ISSN 1669-9106 MEDICINA (Buenos Aires) 2026: 86: 1335-1339

HIPOFOSFATEMIA LIGADA AL CROMOSOMA X CAUSADA POR UNA NUEVA VARIANTE EN EL GEN *PHEX*

ESTEFANIA M. LINARI[1], MÓNICA L. DRNOVSEK[1], MARÍA G. POGGIO[2]

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

Dirección postal: Estefania M. Linari, Hospital General de Agudos Dr. J. M. Ramos Mejía, Gral. Urquiza 609, 1221 Buenos Aires, Argentina
E-mail: estefaniamlinari@gmail.com
Recibido: 10-X-2025
Aceptado: 24-IV-2026

Resumen

La hipofosfatemia ligada al cromosoma X (XLH) (OMIM #307800) es una enfermedad musculoesquelética genética poco frecuente, crónica y progresiva, causada por variantes de pérdida de función en el gen *PHEX* que se encuentra en el locus Xp22.11. Las manifestaciones clínicas de la XLH incluyen baja talla, alteraciones dentales y deformidades en los miembros inferiores, aunque el fenotipo es variable. El diagnóstico es clínico, bioquímico y radiológico, pero además se recomienda el estudio genético. En la presente casuística, se describe a una paciente de 29 años sin antecedentes familiares vinculados a su enfermedad, que presentaba baja talla, alteraciones dentales, deformidades en miembros inferiores, niveles plasmáticos altos de factor de crecimiento de fibroblastos-23 (171 pg/mL), hipofosfatemia (1.9 mg/dL) y reabsorción tubular renal de fósforo (78%) disminuida. En el examen radiológico, se observó genu valgo bilateral y arqueamiento de miembros inferiores. El estudio molecular demostró la variante patogénica ChrX:22.047.048 A>G (c.188-2A>G) en heterocigosis localizada en el gen *PHEX* y no descripta previamente en la bibliografía. La identificación de nuevas variantes podría ayudar a mejorar el diagnóstico y evolución de los pacientes así como para establecer una correlación fenotipo-genotipo en esta enfermedad.

Palabras clave: hipofosfatemia familiar, mutación, enfermedades genéticas ligadas al cromosoma X

Abstract

X-linked hypophosphatemia caused by a novel variant in the PHEX gene

X-linked hypophosphatemia (XLH) (OMIM #307800) is a rare, chronic, and progressive genetic musculoskeletal disorder caused by loss-of-function variants in the *PHEX* gene located at locus Xp22.11. Clinical manifestations of XLH include short stature, dental abnormalities, and lower limb deformities, although the phenotype is variable. Diagnosis is clinical, biochemical, and radiological, but genetic testing is also recommended. This case report describes a 29-year-old female patient with no family history related to her disease, presenting with short stature, dental abnormalities, lower limb deformities, elevated levels of serum fibroblast growth factor-23 (171 pg/mL), hypophosphatemia (1.9 mg/dL), and decreased renal tubular phosphorus reabsorption (78%). The radiological examination showed bilateral genu valgum and bowing of lower limbs. The molecular testing revealed the pathogenic variant ChrX:22.047.048 A>G (c.188-2A>G) in heterozygosis, localized in the *PHEX* gene and not previously described in the literature. The identification of new *PHEX* variants could help to improve patient diagnosis and outcomes as well as to establish a phenotype-genotype correlation in XLH.

Key words: hypophosphatemia, familial, mutation, genetic diseases chromosome X-linked

La hipofosfatemia ligada al cromosoma X (XLH) es una enfermedad poco frecuente, crónica y progresiva, causada por variantes de pérdida de función en el gen homólogo de la endopeptidasa reguladora del fosfato ligado al cromosoma X (*PHEX*) que se encuentra en el locus Xp22.11[1]. Las variantes de esta endopeptidasa que se expresa en los tejidos óseos y dentales conducen al aumento de los niveles séricos del factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF-23), que provoca hiperfosfaturia, hipofosfatemia, disminución de la síntesis de 1.25-dihidroxivitamina D (1.25$[OH]_2$D) y alteración de la mineralización ósea[2]. Las manifestaciones clínicas de la XLH son variables e incluyen baja talla, compromiso dental (abscesos, alteraciones periodontales, mala oclusión), deformidades en miembros inferiores, dolor óseo, pseudofracturas y fracturas.

El objetivo de nuestro trabajo fue informar el caso de una paciente de 29 años con XLH que presentó una variante patogénica no descripta previamente.

Caso clínico

Se presenta una mujer de 29 años que consultó por baja talla y dolores óseos desde la infancia, asociados a la pérdida de piezas dentales y deformidades en los miembros inferiores.

La paciente refirió antecedentes personales de artritis reumatoidea y no tenía antecedentes familiares de XLH. En el examen físico, presentaba baja talla, genu valgo bilateral, desproporción entre el tronco y los miembros inferiores, pérdida de piezas dentales y alteraciones de la dentina.

Los análisis de laboratorio mostraron hipofosfatemia (1.9 mg/dL; valor de referencia [VR]: 2.5-4.5 mg/dL; método colorimétrico UV), hiperfosfaturia con reabsorción tubular de fósforo (RTP) disminuida (78 %; VR: >85%; método: cálculo derivado) y FGF-23 plasmático elevado (171 pg/mL; VR: <134 pg/mL; método: enzimoinmunoensayo), con calcemia (8.6 mg/dL; VR: 8.4–10.2 mg/dL; método colorimétrico), parathormona levemente elevada (PTH: 76 pg/mL; VR: 15-65 pg/mL; método: electroquimioluminiscencia) y 25-hidroxi-vitamina D (25-OH-D: 20 ng/mL; VR: nivel óptimo >30 ng/mL; método: electroquimioluminiscencia). Mediante radiología convencional, se confirmó el genu valgo bilateral, en asociación con el arqueamiento de los miembros inferiores (Fig. 1). La ecografía de partes blandas mostró entesopatía aquiliana bilateral (Fig. 2).

Con la sospecha de XLH, se solicitó un análisis molecular mediante secuenciación de nueva generación (tecnología Illumina, utilizando a GRCh38 como genoma de referencia), con identificación de la variante ChrX:22.047.048 A>G (c.188-2A>G) en heterocigosis en el gen *PHEX*, localizada en el sitio canónico de procesamiento del ARN mensajero (sitio aceptor de *splicing*), categorizada como patogénica y no descripta previamente en la literatura. Se realizaron estudios moleculares a dos hermanas, que fueron negativos.

Se indicó tratamiento con colecalciferol, normalizando los valores de 25-OH-D y PTH, fosfato monosódico (750 mg/día al inicio hasta 2000 mg/día según tolerancia) y calcitriol (3 cápsulas de 0.25 µg/día) con titulación gradual de las dosis, sin mejoría de los dolores óseos y articulares luego de doce meses de tratamiento. Posteriormente, se rotó a burosumab 40 mg por vía subcutánea cada 28 días, con mejoría del dolor osteoarticular y de la fosfatemia (2.6 mg/dL).

La paciente brindó su consentimiento informado para la publicación de su caso.

Discusión

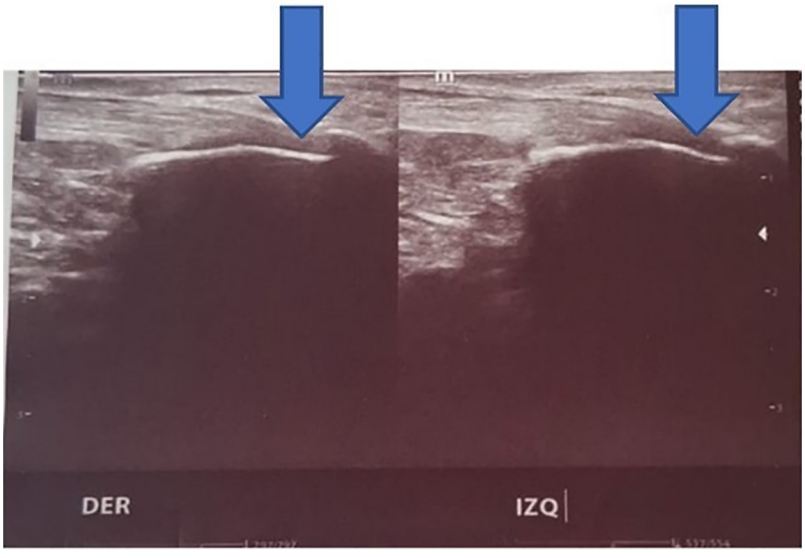
La XLH, caracterizada por una incidencia de un caso cada 20 000 a 25 000 nacidos vivos y una prevalencia de un caso cada 20 000 a 60 000 individuos, se hereda con un patrón ligado al cromosoma X. Si bien la penetrancia es del 100%, la intensidad de las manifestaciones clínicas es variable, incluso entre miembros de una misma familia. Del 20% al 30% de los casos se consideran esporádicos y, por lo tanto, sin antecedentes familiares[1]. Sin embargo, no es posible confirmar con certeza si la paciente descripta corresponde a un caso esporádico, ya que no fue posible disponer del estudio molecular de la totalidad de los miembros de su familia en riesgo.

El FGF-23 actúa principalmente en el túbulo renal proximal mediante la inhibición de la RTP, como consecuencia de la reducción de la expresión del cotransportador de sodio-fosfato de tipo 2 en la superficie apical del epitelio tubular. Además, disminuye la producción de calcitriol al inhibir a la 1 alfa-hidroxilasa y estimular a la 24-hidroxilasa renal. El incremento de los niveles de FGF-23 en los pacientes con XLH da lugar a hiperfosfaturia, disminución de los niveles de 1.25$(OH)_2$-vitamina D y menor absorción intestinal de calcio y fósforo[3]. Asimismo, la ele-

Figura 1 | Radiografía de miembros inferiores, con incurvación y genu valgo bilateral



Figura 2 | Entesopatía aquiliana bilateral. Se observa pérdida de patrón fibrilar en ambos tendones de Aquiles, con hipoecogenicidad y discreto aumento del espesor (flechas). A nivel de la inserción se identifica imagen hiperecogénica con sombra acústica posterior



vación de FGF-23 afecta el crecimiento y desarrollo del esqueleto, ya que induce la apoptosis de los condrocitos hipertróficos y compromete la mineralización ósea[2]. Estas alteraciones se reflejan en la radiología, con el ensanchamiento de las placas de crecimiento y la pérdida de un borde claro entre dichas placas y las metáfisis[2].

El abordaje diagnóstico comprende las manifestaciones clínicas y los hallazgos bioquímicos y radiográficos, en combinación con los antecedentes familiares.

Aunque el diagnóstico suele realizarse durante los dos primeros años de vida, la variabilidad en el fenotipo puede retrasar la confirmación diagnóstica hasta la edad adulta[4]. Mientras que el raquitismo es una enfermedad de las placas de crecimiento y solamente afecta a niños, la osteomalacia causada por la alteración generalizada de la mineralización del osteoide puede afectar también a los adultos con XLH[5]. Esta afección se manifiesta en la infancia con baja talla, dolor óseo, deformidades esqueléticas, anomalías dentales, engrosamiento óseo parietal y frontal y craneosinostosis. En adultos, las manifestaciones musculoesqueléticas (fracturas, pseudofracturas, dolor, rigidez articular, debilidad muscular, entesopatía) son la característica principal de la enfermedad con gran detrimento de la calidad de vida[6]. En una cohorte argentina, se reportó compromiso esquelético en todos los pacientes adultos, incluyendo deformidades de las extremidades inferiores y pseudofracturas (100% y 86.7%, respectivamente) [7].

Asimismo, estos pacientes se caracterizan por niveles circulantes elevados de FGF-23 en asociación con hipofosfatemia, calcemia en el límite inferior normal y valores normales o elevados de PTH y de fosfatasa alcalina. La pérdida renal de fosfato se evalúa mediante el cálculo de la reabsorción tubular máxima de fosfato por tasa de filtrado glomerular[1,8].

La paciente del caso fue diagnosticada con XLH en la adultez por falta de controles pediátricos y ausencia de antecedentes familiares vinculados a su enfermedad, a partir de hallazgos clínicos, bioquímicos y radiológicos compatibles con la enfermedad.

La variante identificada está ausente en cerca de 183 mil cromosomas X de individuos de bancos poblacionales. Por el contrario, otro cambio nucleotídico en dicha posición (c.188-2A>T) ya ha sido previamente descripto en la bibliografía en asociación con el raquitismo hipofosfatémico[9]. Tanto la combinación del mecanismo molecular probablemente asociado con la alteración del procesamiento del ARNm como las características de la región cromosómica en la cual se encuentra permiten postular que la variante identificada es patogénica. Hasta abril de 2021, se habían descripto 870 variantes en el gen *PHEX*, que incluyen mutaciones sin sentido, desplazamiento de marco de lectura, mutaciones del sitio de empalme, deleciones y duplicaciones. Las variantes de un solo nucleótido son las más frecuentes y, en general, corresponden a mutaciones sin sentido o con cambio de sentido. Las variantes del sitio de empalme son el segundo tipo más común, seguido de las deleciones, duplicaciones e inserciones[10]. Algunas variantes del gen *PHEX* pueden provocar la retención de la proteína en el retículo endoplásmico o la expresión de proteínas PHEX truncadas que pueden conservar algunas funciones de la proteína de longitud completa[2]. La identificación de las variantes en *PHEX* u otros genes no es posible en cerca del 10% de los pacientes con XLH clínicamente confirmada. Se subraya la utilidad de los métodos que puedan detectar variantes del número de copias subgénicas, variantes intrónicas profundas y grandes variantes estructurales para establecer un diagnóstico molecular[10].

Los tratamientos disponibles para los pacientes con XLH comprenden la terapia convencional (calcitriol y fosfato monosódico) y el burosumab. El calcitriol se administra en dosis de 0.5 a 0.75 µg/día y debe ajustarse para mantener la PTH dentro del rango normal con el fin de evitar la hipercalcemia, la hipercalciuria y la litiasis renal. La ingesta excesiva de fósforo también puede promover la nefrocalcinosis y el hiperparatiroidismo secundario y terciario debido a la estimulación prolongada de la PTH. El burosumab es un anticuerpo monoclonal recombinante contra el FGF-23, aprobado en Argentina en 2023 para su uso en pacientes con XLH. La dosis en adultos es de 1 mg/kg de peso corporal, con una dosis máxima de 90 mg, administrada por vía subcutánea cada 4 semanas. Se debe considerar el tratamiento en adultos con dolor óseo o articular u osteomalacia que limita las

actividades diarias, pseudofracturas o fracturas relacionadas con osteomalacia, así como en casos refractarios o con respuesta insuficiente o complicaciones derivadas del tratamiento convencional[8].

Se concluye destacando la identificación de una nueva variante patogénica del gen *PHEX* en una paciente con hallazgos clínicos, bioquímicos y radiológicos sugestivos de XLH. El subdiagnóstico es un problema no resuelto aún a nivel mundial, lo que determina la evolución adversa de estos pacientes. El estudio molecular ayuda a distinguir entre las diferentes formas de raquitismo hereditario y puede confirmar la enfermedad. Conocer el patrón de herencia permite diagnosticar de forma precoz a otros familiares que podrían presentar cuadros clínicos atenuados u oligosintomáticos, con el objetivo de implementar un tratamiento adecuado, ofrecer asesoramiento genético y mejorar la evolución de los pacientes.

Agradecimientos: Agradecemos al Laboratorio Ultragenyx Argentina por la financiación de la redacción del manuscrito y al Laboratorio Mendelics, San Pablo, Brasil, por su colaboración con las pruebas genéticas.

Conflicto de intereses: Georgina Poggio es empleada de Ultragenyx Argentina. Estefania Linari y Mónica Drnovsek declaran no tener conflicto de intereses. El financiador no tuvo injerencia en la adquisición, procesamiento y redacción del presente manuscrito.

Referencias

1. Dahir K, Roberts MS, Krolczyk S, Simmons JH. X-Linked Hypophosphatemia: A New Era in Management. *J Endocr Soc* 2020; 4(12): bvaa151.
2. Beck-Nielsen SS, Mughal Z, Haffner D, et al. FGF23 and its role in X-linked hypophosphatemia-related morbidity. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14: 58.
3. Bacchetta J, Bardet C, Prié D. Physiology of FGF23 and overview of genetic diseases associated with renal phosphate wasting. *Metabolism* 2020; 103: 153865.
4. Laurent MR, Harvengt P, Mortier GR. X-Linked Hypophosphatemia. [Updated 2023 Dec 14]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al, (eds). GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, p 1993-2025.
5. Goretti Penido M, Alon US. Phosphate homeostasis and its role in bone health. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 2039-48.
6. Trombetti A, Al-Daghri N, Brandi ML, et al. Interdisciplinary management of FGF23-related phosphate wasting syndromes: a Consensus Statement on the evaluation, diagnosis and care of patients with X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Endocrinol* 2022; 18: 366-84.
7. 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* 2025; 68: e240023.
8. 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.
9. Živičnjak M, Schnabel D, Staude H, et al. Three-Year Growth Hormone Treatment in Short Children with X-Linked Hypophosphatemic Rickets: Effects on Linear Growth and Body Disproportion. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: E2097-105.
10. Sarafrazi S, Daugherty SC, Miller N, et al. Novel PHEX gene locus-specific database: Comprehensive characterization of vast number of variants associated with X-linked hypophosphatemia (XLH). *Hum Mutat* 2022; 43: 143-57.