciferol was initiated. This variant has not been previously described and is absent in nearly 1.2 million samples from population banks. The combination of the molecular mechanism with early interruption of protein translation in a coding region, the characteristics of the region where it is located, and the presence of clinical symptoms allow this variant to be classified as pathogenic. Our case illustrates the variability in the XLH phenotype and the importance of genetic testing is crucial in the diagnosis of patients with attenuated manifestations of XLH.

**Keywords:** X-linked hypophosphatemia; attenuated phenotype; PHEX; dose compensation

La hipofosfatemia ligada al cromosoma X (XLH) (OMIM 307800; ORPHA 89936) es causada por variantes con pérdida de función en el gen PHEX (homólogo de la endopeptidasa reguladora de fosfato), localizado en Xp22.1. La XLH se hereda con un patrón ligado al cromosoma X y se caracteriza por un aumento en los niveles séricos del factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23), que disminuye la reabsorción tubular renal de fosfato y la síntesis de 1,25-dihidroxivitamina D (1,25[OH]2D), y ocasiona hipofosfatemia crónica. Los pacientes con XLH suelen presentar un fenotipo caracterizado por raquitismo en niños, osteomalacia en adultos, baja talla, deformidades en las extremidades inferiores y anomalías dentales. Sin embargo, la XLH puede manifestarse con un amplio espectro fenotípico, que va desde la hipofosfatemia leve aislada hasta el arqueamiento grave de las extremidades inferiores[1–4]. En los casos oligosintomáticos o atenuados, es frecuente la demora en el diagnóstico, lo que impide el inicio precoz del tratamiento y la realización del estudio genealógico para detectar la enfermedad en otros integrantes de la familia. El objetivo de este trabajo fue describir la forma de presentación atenuada y el diagnóstico tardío de XLH en una paciente adulta.

## Caso clínico

Se presenta el caso de una mujer de 50 años que concurrió a la consulta endocrinológica derivada por el médico pediatra de su hijo, a quien se le había realizado el diagnóstico reciente de XLH, caracterizado por baja talla, arqueamiento de miembros inferiores, raquitismo en contexto de hipofosfatemia, hiperfosfaturia y fosfatasa alcalina elevada. El diagnóstico se confirmó mediante estudio molecular realizado por secuenciación de Sanger del exón 20 del gen *PHEX*, con identificación de la variante c.2044_2048delinsATAACTCAG en hemicigosis. Una hija de la paciente no presentaba fenotipo compatible con XLH. La paciente negaba tener antecedentes vinculados a la enfermedad en progenitores o hermanos.

En cuanto a sus antecedentes personales, la paciente manifestó extrasistolia supraventricular en el contexto de prolapso valvular mitral, e hipotiroidismo en tratamiento con hormona tiroidea desde los 14 hasta los 34 años. Informó además la pérdida de algunas piezas dentarias a los 47 y 48 años. Se encontraba eumenorreica desde su menarca a los 14 años. Al momento de la consulta, no recibía ninguna medicación.

En el examen físico impresionaba clínicamente eutiroidea, hemodinámicamente estable y sin alteraciones neurológicas. Su talla era de 1.59 m (para talla materna y paterna de 1.57 y 1.78, respectivamente), con un peso de 56 kg. Se observó una leve curvatura en valgo de los miembros inferiores, con hiperlaxitud ligamentaria. Los resultados de laboratorio se describen en la Tabla 1.

La radiología convencional confirmó una ligera curvatura en valgo de ambas tibias y la presencia de coxa vara bilateral (Fig. 1). Las imágenes de la columna vertebral y de ambas manos y pies eran normales. La ecografía mostró espolones calcáneos bilaterales, con aumento asociado del espesor de la fascia plantar izquierda. Tanto la ecografía renal como la audiometría fueron normales.

Mediante un análisis molecular por secuenciación de nueva generación (NGS, por su sigla en inglés) de los genes *ALPL, CLCN5, CTNS, CYP27B1, CYP2R1, DMP1, ENPP1, FAH, FAM20C, FGF23, FGFR1, GNAS, KL, OCRL, PHEX, SLC34A1, SLC34A3* y *VDR* se identificó la variante c.2044_2048delinsATAACTCAGen heterocigosis en el gen *PHEX*. En esta variante, se observa la sustitución del aminoácido glutamina por isoleucina en la posición 682 y la inserción de un número de nucleótidos no múltiplo de tres, que genera un codón de parada prematuro ubicado 38 posiciones "río abajo" (p.Gln682Ilefs*36). Se realizó el examen de panel para XLH a la madre y la hermana de la paciente mediante NGS y no se identificaron variantes patogénicas.

Tras la confirmación diagnóstica, se inició tratamiento con sales de fósforo, calcitriol y colecalciferol. Debido a la intolerancia observada a las sales de fósforo, se efectuó un incremento paulatino de la dosis. A los dos años de efectuado el diagnóstico, la paciente se encuentra en tratamiento con sales de fósforo (en dosis equivalentes a 750 mg/día de fósforo elemental), calcitriol (0.25 µg/día) y colecalciferol (100 000 unidades internacionales cada dos meses). Este esquema terapéutico permite mantener una fosfatemia entre 2.5 y 2.7 mg/dL.

**Tabla 1** | Resultados de pruebas de laboratorio inicial

| Parámetro | Valor | Valores de referencia |
|---|---|---|
| Fosfatemia | 2.3 mg/dL | 2.5–4.5 mg/dL |
| Fosfaturia | 956 mg/24 h | 400–1300 mg/24 h |
| Reabsorción tubular de fósforo | 80.5% | >85% |
| Calcemia total | 9.6 mg/dL | 8.6–10.2 mg/dL |
| Calciuria | 123 mg/24 h | 100–300mg/24 h |
| Magnesemia | 1.9 mg/dL | 1.6–2.6 mg/dL |
| Fosfatasa alcalina | 51 U/L | 35–104 U/L |
| Fosfatasa alcalina ósea | 9.1 µg/L | 5.2–24.4 µg/L |
| Parathormona | 68 pg/mL | 15–65 pg/mL |
| 1.25-$(OH)_2$-vitamina D | 41.1 pg/mL | 20–79 pg/mL |
| 25-(OH)-vitamina D | 38 ng/mL | >30 ng/mL |
| TFGE | > 90 ml/min/1.73 $m^2$ | > 90 ml/min/1.73 $m^2$ |
| Tirotrofina | 1.6 mUI/mL | 0.5–5 mUI/mL |
| T4 libre | 1.05 ng/dL | 0.8–1.9 ng/dL |
| Anticuerpos antitiroperoxidasa | Negativos | Negativos |
| FGF23 (*) | < 79.34 pg/mL | ≤134.04 pg/mL |

*TFGE: tasa de filtrado glomerular estimada (fórmula CKD-EPI)*
(*) Determinado por enzimoinmunoensayo de molécula intacta y sus fragmentos, con un límite de detección de 79.34 pg/Ml

La paciente brindó su consentimiento informado por escrito para la publicación del caso.

## Discusión

La gran variabilidad fenotípica observada en los pacientes con XLH ha sido atribuida a diversos factores, como heterogeneidad alélica, mosaicismo, inactivación del cromosoma X, *splicing*, penetrancia incompleta, herencia oligogénica, regulación epigenética, genes modificadores y algunos factores ambientales[5]. En este sentido, si bien el raquitismo XLH se ha considerado durante décadas como una afección de herencia dominante ligada al cromosoma X, se reconoce actualmente la existencia del fenómeno de compensación de dosis en las mujeres. La región del cromosoma X que experimenta heterocromatinización abarca el *locus* donde se encuentra el gen *PHEX*, por lo que no es correcto hablar de dominancia o recesividad en esta patología.

Asimismo, los avances del diagnóstico molecular han facilitado la detección de un mayor número de casos atenuados o sin signos ni síntomas, como consecuencia del mosaicismo funcional en las mujeres o el mosaicismo estructural en ambos sexos[6].

La presentación atenuada en nuestra paciente podría deberse a que la inactivación al azar del cromosoma X durante el desarrollo embrionario llevó a que la variante patogénica del gen *PHEX* se encuentre inactiva en una proporción mayor respecto del cromosoma X con la variante normal (*wild type*). Este mecanismo podría favorecer la expresión predominante del transcripto de gen *PHEX* normal. Se han descrito fenotipos leves de XLH en pacientes portadores de variantes ubicadas en regiones no codificantes del gen *PHEX*, como la variante reguladora c.*231A>G en la región 3'-UTR, así como en un paciente portador de una variante en mosaico[7]. Técnicas como la amplificación de sondas dependiente de ligando múltiple permiten complementar la investigación genética para la detección, entre otros, de la deleción de exones[8].

La variante identificada en nuestra paciente no ha sido descrita previamente y está ausente en cerca de 1.2 millones de muestras de bancos poblacionales. La combinación del me-

**Figura 1** | Radiología de miembros inferiores donde se observa una ligera curvatura en valgo de ambas tibias con coxa vara bilateral



canismo molecular con la interrupción precoz de la traducción proteica, las características de la región en donde se encuentra y la presencia de síntomas clínicos permiten clasificar esta variante como patogénica.

Este caso ilustra la variabilidad en el fenotipo del XLH, con una familia en la cual el caso índice fue un niño y el diagnóstico materno ocurrió en la edad adulta por medio de un estudio de segregación. Las pruebas genéticas son decisivas en el diagnóstico de casos con manifestaciones atenuadas de la enfermedad, en especial cuando se conoce la variante del caso índice. A esto se suma la importancia de contar con el diagnóstico genético al momento de la planificación familiar.

**Agradecimientos:** La redacción del manuscrito fue financiada por Ultragenyx Argentina. El financiador no participó en la adquisición, procesamiento y redacción del manuscrito.

**Conflicto de intereses:** María Georgina Poggio es empleada de Ultragenyx Argentina. Mónica Drnovsek y Estefanía Linari no declaran conflicto de intereses.

## Bibliografía


1. Dahir K, Roberts MS, Krolczyk S, Simmons JH. X-Linked Hypophosphatemia: A New Era in Management. *J Endocr Soc* 2020;4:bvaa151.
2. Haffner D, Emma F, Eastwood DM, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol* 2019;15:435-55.
3. Romagnoli C, Iantomasi T, Brandi ML. Impact of X-Linked Hypophosphatemia on Muscle Symptoms. *Genes* 2022;13:2415.
4. Giacoia E, Schiró LM, Martínez T, Balonga MC, Plantalech L. Characterization of adult patients with X-linked hypophosphatemia at a specialized center in Buenos Aires, Argentina. *Arch Endocrinol Metab* 2024;68:e240023.
5. Magrinelli F, Balint B, Bhatia KP. Challenges in Clinicogenetic Correlations: One Gene – Many Phenotypes. *Movement Disord Clin Pract* 2021;8:299-310.
6. Fraga G, Herreros MA, et al. A Mild Presentation of X-Linked Hypophosphatemia Caused by a Non-Canonical Splice Site Variant in the PHEX Gene. *Genes* 2024;15:679.
7. Smith PS, Gottesman GS, Zhang F, et al. X-Linked Hypophosphatemia: Uniquely Mild Disease Associated With PHEX 3′-UTR Mutation c.*231A>G (A Retrospective Case–Control Study). *J Bone Miner Res* 2020;35:920-31.
8. Ohata Y, Ishihara Y. Pathogenic Variants of the PHEX Gene. *Endocrines* 2022;3:498-511.