



## GAP 2017

# Manejo de Niños con Raquitismo Hipofosfatémico Familiar

*Fecha de última revisión: Mayo de 2017*

### AUTORES:

Dra. Mariana DEL PINO (Servicio Crecimiento y Desarrollo - HG)

Dra. Gisela VITERBO (Servicio Endocrinología - HG)

Dra. Virginia FANO (Jefe de Servicio Crecimiento y Desarrollo - HG)

### COAUTORES:

Alimentación: Lic. Clarisa VEZZANI y Sandra BLASI

Crecimiento y Desarrollo: Dras. Silvia CAÍNO, María de las Mercedes RODRÍGUEZ CELIN,  
María Alejandra ARENAS, María del Rosario RAMOS MEJÍA

Endocrinología: Dras. Alicia BELGOROSKY (Jefa Scio.) y Valeria DE DONA

Genética: Dra. María Gabriela OBREGÓN

Ortopedia: Dres. Rodolfo GOYENCHE y Horacio MISCIONE

Neurocirugía: Dr. Roberto JAIMOVICH

Nefrología: Dra. Marta ADRAGNA

### REVISOR:

Dra. Fernanda LEDESMA (Coordinación de Bioética)



## HOSPITAL DE PEDIATRÍA "JUAN P. GARRAHAN"

**Dirección Médica Ejecutiva:** Dra. Josefa Rodríguez

**Coordinación de Evaluación de Tecnología Sanitaria:** Dra. Graciela Demirdjian

### Guías de Atención Pediátrica (GAP)

#### Coordinación General:

Dra. Graciela Demirdjian

#### Comité Editorial:

##### Comité de Evaluación de Tecnología Sanitaria (ETS)

Dr. Hernán Rowensztein (Coordinación de Formación de Recursos Humanos)

Dra. Silvina Ruvinsky (Servicio de Epidemiología y Control de Infección)

Farm. Marcela Rousseau (Área de Farmacia)

Farm. María Gabriela Fernández (Área de Farmacia)

Dra. M. Teresa Mazzucchelli (Área de Neonatología)

Dra. Patricia Bellani (Área de Neonatología)

Dr. Carlos Cambaceres (Área de Terapia Intensiva Pediátrica)

Dr. Martín Rubio (Servicio de Cirugía)

Dr. Sergio Sierre (Área de Imágenes)

Bioq. Estela Carchio (Área de Laboratorio)

Ing. Eduardo Sardá (Depto. de Tecnología Médica)



## PROLOGO

*Ejercer la Pediatría de manera racional y efectiva no es una tarea fácil. Los pacientes graves que sobreviven y se cronifican plantean nuevos desafíos; cada vez hay más información de variable confiabilidad y menos tiempo disponible para actualizarse; muchas intervenciones diagnósticas y terapéuticas son riesgosas o costosas, y los recursos sanitarios son siempre limitados.*

*Las **GUÍAS DE ATENCIÓN PEDIÁTRICA (GAP) del Hospital de Pediatría “Juan P. Garrahan”** fueron pensadas como una herramienta facilitadora para la asistencia de pacientes complejos (**Guías de Manejo**) o el uso apropiado de tecnologías sanitarias diagnósticas o terapéuticas (**Guías de Utilización**), integrando en una serie de recomendaciones prácticas la revisión de la mejor evidencia científica disponible y la amplia experiencia acumulada por los expertos locales en las distintas áreas pediátricas del hospital.*

*Sus principales **objetivos** están dirigidos a reducir la variabilidad en la atención de pacientes pediátricos complejos, facilitar el proceso de referencia y contra-referencia con otros centros, promover la formación continua de los profesionales pediátricos en una atención más eficiente y costo-efectiva, fomentar un uso más racional de los recursos, y optimizar la calidad de vida de nuestros pacientes y sus familias.*

*Para poder cumplir con estos propósitos, nuestros **expertos multidisciplinarios**, con la asistencia técnica del **Comité** y la **Coordinación de Evaluación de Tecnología Sanitaria** del hospital, desarrollan para la elaboración de las guías una metodología estandarizada, que incluye la búsqueda exhaustiva de literatura científica, la selección en base al análisis crítico de la mejor evidencia disponible, y la formulación por consenso interdisciplinario de recomendaciones flexibles y adaptables al contexto local de cada usuario potencial de las guías.*

*Este proceso de cambio incorpora el **Sistema GRADE** para la **clasificación de los niveles de evidencia y grados de recomendación**. La aplicación de estos criterios requiere de la valoración crítica de aspectos metodológicos de la información proveniente de la investigación, así como la consideración de la seguridad y costo-efectividad de las tecnologías recomendadas, pero simplifica la tarea para el usuario de las guías, ya que se traduce en **recomendaciones fuertes** (hágalo) o **débiles** (puede o no hacerlo, según otros criterios como preferencias, accesibilidad, riesgos o costos).*

*Hemos incorporado a las guías algunos elementos de apoyo. El **Glosario** contiene las definiciones operativas de los principales términos utilizados en las respectivas guías, y los **términos MeSH (“Medical Subject Headings”)** que utiliza **MEDLINE** para indexar información, útiles a la hora de realizar una búsqueda bibliográfica para seleccionar las palabras claves apropiadas y asegurar su correcta escritura en idioma inglés (el término contiene un enlace directo al sitio de **PUBMED**).*

*Cada guía se inicia con un **Resumen de las recomendaciones** y la última **fecha de actualización** (las guías son actualizadas periódicamente por los autores en la web). Se explicitan los **alcances de la guía** (tipo de paciente o problema al que se aplica, y espectro de profesionales a quienes está destinada). Se enuncian también las **preguntas clínicas** que responde la guía (aspectos epidemiológicos, intervenciones diagnósticas o terapéuticas que considera, resultados de salud esperados).*

*En algunos temas se incluyen **algoritmos de decisión** para la consulta rápida, **tablas de manejo** para ordenar y sistematizar planes de estudio y seguimiento, **tablas de evidencia** donde se resaltan los estudios de mayor impacto sobre las recomendaciones, y **enlaces (“links”)** a algunos artículos referenciados disponibles o sitios web de interés.*

*Esperamos que estas estrategias sean de utilidad para los usuarios de estas guías dentro y fuera del ámbito hospitalario. Sabemos que no son perfectas sino perfectibles... pero el camino sólo se hace al andar.*

**Dra. Graciela Demirdjian**

**Coordinación de Evaluación de Tecnología Sanitaria**

**Hospital de Pediatría “Juan P. Garrahan”**



## SISTEMA GRADE

Los sistemas iniciales de clasificación de **niveles de evidencia y grados de recomendación** eran tan heterogéneos y complicados que comprenderlos como lector o aplicarlos como usuario era difícil. El **GRADE WORKING GROUP** (formado por líderes de la **Medicina Basada en la Evidencia**), tomando en consideración estas dificultades, ha promovido el consenso internacional sobre la unificación de criterios en el **Sistema GRADE** para la valoración de grados de evidencia y recomendación en las guías de práctica.

### ¿QUÉ ES EL SISTEMA GRADE?

El **GRADE** es un sistema de valoración de la **calidad de la evidencia científica** que permite simplificar la **clasificación de las recomendaciones en fuertes o débiles** (ver TABLA).

CALIDAD DE LA EVIDENCIA	RECOMENDACIONES E IMPLICANCIAS
<b>ALTA</b> Ensayos clínicos aleatorizados sin fallas de diseño o evidencia muy fuerte de estudios observacionales.	<b>FUERTES</b> Beneficios superan riesgos y costos (o viceversa). Aplicables a la mayoría de los pacientes sin reservas.
<b>MEDIA</b> Ensayos clínicos aleatorizados con limitaciones importantes o evidencia consistente de estudios observacionales.	<b>DEBILES</b> Beneficios en estrecho equilibrio con riesgos y costos, o bien inciertos.
<b>BAJA</b> Estudios observacionales (cohorte, caso-control, serie temporal, antes-después, o serie de casos).	Cualquier alternativa puede ser igualmente razonable. Decisión en cada caso individual según otros criterios (acceso, disponibilidad, preferencias, riesgos o costos).

### ¿CUÁLES SON LAS VENTAJAS DEL SISTEMA GRADE?

Valorar adecuadamente la evidencia científica requiere considerar múltiples aspectos metodológicos que exceden la simple clasificación en base al **diseño del estudio**. Si bien los **ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECA)** o las **revisiones sistemáticas (RS)** basadas en ellos se consideran el máximo nivel de evidencia científica, estos estudios pueden tener limitaciones para su aplicabilidad o fallas metodológicas que generen sesgos o desviaciones al estimar los resultados. Otros diseños alternativos como los **estudios observacionales (cohorte o caso-control)** pueden a su vez generar evidencia muy sólida o consistente cuando abarcan un gran número de pacientes similares a los de la práctica en la vida real. La consideración de estos y otros factores que sustentan las recomendaciones es una tarea que requiere equipos interdisciplinarios que sumen al entrenamiento metodológico y estadístico la experiencia clínica necesaria para el análisis crítico de la literatura específica. Todo este trabajo previo facilita luego la tarea para el lector de una guía, ya que se traduce en **2 grandes categorías de recomendaciones**:

- **Recomendaciones fuertes:** Surgen de **evidencia de alta calidad metodológica** (generalmente ensayos aleatorizados o revisiones sistemáticas) que garantizan que los beneficios superan a los riesgos y costos en la mayoría de los pacientes. Indican que existe suficiente evidencia para aconsejar (o desaconsejar) el uso de la intervención diagnóstica o terapéutica en cuestión.
- **Recomendaciones débiles:** Proviene de **evidencia de regular o baja calidad metodológica** (generalmente estudios observacionales o series de casos) que no proveen suficiente prueba de eficacia, sugiriendo utilizar otros criterios para tomar la decisión (como considerar la disponibilidad, los costos, los riesgos o preferencias de los pacientes).

#### EN RESUMEN:

Una **RECOMENDACION FUERTE** equivale a un "hágalo siempre" o bien "no lo haga nunca"  
Una **RECOMENDACIÓN DÉBIL** implica un "puede hacerlo, pero considere otros factores"

Confiamos en que nuestra tarea redunde en una aplicación más racional y flexible de las recomendaciones enunciadas en estas guías, para el beneficio de nuestros pacientes y un mejor uso de los recursos de nuestro sistema de salud.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1 Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Adrizzo-Harris D et al: Grading Strength of Recommendations and Quality of Evidence in Clinical Guidelines. Chest 2006; 129: 174-181.
- 2 Marzo-Castillejo M, Alonso-Coello P: Clasificación de la calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones. GRADE Working Group. Atención Primaria 2006; 37(1): 1-11.



ÍNDICE	PÁGINA
RESUMEN: SÍNTESIS DE LAS RECOMENDACIONES	6
GLOSARIO Y TÉRMINOS MESH	11
ALCANCES Y METODOLOGÍA	12
INTRODUCCIÓN	13
ETIOLOGIA	14
DIAGNÓSTICO	15
EVALUACIÓN CLÍNICA, LABORATORIO E IMÁGENES	15
DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES	16
TRATAMIENTO	19
TRATAMIENTO DIETOTERÁPICO	19
ASESORAMIENTO GENÉTICO	20
SEGUIMIENTO	22
INDICACIÓN DE TRATAMIENTO Y MONITOREO SEGÚN EDAD	23
SEGUIMIENTO Y TRATAMIENTO DE OTRAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS	26
CRECIMIENTO	26
CRANEOSINOSTOSIS	26
ABSCESOS DENTALES	27
HIPOACUSIA	27
DESEJES DE MIEMBROS INFERIORES	28
ANEXOS	30
ANEXO 1: VALORES NORMALES DISTANCIA INTERCONDÍLEA E INTERMALEOLAR POR EDAD	30
ANEXO 2: VALORES NORMALES DE LABORATORIO	31
ANEXO 3: FORMAS DE PRESENTACIÓN SALES DE FOSFATOS Y CALCITRIOL	32
BIBLIOGRAFÍA	33



## RESUMEN

### SÍNTESIS DE LAS RECOMENDACIONES

(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO, GRADO DE RECOMENDACIÓN DÉBIL a menos que se especifique lo contrario)

#### A. MANEJO DIAGNÓSTICO

Ante la sospecha de **RHF** a cualquier edad, confirmar el **diagnóstico** con la **evaluación clínica, radiológica y exámenes de laboratorio**:

##### 1. EVALUACIÓN CLÍNICA:

a. **Anamnesis:** Incluir en la **evaluación clínica** una **anamnesis** detallada teniendo en cuenta:

- **Antecedentes perinatales:** peso de nacimiento, edad gestacional.
- **Antecedentes nutricionales:** tiempo de lactancia, ingesta de calcio, dieta, vitaminas, etc.
- **Antecedentes familiares:** baja estatura, genu varo o valgo, episodios de hipocalcemia.
- **Otros antecedentes:** lugar de origen, exposición al sol, presencia de dolor, edad de adquisición de pautas del desarrollo, actividad física.
- **Tratamientos previos:** corticoides, anticonvulsivantes, etc.

b. **Examen físico:** En el **examen físico completo** incluir **antropometría**, con especial atención al **estado general y nutricional** y las **deformidades esqueléticas**:

- **Manifestaciones más frecuentes:** retardo de crecimiento en estatura, alteración del eje de miembros inferiores en varo o en valgo, ensanchamiento de grandes articulaciones (muñecas, rodillas y tobillos) y retraso motor. Otras manifestaciones frecuentes son los abscesos dentales y la craneosinostosis.
- **Antropometría:** Realizar **mediciones antropométricas** de peso, longitud corporal o estatura, perímetro cefálico, longitud vértex-nalga o estatura sentada y graficarlas en las referencias para población general según edad y sexo. Evaluar **crecimiento** de peso, estatura, perímetro cefálico y proporciones corporales.
- **Deformidades esqueléticas:** Para evaluar las **alteraciones del eje de los miembros inferiores** se recomienda medir la magnitud del **genu varo** con la **distancia intercondílea** (femoral), y la magnitud del **genu valgo** con la **distancia intermaleolar** (tibial) y comparar con los valores normales según edad. (VER ANEXO 1)
- Considerar el **espectro de presentación amplio** del RHF desde la **hipofosfatemia** aislada sin otros signos o síntomas clínicos evidentes hasta un **déficit severo de estatura por retardo de crecimiento y alteración del eje de miembros inferiores**.
- Sospechar la presencia de enfermedad subyacente cuando se detecta **incurvación de miembros** y **retardo de crecimiento** en los **2 primeros años de vida** que es cuando frecuentemente se manifiesta. Cuando la clínica es sutil puede diagnosticarse recién en la **adolescencia o adultez por baja estatura**.

##### 2. EVALUACIÓN RADIOLÓGICA:

- El **examen radiológico inicial** recomendado incluye **radiografías** de cráneo (frente y perfil), huesos largos, caderas y columna dorso-lumbar (frente y perfil), en búsqueda de **signos de raquitismo** (osteopenia, alteraciones metafisarias como ensanchamiento e irregularidad o “deflecamiento”), **alteración de los ejes de miembros inferiores** y **craneosinostosis**.
- Se recomienda solicitar **ecografía renal** para descartar presencia de **nefrocalcinosis**.



### 3. LABORATORIO:

- Se recomienda incluir los siguientes **exámenes de laboratorio** en el plan de estudios con el objetivo de determinar si la **hipofosfatemia** es aislada por aumento de la pérdida renal o asociada a otras alteraciones:
- a. **Sangre:** hemograma, función renal (urea, creatinina), hepatograma, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, PTH, 25 (OH) vitamina D, magnesio, ionograma plasmático, estado ácido base, glucemia, screening para enfermedad celíaca con dosaje de Ig A total, perfil tiroideo (TSH, T4 libre, T4 total y T3) y albúmina (**VER ANEXO 2: VALORES NORMALES DE LABORATORIO**):
  - Niveles de **fósforo** bajos para la edad.
  - **Calcio** y **25 (OH) vitamina D** normales.
  - Niveles de **1-25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D** bajos o normales (pero inadecuados para la hipofosfatemia; no indispensable para el diagnóstico).
  - **Parathormona** normal o ligeramente elevada.
  - **Fosfatasa alcalina** elevada (sobre todo en períodos con rápida velocidad de crecimiento)
- b. **Orina:**
  - **Orina fresca:** para medir pH.
  - **Orina de 24 hs:** calcio, fósforo, magnesio, creatinina, proteínas, aminoácidos, glucosa y bicarbonato.
  - **Fosfaturia elevada** determinada por una **reabsorción tubular de fosfatos baja**, sin pérdida aumentada de otros metabolitos urinarios.
  - Calcular **Reabsorción Tubular de Fosfatos (RTP)**: fracción de fosfato excretado que es reabsorbido por el riñón con el dosaje de fosfatos y creatinina en una muestra de orina de 24 hs y en sangre al final de la recolección de la muestra de orina; o bien en una muestra de orina de 2 horas con 4 horas de ayuno y una extracción de sangre simultánea. El RTP se determina con la siguiente **fórmula**:

$$RTP = 1 - \frac{\text{Concentración de fosfato urinario} \times \text{concentración de creatinina sérica}}{\text{Concentración de fósforo sérico} \times \text{concentración de creatinina urinaria}}$$

Los **valores normales** varían con la edad: en **niños** son de **0.85-1**; valores **< 0.85** con **hipofosfatemia** corroboran la pérdida renal de fosfatos. La muestra recolectada es adecuada si la **creatininuria** es de **15-25 mg/kg/día**.

- Evaluar **calciuria** en **orina de 24 hs** (valor normal: **< 4 mg de calcio/kg de peso corporal**) o en muestra aislada con el **Índice calcio/creatinina** (valor normal varía según edad).

### 4. DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES:

- Diferenciar al **RHF** de: **genu varo fisiológico** (ver Anexo 1), **raquitismo carencial** y **pseudo-carencial**, **raquitismo resistente a vitamina D** y **osteopatía del prematuro** (ver **TABLA 1: COMPARACIÓN DE HALLAZGOS BIOQUÍMICOS EN DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES DE RHF**)

## B. MANEJO TERAPÉUTICO

### 1. TRATAMIENTO MÉDICO: (VER CUADRO)

- Indicar **tratamiento médico** con **sales de fosfato por vía oral** y **calcitriol** desde el momento del diagnóstico, con el **objetivo** de minimizar las alteraciones esqueléticas clínicas y radiológicas, mejorar la velocidad de crecimiento y la estatura final, y disminuir el requerimiento de cirugías por alteración del eje de los miembros. En **niños < 2 años** que aún no tienen signos de **raquitismo**, el objetivo del tratamiento es que no lo desarrollen.



- Se recomienda una **indicación inicial de fosfatos a dosis bajas con incrementos progresivos cada 3-4 días** hasta alcanzar la dosis correspondiente a edad, ya que el inicio del tratamiento suele producir dolor abdominal y diarrea; si hay diarrea disminuir la dosis e incrementarla más paulatinamente. (**ANEXO 3: FÓRMULAS DE FOSFATOS**).
- Suplementar con **25 (OH) vitamina D** si el dosaje de esta vitamina es **bajo (<20 ng/ml)**, hasta alcanzar valores normales, además del tratamiento con **calcitriol**.
- Una vez alcanzada la **estatura final** y cierre de las epífisis, indicar **tratamiento sólo ante dolor, fracturas recurrentes, prequirúrgico de cirugías programadas o período de altos requerimientos (embarazo o lactancia)**.
- Se recomienda a todas las edades consultar **anualmente** a un **médico especialista en metabolismo fosfocálcico**.
- En niños pesquisados por **antecedentes familiares de RHF con hipofosfatemia persistente sin compromiso clínico ni radiológico** se sugieren controles evolutivos a intervalos regulares en conjunto con todo el equipo tratante e **IC con el especialista de metabolismo calcio fósforo**.

TRATAMIENTO MÉDICO				
Edad	Sales de fosfatos		Calcitriol	
< 3 años	55-70 mg/kg/día	5-6 veces/día	30 ng/kg/día	1-2 veces/día
3 años hasta pubertad	45-60 mg/kg/día	5-6 veces/día	20-25 ng/kg/día	2 veces/día
Pubertad	35-50 mg/kg/día	5-6 veces/día	10-15 ng/kg/día	2 veces/día
Adulto	0-1000 mg/día	2 veces /día	0-750 ng/día	2 veces/día

## 2. TRATAMIENTO DIETÉTICO

- Acompañar el tratamiento médico de un **plan dietoterápico** cuyos **objetivos** son: promover una alimentación saludable con aporte de nutrientes para un crecimiento adecuado, renoprotectora y adaptada a los síntomas gastrointestinales por uso de sales de fosfatos; y mantener un equilibrio hidroelectrolítico adecuado, evitando la hipercalcemia y la nefrocalcinosis.
- Se sugiere la realización de una **consejería** para generar un cambio de hábito en el paciente y su familia, indicando el consumo de todos los **grupos de alimentos**, pero disminuyendo el consumo de **proteínas** y aumentando el de **verduras, frutas y cereales** en la dieta.
- Incentivar el consumo de **verduras y frutas**. Si existe sintomatología gastrointestinal por el uso de sales de fosfatos, proponer el consumo de **fibra soluble** a expensas de la **insoluble** y el **consumo de lácteos con reducción de lactosa** hasta que se resuelva la sintomatología.
- Se aconseja cubrir las **recomendaciones de proteínas** con un **50% de alto valor biológico**. No suprimir el consumo de **lácteos**, sino cubrir las **recomendaciones**.
- Indicar **dieta hiposódica moderada** como **consejo dietoterápico fundamental** para la renoprotección y la supresión de la hipercalcemia.
- Aconsejar la disminución del consumo de **gaseosas y azúcar** para no incrementar aún más el riesgo de formación de caries dentales.

## 3. ASESORAMIENTO GENÉTICO

- Proveer **asesoramiento genético** a **padres y niños** afectados de esta condición.



### C. SEGUIMIENTO

#### 1. RESULTADOS ESPERADOS SECUENCIALES DEL TRATAMIENTO:

- a. Reducir el dolor y aumentar la movilidad.
  - b. Descender los valores de fosfatasa alcalina hasta valores cercanos a los normales para la edad.
  - c. Mejorar los signos raquíticos en el esqueleto.
  - d. Lograr una velocidad de crecimiento normal.
  - e. Disminuir o corregir completamente las alteraciones de ejes de los miembros.
- Tener en claro que **el objetivo NO es normalizar los valores de fósforo en sangre.**
  - Se recomienda realizar **ajustes periódicos de las dosis** según cambios en el peso corporal, la velocidad de crecimiento y la mineralización esquelética.

#### 2. CONTROL DEL TRATAMIENTO:

##### a. Clínico:

- Ante una disminución de la **velocidad de crecimiento** o mayor **incurvación de los miembros inferiores** pensar en mala adherencia al tratamiento o la necesidad de ajustar la dosis.

##### b. Laboratorio:

- Realizar **controles cada 3-4 meses** en busca de **hipercalciuria, hiperparatiroidismo o hipercalcemia**. Controlar periódicamente la actividad de la **fosfatasa alcalina** como marcador sérico más útil de la respuesta esquelética (moderadamente elevada antes del tratamiento, desciende al tratar, raramente se normaliza).
- El **hiperparatiroidismo** suele estar **asociado al tratamiento** (altas dosis de sales de fosfato o dosis bajas de calcitriol). En casos **persistentes** ( $PTH > 72 \text{ pg/ml}$  en **3 determinaciones consecutivas** con **intervalos de 4 meses**) evaluar con equipo tratante posibles **causas** (baja ingesta de lácteos, enfermedades malabsortivas, baja o irregular adherencia al tratamiento). Descartadas estas causas, aumentar la dosis de calcitriol y/o disminuir la dosis de fosfatos; eventualmente, suspender el tratamiento y derivar al **especialista**.
- Ante **hipercalciuria** y **nefrocalcinosis asociadas al tratamiento** (altas dosis de calcitriol y/o bajas dosis de fosfatos o falta de adherencia a dieta), reducir la dosis de calcitriol y reforzar la dieta. Si persiste **hipercalciuria** o se detecta **nefrocalcinosis** en el seguimiento, suspender el tratamiento y revalorar con equipo tratante. Ante una **nefrocalcinosis** en etapa diagnóstica sospechar patología renal y consultar con **nefrólogo pediatra**.
- **Evitar:** buscar normalizar fosfatemia con el tratamiento; tratar con fosfatos sin calcitriol (> riesgo de hiperparatiroidismo); tratar con dosis muy altas de calcitriol, o calcitriol sin sales de fosfatos (> riesgo de hipercalciuria y nefrocalcinosis).
- Si se sospecha **mala adherencia al tratamiento** medir **fosfato total excretado por riñón en orina de 24 hs**, cuyo valor total en mg/día debe aproximarse a la dosis total de fosfato indicada como tratamiento.

##### c. Radiológico:

- Solicitar **radiografías** durante la etapa diagnóstica, como control del tratamiento o cuando se planifica un tratamiento quirúrgico.
- Buscar mejoría de las **alteraciones metafisarias** y de la **densidad ósea**.
- Para evaluar la mejoría radiológica en forma estandarizada aplicar **score de raquitismo**.



**CONTROLES Y SUPERVISIÓN EN NIÑOS CON TRATAMIENTO CON SALES DE FOSFATOS Y CALCITRIOL: (VER TABLA 2: DOSIS RECOMENDADAS Y MONITOREO CLÍNICO SEGÚN EDAD).**

- **Control clínico:** dolor, crecimiento, eje de miembros inferiores.
- **Monitoreo de concentración en sangre:** fósforo, calcio, creatinina, fosfatasa alcalina y parathormona. **Dosaje en orina:** fósforo, calcio y creatinina. Buscar presencia de hiperparatiroidismo, hipercalciuria o hipercalcemia.
- **Radiografías esqueléticas** para evaluar respuesta al tratamiento.
- **Ecografía renal** en búsqueda de nefrocalcinosis.
- **Control odontológico.**

SEGUIMIENTO						
	Clínico		Laboratorio		Imágenes	
Edad	Examen Clínico y Antropometría	Fondo de Ojo	Sangre Calcio, fósforo, FAL, PTH, creatinina	Orina Índice < 3 años: Ca/creatinina >3 años: orina de 24 hs: Ca, P, Na, creatinina	Radiografías	Ecografía renal
< 3 años	c/3meses	c/ 6 meses	c/ 3meses	c/ 3meses	Al 1º año de tratamiento.	Anual
3 años hasta pubertad	c/4meses	Anual hasta los 6 años	c/4meses	c/4meses	Luego según evolución.	Anual
Pubertad	c/4meses	-	c/4meses	c/4meses		Anual
Adulto	Anual	-	Anual	Anual	-	Anual



## GLOSARIO

1. **Hipofosfatemia** (MeSH: [Hypophosphatemia](#)): Condición con niveles anormalmente bajos de fósforo en sangre.
2. **Raquitismo hipofosfatémico familiar** (MeSH: [Familial Hypophosphatemic Rickets](#)): Trastorno hereditario caracterizado por hipofosfatemia, raquitismo, osteomalacia, defectos renales en la reabsorción de fosfatos y metabolismo de la vitamina D y retraso del crecimiento. Se han reportado variantes autosómicas y ligadas al cromosoma X dominantes y recesivas.
3. **Genu varo** (MeSH: [Genu Varum](#)): Alteración del eje de miembros inferiores con separación de las rodillas y tobillos juntos. Puede desarrollarse debido a displasia esquelética y articular (por ejemplo: osteoartritis o enfermedad de Blount), desnutrición o raquitismo.
4. **Penetrancia**: Proporción de individuos que teniendo una secuencia alterada expresan la mutación.

## ABREVIATURAS

RHF: raquitismo hipofosfatémico familiar

RHLX: raquitismo hipofosfatémico ligado al X

RHAD: raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante

RHAR: raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo

PTH: parathormona

NPT: Nutrición Parenteral Total

FGF23: Fibroblast growth factor 23

sDS: Score de desvío standard



## OBJETIVOS Y ALCANCES DE LA GUIA

### OBJETIVOS Y PROPÓSITOS GENERALES

La presente **GUÍA DE ATENCIÓN PEDIÁTRICA** tiene como **propósitos**:

1. Sintetizar la información necesaria a los **profesionales** para el diagnóstico y la atención precoz de **pacientes pediátricos** con **RHF** en todos los niveles de atención desde la atención primaria hasta la alta complejidad.
2. Difundir la existencia de esta enfermedad entre los **profesionales de la salud** para su diagnóstico precoz e inicio temprano del tratamiento con el fin de prevenir o atenuar algunas de sus complicaciones y mejorar su calidad de vida.

### ALCANCES

**Población diana:** pacientes afectados de **RHF** desde el **nacimiento** hasta los **18 años** de edad.

**Población de usuarios destinatarios:** profesionales de la salud que asisten pacientes con **RHF** en todos los niveles de atención.

### PREGUNTAS CLÍNICAS

1. *¿Cuáles son los signos clínicos de sospecha de raquitismo?*
2. *¿Qué exámenes complementarios son necesarios para el diagnóstico?*
3. *¿Qué tratamiento debe indicarse y hasta cuándo?*
4. *¿Qué tipo de controles requiere y hasta cuándo son necesarios?*
5. *¿Qué complicaciones pueden presentarse en un paciente con raquitismo?*

## METODOLOGIA

### GRUPO DE TRABAJO

Esta **GUÍA DE ATENCIÓN PEDIÁTRICA** fue elaborada por un **GRUPO MULTIDISCIPLINARIO DE ATENCIÓN DE PACIENTES CON TRASTORNOS DEL METABOLISMO FOSFOCÁLCICO DEL HOSPITAL GARRAHAN**, formado por pediatras, endocrinólogos, nefrólogos, ortopedistas, neurocirujanos, genetistas y licenciados en alimentación. Creemos que nuestra experiencia puede ser útil para orientar en el diagnóstico y seguimiento de estos niños.

Los fundamentos para la elaboración de esta guía de práctica clínica están basados en las recomendaciones del grupo de **CARPENTER (2011)**<sup>1</sup> y de **LINGLART (2014)**<sup>2</sup> y el consenso de expertos de nuestro grupo multidisciplinario.

### NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

La guía recopila información de la bibliografía disponible sobre **RHF** y la experiencia del grupo de atención, por lo que el **grado de las recomendaciones** según el **Sistema GRADE** es **débil** aunque es el mejor nivel de evidencia disponible dada la baja prevalencia de la enfermedad.



## INTRODUCCION

El **raquitismo hipofosfatémico familiar (RHF)** es una enfermedad genéticamente determinada con aumento de la pérdida renal de fosfatos que es lo que determina la sintomatología clínica y los hallazgos radiológicos y del laboratorio. Se trata de una condición con heterogeneidad genética, lo que significa que puede estar causada por diferentes genes con transmisión familiar diversa dependiendo del gen implicado: ligada al X dominante, autosómica dominante, recesiva o ligada al X recesiva. <sup>1-2-3-4-5</sup>

El **diagnóstico** se basa en **signos clínicos, radiológicos y de laboratorio.**

Los **signos clínicos** varían en severidad. Los niños nacen con un peso y longitud corporal normales y los padres consultan en general después del **2º año de vida** por **alteración del eje de miembros inferiores** y **retardo de crecimiento**. Pueden presentar **retraso del cierre de la fontanela**, con **prominencia frontal o parietal**. En el tórax puede observarse **rosario raquítico** y **ensanchamiento de las uniones condrocostales** a nivel ántero-lateral, el **surco de Harrison** en el borde inferior del tórax, causado por tracción de las uniones del músculo diafragmático al extremo inferior de los arcos costales, **pectus carinatum** y **cifoescoliosis**. Las **alteraciones del eje de miembros** en **varo** o en **valgo** se acompañan de **ensanchamiento en muñecas, tobillos y rodillas**. Pueden tener **hipotonía muscular** y **retraso en la adquisición de pautas motoras**. En los dientes suele observarse **defecto en la dentina** y/o **abscesos dentales**.

Los **signos radiológicos** en los estadios iniciales se observan mejor en las **metáfisis distales de cúbito, radio y fémur (muñecas y rodillas)**. En **menores de 3 años** el mejor sitio para buscar **signos raquíticos** es la **rodilla** donde observamos **ensanchamiento y ausencia de calcificación metafisaria con imagen en copa**. Suele haber un **retraso en la aparición de núcleos epifisarios** y cuando aparecen son pequeños. En la **diáfisis de los huesos largos** hay **osteopenia** con una **cortical delgada**. Las **zonas Looser's ó pseudofracturas** son imágenes radiolúcidas de **2-5 mm** de ancho con bordes escleróticos, habitualmente bilaterales, simétricas y perpendiculares al margen cortical de los huesos.

Los **hallazgos de laboratorio** son **niveles bajos de fósforo en sangre** para edad, **aumento de fosfatasa alcalina, calcemia normal** y **PTH normal o ligeramente aumentada**. La **25 (OH) vitamina D** es **normal** mientras que la **1-25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D** presenta **valores bajos o normales** pero inadecuados para la hipofosfatemia. Esto se acompaña de una **pérdida aumentada de fosfatos** por el riñón. Debido a que el diagnóstico de **RHF** requiere de un tratamiento médico prolongado es imprescindible confirmar esta pérdida renal de fosfatos y descartar otras pérdidas urinarias.

El **tratamiento médico** es con **calcitriol, 1-25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D**, y **sales de fosfatos**. Una vez instituido, mejoran el crecimiento y las alteraciones esqueléticas y desciende la fosfatasa alcalina, pero no se resuelve la pérdida renal de fosfatos. <sup>1-2-3</sup>



## A. ETIOLOGÍA

1. **Raquitismo hipofosfatémico ligado al X dominante (RHLX)** (OMIM #307800<sup>\*</sup>): Es la forma más común con una **prevalencia** de **1/20.000 RN vivos**. Las manifestaciones clínicas son muy variables. La **penetrancia** es del **100%** (*Genetest*). Se transmite en forma **dominante ligada al cromosoma X**. El gen está localizado en el brazo corto del cromosoma Xp22.11 y se denomina PHEX. La proteína producida por el gen PHEX se expresa principalmente en hueso y dientes. Como consecuencia de esta mutación se produce pérdida renal de fosfato en el túbulo contorneado proximal y alteración de la síntesis de 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D. Esta pérdida de fosfatos por el riñón causa alteración de la mineralización esquelética que da lugar a los signos clínicos y radiológicos que presentan estos pacientes. En general dentro de los **2 primeros años de vida** ya presentan síntomas. En ausencia de antecedentes familiares, el diagnóstico se realiza habitualmente en edad pre-escolar.
  2. **Raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante (RHAD)** (OMIM #193100): Los signos clínicos y bioquímicos son similares al del **RHLX**. Su incidencia es desconocida pero es más raro que el **RHLX**. Se han descrito unos **100 casos** (*Orphanet*<sup>†</sup>). Se produce por una mutación en el gen del FGF23 en el cromosoma 12p13.32 que impide la degradación normal de este factor. El aumento de FGF23 causa pérdida de fosfatos por el riñón.<sup>6-7</sup> A diferencia del **RHLX**, la edad de inicio es variable, desde la niñez a la adultez. En los casos en que se presenta durante la **niñez**, el cuadro clínico es similar al **RHLX** pero el defecto de la pérdida de fosfatos por el riñón puede ceder luego de la pubertad.<sup>6</sup> Los casos en que se presenta luego de la **pubertad** tienen dolor y fracturas pero no deseos de miembros. Muchas mujeres pueden presentarlo luego del **embarazo**. Son comunes las **pseudofracturas**. El tratamiento a indicar es el mismo que en el **RHLX**.
  3. **Raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo**: Su prevalencia es desconocida. Existen **dos tipos**: **tipo 1** causado por una mutación con pérdida de función en el gen DMP1 en el cromosoma 4q22.1 (**RHAR1**, OMIM #241520), y **tipo 2** causado por una mutación en el gen ENPP1 ubicado en el cromosoma 6q23.2 (**RHAR2**, OMIM #613312). Presentan pérdida aislada de fosfato por el riñón con niveles normales en sangre de 1-25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D y valores en el límite superior o altos de FGF23. En pacientes con mutación del ENPP1 se han reportado **calcificaciones arteriales** generalizadas en la infancia.
- Otras variantes con clínica similar pero que cursan con **hipercalcemia**, **aumento de 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D** y por lo tanto no requieren tratamiento con **calcitriol** son:
4. **Raquitismo hipofosfatémico con hipercalcemia** (OMIM # 241530): Condición rara, autosómica recesiva que cursa con niveles elevados de 1-25(OH)<sub>2</sub> vitamina D. Es causada por mutaciones del gen SLC34A3 que codifica el cotransportador renal sodio-fosfato tipo 2c. Este gen está localizado en el cromosoma 9q34.3 Clínicamente puede ser muy similar al **RHLX** pero en el laboratorio encontramos **hipercalcemia**. Las formas más leves pueden presentar sólo hipercalcemia y nefrolitiasis sin compromiso esquelético. El tratamiento es solamente con sales de fósforo.
  5. **Nefrolitiasis hipofosfatémica / Osteoporosis 1 y 2: NPHLOP1** (OMIM # 612286) y **NPHLOP2** (OMIM # 612287) son causadas por variantes patogénicas en SLC34A1 y SLC9A3R1 respectivamente.
  6. **Raquitismo hipofosfatémico ligado al X recesivo** (OMIM #300554): Causado por variantes patogénicas en CLCN5 en cromosoma Xp11.23. Da hipercalcemia, nefrolitiasis e insuficiencia renal.

\* CATALOGO DE OMIM: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>

† ORPHANET: <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>



## B. EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

A cualquier edad que se sospeche RHF confirmar con la **evaluación clínica, radiológica y exámenes de laboratorio**.<sup>1-2-3-4-5</sup>

### EVALUACIÓN CLÍNICA

#### Anamnesis y examen físico

1. Incluir en la **evaluación clínica** una **anamnesis** detallada teniendo en cuenta:
  - **Antecedentes perinatales:** peso de nacimiento, edad gestacional.
  - **Antecedentes nutricionales:** tiempo de lactancia, ingesta de calcio, dieta, vitaminas, etc.
  - **Antecedentes familiares:** baja estatura, *genu varo* o *valgo*, episodios de hipocalcemia.
  - **Otros antecedentes:** lugar de origen, exposición al sol, presencia de dolor, edad de adquisición de pautas del desarrollo, actividad física
  - **Tratamientos previos** (corticoides, anticonvulsivantes, etc.).
2. En el **examen físico completo** incluir **antropometría**, con especial atención al **estado general y nutricional** y las **deformidades esqueléticas**:
  - **Antropometría:** Realizar **mediciones antropométricas** de **peso, longitud corporal o estatura, perímetro cefálico, longitud vértex-nalga o estatura sentada** y graficarlas en las referencias para población general según edad y sexo.<sup>8-9</sup> Evaluar **crecimiento** de **peso, estatura, perímetro cefálico** y **proporciones corporales**.<sup>10</sup>
  - Para evaluar las **alteraciones del eje de los miembros inferiores** se recomienda medir la **magnitud del genu varo** con la **distancia intercondílea** (femoral), y la **magnitud del genu valgo** con la **distancia intermaleolar** (tibial) y comparar con los valores normales según edad.<sup>11-12-13</sup> **(VER ANEXO 1)**

### ESTUDIOS POR IMÁGENES

1. El **examen radiológico inicial** recomendado incluye **radiografías de cráneo** (frente y perfil), **huesos largos, caderas y columna dorso-lumbar** (frente y perfil). La **evaluación radiológica** se realiza en búsqueda de **signos de raquitismo** como **osteopenia, alteraciones metafisarias** como ensanchamiento y “deflecamiento”, **alteración de los ejes de miembros inferiores** y **craneosinostosis**.
2. Se recomienda solicitar **ecografía renal** para descartar presencia de **nefrocalcinosis**.

### LABORATORIO

Dado que la RHF se caracteriza por **pérdida renal de fosfatos** debido a una falla en la reabsorción tubular, el objetivo de las prácticas de **laboratorio** es caracterizar si la **hipofosfatemia** es aislada por aumento de la pérdida renal o asociada a otras alteraciones.

Los **exámenes de laboratorio** recomendados incluyen:



1. **Sangre:** hemograma, función renal (urea, creatinina), hepatograma, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, PTH, 25 (OH) vitamina D, magnesio, ionograma plasmático, estado ácido base, glucemia, *screening* para enfermedad celíaca con dosaje de Ig A total, perfil tiroideo (TSH, T4 libre, T4 total y T3) y albúmina. La 1-25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D no es indispensable para el diagnóstico. (**VER ANEXO 2: VALORES NORMALES DE LABORATORIO**<sup>14</sup>).

## 2. Orina:

- **Orina fresca:** para medir pH.
- **Orina de 24hs:** calcio, fósforo, magnesio, creatinina, proteínas, aminoácidos, glucosa y bicarbonato.
- Calcular la **Reabsorción Tubular de Fosfatos (RTP:** fracción de fosfato excretado que es reabsorbido por el riñón) con el **dosaje de fosfatos y creatinina** en una **muestra de orina de 24 hs** y en **sangre** al final de la recolección de la muestra de orina. En caso de que no pueda recolectarse **orina de 24 hs** se puede medir en una **muestra de orina de 2 horas** con **4 horas de ayuno** y una **extracción de sangre simultánea**.<sup>15</sup> El RTP se calcula con la siguiente **fórmula:**

$$RTP = 1 - \frac{\text{Concentración de fosfato urinario} \times \text{concentración de creatinina sérica}}{\text{Concentración de fósforo sérico} \times \text{concentración de creatinina urinaria}}$$

Los **valores normales** varían con la edad pero en **niños** se encuentran entre **0.85 y 1**. Si encontramos **valores < 0.85** con **hipofosfatemia** corroboramos la **pérdida renal de fosfatos**.

La muestra recolectada se considera adecuada cuando la **creatininuria** es de **15-25 mg/kg/día**.

- Evaluar **calciuria** en **orina de 24 hs** (**valor normal: < 4 mg de calcio/kg de peso corporal**) o en **muestra aislada** con el **Índice calcio/creatinina** (**valor normal varía según edad**).<sup>1-2-5-16-17</sup>

## DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

El RHF requiere diferenciarse de:

1. **Genu varo fisiológico:** La mayoría de estas desviaciones son fisiológicas y se resuelven espontáneamente, pero es de suma importancia diferenciarlas de las causas patológicas. Las variaciones fisiológicas en el eje de los miembros inferiores consisten en rotación medial de tibia y fémur con arqueamiento de rodilla (**genu varo**) en el **recién nacido**, que aumentan cuando el niño comienza a pararse y caminar. Luego las tibias comienzan un mecanismo de rotación externa con la deambulación y se puede desarrollar **genu valgo**, más acentuado entre los **3 y 4 años de edad**. El alineamiento definitivo de los miembros inferiores se logra alrededor de los **7 años de edad**, pero se conservan **7º de valgo fisiológico** del eje mecánico del miembro inferior.<sup>11-12-13</sup> (**VER ANEXO 1**)
2. **Raquitismo carencial:** Por **déficit de calcio y/o vitamina D**. El cuadro clínico es similar al RHLX pero difiere en los hallazgos bioquímicos: **hipofosfatemia** y niveles **aumentados de FAL**; pero a diferencia del RHF con **calcemia normal o baja**, **25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D baja** y **aumento de la PTH**. La **población de riesgo** son pacientes con malabsorción intestinal, enfermedades de la piel, enfermos crónicos con escasa exposición solar, enfermedades hepáticas, insuficiencia renal y patologías que requieran NPT prolongada. El **raquitismo carencial por deficiencia nutricional de fósforo** es muy infrecuente y sólo se observa en niños con NPT prolongada.<sup>17</sup>



3. **Raquitismo pseudo-carencial:** Se debe a un defecto en la función de la enzima 1-alfa-hidroxilasa renal, que cataliza el paso de 25 (OH) vitamina D a 1-25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D, debido a una mutación en el gen CYP27B1 ubicado en el cromosoma 12q14.1 (OMIM # 264700). Los hallazgos bioquímicos son similares al raquitismo carencial, salvo en los niveles de **25 (OH) vitamina D** que son **normales** y los niveles de **1-25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D** **muy disminuidos o ausentes**.<sup>17</sup>
4. **Raquitismo resistente a vitamina D:** Enfermedad autosómica recesiva, muy poco frecuente, caracterizada por resistencia a la acción de la 1-25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D (OMIM 274400). El defecto genético se encuentra en el receptor nuclear de la vitamina D. Desde el punto de vista bioquímico presenta **hipocalcemia severa** a pesar de niveles **muy elevados** de **1-25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D**, **hipofosfatemia**, **hiperparatiroidismo secundario** y **aumento de la FAL**.<sup>17</sup>
5. **Osteopatía del prematuro:** Se caracteriza por una **deficiencia nutricional de calcio y fósforo** en relación a los altos requerimientos de estos minerales que requiere un recién nacido prematuro. Esto produce una inadecuada mineralización del tejido osteoide, que puede ir desde una **osteopenia leve** hasta un cuadro clínico de **raquitismo grave con fracturas**. Los **factores de riesgo** son: **prematurez < 32 semanas**, **peso de nacimiento < 1500 g**, **leche humana sin fortificadores**, **NPT > 4 semanas**, **displasia broncopulmonar**, **tratamiento con corticoides**, **enteritis necrotizante** y **deficiencia de vitamina D materna**. Los síntomas y signos radiológicos suelen aparecer entre la **6<sup>ta</sup> y 12<sup>va</sup> semanas de vida postnatal**. A nivel bioquímico presentan **aumento marcado de la FAL**, **hipofosfatemia**, **calcemia y 25 (OH) vitamina D normal o levemente disminuidas**, **PTH generalmente aumentada**, y a diferencia de los raquitismos hereditarios donde hay una pérdida renal de fosfatos, esta entidad cursa con **hipofosfaturia**.<sup>17-18</sup>

En la **TABLA 1** se muestra un **cuadro comparativo de los hallazgos bioquímicos** en los principales **diagnósticos diferenciales**.

**TABLA 1: COMPARACIÓN DE HALLAZGOS BIOQUÍMICOS EN DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES DE RHF**

	CARENCIAL	PSEUDO-CARENCIAL	RESISTENTE A VITAMINA D	RHLX-RHAD-RHAR	OSTEOPATÍA DEL PREMATURO
FÓSFORO	↓	↓	↓	↓	↓
CALCIO	N o ↓	↓	↓↓	N	N o ↓
FAL	↑	↑↑	↑↑	↑	↑↑
PTH	↑	↑	↑	N	N o ↑
25(OH) VITAMINA D	↓	N	N	N	N o ↓
1-25 (OH) <sub>2</sub> VITAMINA D	Variable	↓	↑	↓	↑
FOSFATURIA	↑	↑	↑	↑↑	↓



Otros **diagnósticos diferenciales** a considerar son:

6. **Osteomalacia inducida por tumores (TIO):** Síndrome paraneoplásico con secreción de FGF23 por tumores mesenquimáticos pequeños, de lento crecimiento, del tipo de tejido conectivo mixto. Es un cuadro muy raro en niños, cursa con hipofosfatemia severa, dolor, debilidad muscular, retardo de crecimiento y alteraciones esqueléticas. El tratamiento consiste en la localización del tumor, lo que es muy difícil, y su remoción. Hay que sospecharlo cuando el cuadro clínico es adquirido o en ausencia de antecedentes familiares. Se presenta a partir de la 2ª década de la vida aunque también se han descrito casos en niños menores de *10 años*.<sup>17-19-20-21</sup>
7. **Acidosis tubular renal proximal (tipo II) (OMIM 179830) con disfunción generalizada del túbulo proximal (síndrome de Fanconi):** Se caracteriza por bicarbonaturia, glucosuria, fosfaturia, uricosuria, aminoaciduria y proteinuria tubulares. En sangre hay acidosis metabólica con hipofosfatemia e hipouricemia. No olvidar el dosaje de estos metabolitos urinarios durante el proceso diagnóstico del paciente.<sup>17</sup>
8. **Tirosinemia tipo I (OMIM #276700):** Es un trastorno autosómico recesivo causado por la deficiencia de la fumaril-aceto-acetato-hidrolasa codificada por el gen FAH ubicado en el cromosoma 15q25.1. Se caracteriza por una enfermedad hepática progresiva y una disfunción tubular secundaria con acidosis tubular renal, hipofosfatemia, hiperfosfaturia y aminoaciduria, llevando a un raquitismo hipofosfatémico.
9. **Cistinosis (OMIM# 219800):** Es una enfermedad metabólica, autosómica recesiva. Se produce por la mutación en el gen CTNS ubicado en el cromosoma 17p13.2 que codifica una proteína de la membrana lisosómica, la cistinosina. Se caracteriza por la acumulación de cistina en el interior de los lisosomas de los diferentes órganos y tejidos, en especial el riñón, produciendo un **síndrome de Fanconi**.
10. **Enfermedad de Dent:** Hay **2 tipos** : **Dent tipo I (60%** de los casos) que resulta de mutaciones en el gen CLCN5 en el cromosoma Xp11.23 (OMIM # 300009) que codifica un transportador del canal de cloro, y **Dent tipo II (OMIM#300555) (15%** de los casos) causado por mutación del gen OCRL en el cromosoma Xq26.1 Ambas enfermedades son ligadas al x recesivas donde el defecto en las células del túbulo contorneado proximal lleva a hipercalciuria, nefrocalcinosis, cálculos renales, insuficiencia renal y raquitismo. Lo más característico es la pérdida de proteínas de bajo peso molecular ( $\beta_2$  microglobulina) pero puede haber glucosuria, aminoaciduria y fosfaturia.
11. **Displasia fibrosa poliostótica aislada o asociada a hiperfunción endócrina (Síndrome de McCune-Albright):** Caracterizado por displasia fibrosa del hueso, máculas café con leche en piel e hiperfunción endócrina. El raquitismo hipofosfatémico está asociado a sobreproducción de FGF23 por el tejido óseo displásico, llevando a la pérdida renal de fosfatos.<sup>17-22</sup>
12. **Síndrome de nevus epidérmico (o síndrome de nevo sebáceo linear):** Caracterizado por múltiples nevos cutáneos sebáceos, verrugosos, hiperpigmentados. Puede acompañarse de severo retardo de crecimiento, malformaciones del sistema nervioso central, hipoacusia, malformación vascular intracraneal y pubertad precoz. La radiología muestra signos compatibles con raquitismo en las metáfisis de los huesos largos pero también lesiones quísticas de borde festoneado a nivel diafisario. Cursa con hipofosfatemia y aumento del FGF23 que lleva a la pérdida renal de fosfatos.<sup>17-23-24-25-26</sup>



## C. TRATAMIENTO

### TRATAMIENTO MÉDICO

1. Se recomienda iniciar el **tratamiento médico** con **sales de fosfatos y calcitriol** una vez realizado el diagnóstico en base a criterios clínicos, radiológicos y de laboratorio.
2. El **objetivo** principal del **tratamiento** es minimizar las alteraciones esqueléticas tanto clínicas como radiológicas, mejorando la velocidad de crecimiento y la estatura final, y disminuyendo el número de cirugías necesarias por alteración del eje de los miembros. En los niños **< 2 años** que aún no tienen signos de raquitismo, el objetivo del tratamiento es que no lo desarrollen. Una vez instituido el tratamiento, el **dolor** mejora o cede completamente, aumenta la **velocidad de crecimiento**, y más tarde disminuyen o se corrigen las **desviaciones de los miembros**. Un **inicio temprano del tratamiento** se correlaciona con un **menor déficit de estatura final**.<sup>27</sup>

Se recomienda que la indicación inicial de **fosfatos** sea a dosis bajas e ir incrementándola paulatinamente cada **3-4 días** hasta alcanzar la que corresponde según la edad, ya que muchas veces produce dolor abdominal y diarrea al iniciar el tratamiento. Si se produce diarrea, descender la dosis e incrementarla más paulatinamente. (**VER ANEXO 3: FORMAS DE PRESENTACIÓN**).

3. Si el **dosaje de 25 (OH) vitamina D** es **bajo (<20 ng/ml)**, además del tratamiento con **calcitriol**, suplementar con esta vitamina hasta alcanzar valores normales.
4. Se recomienda en todas las edades consultar **anualmente** con un médico **especialista en metabolismo fosfocálcico**.
5. En niños pesquisados por **antecedentes familiares de RHF** con hipofosfatemia persistente, sin compromiso clínico ni radiológico, no hay consenso aún para la indicación de tratamiento. En estos casos se sugieren controles evolutivos a intervalos regulares en conjunto con todo el equipo tratante e **IC con el especialista de metabolismo calcio fósforo**.

En la **TABLA 2** se enumeran las **dosis recomendadas** y el **monitoreo clínico según edad**.

### TRATAMIENTO DIETÉTICO

1. Acompañar el **tratamiento médico** de un **plan dietoterápico** que tiene como **objetivos**:
  - Promover una alimentación saludable, que aporte los nutrientes necesarios para el adecuado crecimiento, renoprotectora, y de ser necesario adaptada a los síntomas gastrointestinales por el uso de sales de fosfatos.
  - Mantener un equilibrio hidroelectrolítico adecuado evitando la hipercalciuria y nefrocalcinosis.
2. Para alcanzar estos **objetivos** es necesario consumir todos los **grupos de alimentos** (frutas y verduras, cereales y legumbres, carnes, lácteos, grasas y azúcares).
3. Sugerir e incentivar el consumo de **verduras y frutas** que brindan muchos beneficios: disminuyen el trabajo renal (ya que poseen baja carga proteica y de sodio y aportan potasio cuyo aumento reduce la calciuria y aumenta la reabsorción de fosfato); aumentan el pH urinario (factor protector para la formación de cálculos renales); tienen alto contenido de agua (la ingesta de líquidos basados principalmente en agua es fundamental para evitar la cristalización del calcio urinario); los cítricos aportan también citrato (alcalinizante urinario que aumenta la solubilidad de las sales de calcio, reduciendo el riesgo de formación de complejos de calcio).



4. Si el paciente tuviera **sintomatología gastrointestinal** por el uso de sales de fosfatos, proponer el consumo de **fibra soluble** (calabaza, zanahoria, etc.) a expensas de la **insoluble** (acelga, hinojo, etc.) y el consumo de **lácteos con reducción de lactosa** (por ejemplo: leche en cartón amarillo, quesos y yogures) hasta que se resuelva la sintomatología.
5. Debido a que en nuestro país el consumo de **proteínas ad libitum** es alto, se sugiere la realización de una **consejería**, no una dieta con cantidades fijas, donde se proponga al paciente y su familia un **cambio de hábito** disminuyendo el consumo de proteínas y aumentando el consumo de verduras, frutas y cereales en la dieta.
6. Se aconseja cubrir las **recomendaciones de proteínas (FAO, OMS/UNU 2001)**<sup>73</sup> y de ellas un **50% de alto valor biológico**. No suprimir el consumo de **lácteos**, por su aporte de proteínas de buena calidad y de calcio altamente biodisponible (cubrir las **recomendaciones**).<sup>28-29-72</sup>

La realización de un plan de **dieta hiposódica moderada** es el consejo dietoterápico fundamental para la **renoprotección** y la intervención terapéutica más eficaz para disminuir o suprimir la **hipercalcemia**, ya que el sodio inhibe la reabsorción tubular de calcio y disminuye la excreción de citrato.<sup>30</sup>

Respecto al grupo de **azúcares**, la consejería acerca de la disminución del consumo de **azúcar** (que incluye dulces, caramelos, etc.) es necesaria para no incrementar aún más el riesgo de formación de caries dentales. También se desaconseja el consumo de **gaseosas**.

## D. ASESORAMIENTO GENÉTICO

Dada la heterogeneidad genética de esta entidad (autosómica dominante o recesiva, ligada al X recesiva o dominante) es necesario considerar la transmisión familiar analizando la genealogía para cada paciente, o en casos en que se pudo identificar el gen basarse en ello para realizar el **asesoramiento genético**.

Un **caso esporádico sin antecedentes familiares** podría tratarse de un caso **de novo** o **heredado** y por ello es importante controlar en ambos padres el metabolismo fosfocálcico dada la variabilidad clínica de expresión que presenta la entidad.

En casos de **transmisión ligada al X dominante** que es la forma más prevalente, los varones afectados transmitirán la mutación o variante patogénica a todas sus hijas pero a ninguno de sus hijos. La mujer afectada transmitirá la mutación o variante patogénica al **50%** de su descendencia ya sean varones o mujeres, pero dada la gran variabilidad clínica, la severidad del cuadro no se podrá predecir.

En los **casos de novo** el riesgo de recurrencia para próximos hijos de los **padres** es bajo.

Los **niños** afectados de esta condición necesitan recibir **asesoramiento genético** para su futura descendencia cuando lleguen a edad reproductiva.

El **diagnóstico prenatal** para los pacientes con riesgo de recurrencia aumentado es posible en los casos en donde con anterioridad se detectó por estudio molecular la variante patogénica de la familia pero no está disponible en nuestro medio aún.<sup>31</sup>



**TABLA 2: RANGO DE DOSIS DE SUPLEMENTO DE FOSFATOS Y CALCITRIOL Y CONTROLES POR EDAD (MODIFICADO DE<sup>2</sup>)**

RANGO ETARIO	SUPLEMENTO CON FOSFATOS	CALCITRIOL	CONTROLES Y SUPERVISIÓN	PERIODICIDAD DE CONTROLES
<b>Menores de 3 años</b>	55-70 mg/kg/día 5 a 6 veces día	30 nanogramos/kg/día en 1-2 tomas diarias	<p><b>Clínica</b> Peso, longitud corporal, perímetro cefálico, incurvación de miembros Fondo de ojo</p> <p><b>Laboratorio</b> Sangre: calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, PTH, creatinina Orina: índice calcio/creatinina</p> <p><b>Imágenes</b> Radiografías Ecografía renal</p>	<p>Cada 3 meses</p> <p>Cada 6 meses</p> <p>Cada 3 meses</p> <p>Según clínica Anual</p>
<b>3 años hasta antes del inicio puberal</b>	45-60 mg/kg/día 5 a 6 veces/día	20-25 nanogramos/kg/día en 2 tomas diarias	<p><b>Clínica</b> Peso, estatura, perímetro cefálico, incurvación de miembros, dolor, dientes. Fondo de ojo</p> <p><b>Laboratorio</b> Sangre: calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, PTH, creatinina. Orina (24 hs): calcio y fósforo, sodio, creatinina.</p> <p><b>Imágenes</b> Radiografías Ecografía renal</p>	<p>Cada 4 meses</p> <p>Anual hasta los 6 años</p> <p>Cada 4 meses</p> <p>Según clínica Anual</p>
<b>Pubertad*</b>	35-50 mg/Kg/día 5 a 6 veces/día	10-15 nanogramos/kg/día en 2 tomas diarias	<p><b>Clínica</b> Peso, estatura, perímetro cefálico, incurvación de miembros, dolor, dientes.</p> <p><b>Laboratorio</b> Sangre: calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, PTH, creatinina Orina (24 hs): calcio, fósforo, sodio, creatinina.</p> <p><b>Imágenes</b> Radiografías Ecografía renal</p>	<p>Cada 4 meses</p> <p>Cada 4 meses</p> <p>Según clínica Anual</p>
<b>Adolescentes con estatura final adulta #</b>	0-1000 mg/día 2 veces/día (ver indicación en texto)	0-750 nanogramos/día en 2 tomas diarias (ver indicación en texto)	<p><b>Clínica</b> Peso, movilidad, dolor, incurvación de miembros, dientes.</p> <p><b>Laboratorio</b> Sangre: Calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, PTH, creatinina Orina (24 hs): calcio</p> <p><b>Imágenes</b> Ecografía renal</p>	<p>Anual</p> <p>Anual</p> <p>Anual</p>

Se recomienda en todas las edades consultar anualmente con un médico especialista en metabolismo fosfocálcico.

\* Se define como inicio de pubertad: Niñas: aparición de botón mamario, estadio II de Tanner. Niños: aumento del tamaño testicular de 4 cc con orquídometro de Prader o estadio II de desarrollo de genitales.<sup>8</sup>

# Se considera que el/la adolescente ha alcanzado su estatura final si presenta desarrollo puberal adulto: Mujeres: estadio V de Tanner ó 2 años post menarca + Velocidad de crecimiento menor a 1 cm/año por 2 años consecutivos + edad ósea adulta. Varones: estadio V de Tanner + velocidad de crecimiento menor a 1 cm/año por 2 años consecutivos + edad ósea adulta.<sup>8</sup>



## E. SEGUIMIENTO

- Una vez iniciado el tratamiento los **resultados esperados** son los siguientes y en esta **cronología**:
  1. *Reducir el dolor y aumentar la movilidad.*
  2. *Descender los valores de fosfatasa alcalina hasta valores cercanos a los normales para la edad.*
  3. *Mejorar los signos raquíuticos en el esqueleto.*
  4. *Lograr una velocidad de crecimiento normal.*
  5. *Disminuir o corregir completamente las alteraciones de ejes de los miembros.*
- Tener en claro que **el objetivo NO es normalizar los valores de fósforo en sangre** ya que éste se pierde permanentemente por el túbulo renal.
- Se recomienda realizar **ajustes periódicos de las dosis** según cambios en el peso corporal, la velocidad de crecimiento y la mineralización esquelética.

El **control de tratamiento** es **clínico, de laboratorio y radiológico**:

### a. Clínico:

- Ante una disminución de la velocidad de crecimiento o mayor incurvación de los miembros inferiores pensar en mala adherencia al tratamiento o la necesidad de ajustar la dosis.

### b. Laboratorio:

- El marcador sérico más útil de la respuesta esquelética es la actividad de la **fosfatasa alcalina**: en general está moderadamente elevada antes del tratamiento, desciende cuando éste se instituye, pero tener en cuenta que raramente se normaliza en forma completa.
- Realizar **controles cada 3-4 meses** en busca de **hipercalciuria, hiperparatiroidismo o hipercalcemia**.
- **Hiperparatiroidismo**: Raramente presente al momento del diagnóstico, está asociado al tratamiento y en general es secundario a altas dosis de sales de fosfato o dosis bajas de calcitriol. Si los niveles de **PTH** persisten **altos (> 72 pg/ml en 3 determinaciones consecutivas con intervalos de 4 meses)** evaluar junto al equipo tratante para buscar posibles causas (baja ingesta de lácteos, enfermedades malabsortivas, adherencia al tratamiento baja o irregular). Descartadas éstas, si persiste el **hiperparatiroidismo** aumentar la dosis de **calcitriol** y/o disminuir la dosis de **fosfatos**. Si aún así persiste, suspender el tratamiento con **fosfatos y calcitriol** y derivar al **especialista**.
- **Hipercalciuria y Nefrocalcinosis**: Si aparecen como complicación del tratamiento (asociadas a dosis altas de calcitriol y/o bajas de fosfatos o falta de adherencia al tratamiento dietético) reducir la dosis de calcitriol y reforzar la dieta. Si durante el seguimiento persiste **hipercalciuria** o se detecta **nefrocalcinosis** suspender tratamiento y revalorar con equipo tratante. Si se detecta **nefrocalcinosis** en etapa diagnóstica pensar en patología renal y consultar con **nefrólogo pediatra**.<sup>16-32-33</sup>
- Si se sospecha **mala adherencia al tratamiento** medir **fosfato total excretado por riñón en orina de 24 hs**, cuyo valor total en **mg/día** debe aproximarse a la dosis terapéutica total de fosfato indicada.

### Qué se necesita evitar:

- *Buscar la normalización de la fosfatemia con el tratamiento.*
- *Tratamiento con fosfatos sin calcitriol por mayor riesgo de hiperparatiroidismo.*
- *Tratamiento con dosis muy altas de calcitriol, o calcitriol sin sales de fosfatos por mayor riesgo de hipercalciuria y nefrocalcinosis.*

### c. Radiológico:

- Solicitar radiografías en etapa diagnóstica, como control del tratamiento o cuando se planifica un tratamiento quirúrgico. Buscar mejoría de alteraciones metafisarias y densidad ósea generalizada.
- Para evaluar mejoría radiológica en forma estandarizada recurrir al **score de raquitismo**.<sup>34</sup>



## INDICACIÓN DE TRATAMIENTO Y MONITOREO SEGÚN EDAD

### 1. Menores de 3 años

- Indicar una **dosis de fosfatos** de **55-70 mg/kg/día**, **5-6 veces/día** y una **dosis de calcitriol** de **30 nanogramos/kg/día** repartida en **2 dosis diarias**.
- En niños **< 2 años** con diagnóstico de **RHF** basado en antecedentes familiares y fosfatemia persistentemente baja y signos incipientes de compromiso clínico o radiológico, iniciar tratamiento a dosis más bajas ya que se ha descrito mayor riesgo de nefrocalcinosis en este subgrupo.<sup>35</sup>

#### Clínico:

- Control cada **3 meses** con evaluación de crecimiento de peso, longitud corporal y perímetro cefálico.
- Evaluar la presencia de alteraciones del eje de miembros inferiores, medir la distancia intercondílea o intermaleolar según corresponda y comparar con las referencias según edad (**VER ANEXO 1**).
- Evaluar la presencia de deformidad de la cabeza/cráneo, presencia de dolor, desarrollo motor y actividad física.
- Examen oftalmológico y fondo de ojo cada **6 meses**.
- Evaluar dentición, edad de aparición y estado de la misma.

#### Laboratorio (cada 3 meses):

- **Sangre:** calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, PTH, creatinina.
- **Orina:** índice calcio/creatinina.

#### Imágenes:

- Radiografía de manos y muñecas y de ambos miembros inferiores (frente) al año de iniciado el tratamiento y luego según evolución.
- Radiografía de cráneo al diagnóstico y luego anual.
- Ecografía renal anual.

#### Guía anticipatoria

- Evaluar el conocimiento de la condición y el grado de comprensión
- Resaltar la importancia de la adherencia al tratamiento a largo plazo.
- Promover hábitos de vida y dieta saludables.
- Visita al odontólogo.
- Reforzar el asesoramiento genético y evaluar posibles casos familiares.
- Al tratarse de una enfermedad poco frecuente y de tratamiento prolongado, conversar sobre el financiamiento para asegurar la continuidad del mismo.<sup>36</sup>



## 2. Desde 3 años hasta el inicio de la pubertad

- Indicar una **dosis de fosfatos de 45-60 mg/kg/día, 5-6 veces/día** y una **dosis de calcitriol de 20-25 nanogramos/kg/día** repartido en **2 dosis diarias**.

### Clínico:

- Control cada **4 meses** con evaluación de crecimiento de peso, longitud corporal y perímetro cefálico.
- Evaluar la presencia de alteraciones del eje de miembros inferiores, medir la distancia intercondílea o intermaleolar según corresponda y comparar con las referencias según edad (**ANEXO 1**).
- Evaluar la presencia de deformidad de la cabeza/cráneo, dolor, desarrollo motor y actividad física.
- Examen oftalmológico con fondo de ojo al diagnóstico y luego **anual** hasta los **6 años de edad**.
- Evaluar dentición, edad de aparición y estado de la misma.

### Laboratorio (cada 4 meses):

- **Sangre:** calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, PTH, creatinina.
- **Orina de 24 hs:** fósforo, calcio, sodio y creatinina.

### Radiológico:

- Ecografía renal anual.
- Radiografía de manos y muñecas y de ambos miembros inferiores (frente) al año de inicio del tratamiento y luego cada **2 años** ó según evolución.
- Radiografía de cráneo al diagnóstico y luego **anual** hasta los **6 años**.

### Guía anticipatoria:

- Hablar con los padres sobre el desempeño escolar, independencia y sociabilización.
- Reforzar el asesoramiento genético y evaluar posibles casos familiares.
- Promover hábitos de vida y dieta saludables.
- Visita al odontólogo
- Promover deportes como natación y ciclismo y desalentar deportes con riesgo de alto impacto.
- Al tratarse de una enfermedad poco frecuente y de tratamiento prolongado, conversar sobre el financiamiento para asegurar la continuidad del mismo.<sup>36</sup>

## 3. Durante la pubertad †

- Indicar una **dosis de fosfatos de 35-50 mg/kg/día 5-6 veces/día** y una **dosis de calcitriol de 10-15 nanogramos/kg/día** repartido en **2 dosis diarias**.

† Se define inicio de pubertad: Niñas: aparición de botón mamario, estadio II de Tanner. Niños: aumento del tamaño testicular de 4 cc con orquídometro de Prader o estadio II de desarrollo de genitales.<sup>8</sup>



#### Clínico:

- Control cada **4 meses** con evaluación del crecimiento del peso, estatura, perímetro cefálico y desarrollo puberal.
- Evaluar la presencia de alteraciones del eje de miembros inferiores.
- Evaluar dentición, edad de aparición y estado de la misma.
- Evaluar la presencia de dolor y actividad física.

#### Laboratorio (cada 4 meses):

- **Sangre:** calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, PTH, creatinina.
- **Orina de 24 hs:** fósforo, calcio, sodio y creatinina.

#### Radiológico:

- Ecografía renal anual.
- Radiografía de manos y muñecas y de ambos miembros inferiores (frente) al año de iniciado el tratamiento y luego cada **2 años** ó según evolución.

#### Guía anticipatoria:

- Evaluar con el adolescente el conocimiento de la condición, el grado de comprensión, su independencia en el cumplimiento y toma de la medicación y la importancia de la adherencia al mismo durante esta etapa de la vida. Administrar *TRAQ* para evaluar preparación del adolescente para la transición al médico de adultos.<sup>37</sup>
- Promover hábitos de vida y dieta saludables.
- Promover vínculos sociales, amistades, actividades deportivas y recreativas.
- Prevención de adicciones (alcohol, tabaco, drogas).
- Conversar sobre desarrollo sexual, sexualidad, parejas.
- Prevención de embarazos no deseados y enfermedades de transmisión sexual.
- Hablar sobre proyectos de vida futuros, estudios e inserción laboral.
- Reforzar asesoramiento genético.

#### 4. Niños/as que alcanzaron estatura final adulta<sup>§</sup>

- No hay consenso aún sobre la indicación de tratamiento en forma permanente luego de que se alcanzó la **estatura final adulta**. Está aceptado que el tratamiento se reinicie o continúe si hay dolor o si se planifica alguna cirugía ósea.

<sup>§</sup>Se considera que el/la adolescente ha alcanzado su estatura final si presenta desarrollo puberal adulto: Mujeres: estadio V de Tanner ó 2 años post-menarca + velocidad de crecimiento < 1 cm/año por 2 años consecutivos + edad ósea adulta. Varones: desarrollo puberal adulto, estadio V de Tanner + velocidad de crecimiento < 1 cm/año por 2 años consecutivos + edad ósea adulta.<sup>8</sup>



- El **dolor** puede ser secundario a **microfracturas** u **osteomalacia**, por lo que el tratamiento en esta etapa tiene por **objetivos** reducir el dolor y la osteomalacia y/o ayudar a la consolidación ósea en caso de fracturas o si se programa una **intervención quirúrgica** en los próximos **3 a 6 meses**.
- En pacientes sintomáticos, si en un período de **9 a 12 meses** no se alcanzan los objetivos del tratamiento a nivel individual se aconseja discontinuarlo.<sup>1</sup>
- Se sugiere una **dosis aproximada de calcitriol** de **750 nanogramos/día** repartido en **2 dosis diarias** y de **fosfatos** de **750-1000 mg/día** repartido en **2 veces al día**.

#### Clínica:

- Control anual del peso, alteración del eje de miembros, dientes, presencia de dolor, movilidad.

#### Laboratorio (anual):

- **Sangre:** calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, PTH, creatinina.
- **Orina (24 hs):** fósforo, calcio, sodio y creatinina.

#### Imágenes:

- Ecografía renal anual si está bajo tratamiento.

#### Guía anticipatoria:

- Evaluar con el adolescente el conocimiento de la condición, el grado de comprensión, su independencia en la toma de la medicación y la importancia de la adherencia durante esta etapa de la vida. Administrar **TRAQ** para evaluar preparación del adolescente para la transición al médico de adulto.<sup>37</sup>
- Consulta al especialista en metabolismo calcio-fósforo en caso de embarazo.
- Promover hábitos de vida y dieta saludables.
- Promover vínculos sociales, amistades, actividades deportivas y recreativas.
- Prevención de adicciones (alcohol, tabaco, drogas).
- Conversar sobre desarrollo sexual, sexualidad y parejas.
- Prevención de embarazos no deseados y enfermedades de transmisión sexual.
- Hablar sobre proyectos de vida futuros, estudios e inserción laboral
- Reforzar asesoramiento genético.



## F. SEGUIMIENTO Y TRATAMIENTO DE OTRAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS

### CRECIMIENTO

Los RHF causan **retardo de crecimiento** con **desproporción corporal** y **reducción de estatura final** aunque existe una gran variabilidad en su presentación.<sup>27-38</sup> La longitud de los miembros inferiores está más afectada que la del tronco y la desproporción corporal puede agravarse durante la niñez y adolescencia.<sup>39</sup> Con el tratamiento médico hay mejoría de la velocidad de crecimiento y de las alteraciones esqueléticas; sin embargo, no hay crecimiento compensatorio secundario al retardo de crecimiento que ocurrió antes de iniciar el mismo.<sup>27</sup> Durante la adolescencia tienen un empuje puberal normal<sup>40-41</sup>; debido a esto el déficit de estatura final es similar al déficit prepuberal.

El **tratamiento** convencional desde temprana edad tiene impacto positivo en la estatura final.<sup>27-42-43-44</sup>

Sin embargo, algunos reportes contradicen estos hallazgos con respuesta al tratamiento variable.<sup>45-46</sup>

**Adultos** con RHF tienen **estatura** baja con un **sDS promedio de -1.9** y **desproporción corporal con miembros cortos (-2,7 sDS)**.<sup>47</sup> En nuestro medio, la **estatura final promedio** es más baja, de alrededor de **-3 sDS**.<sup>27-41</sup>

Sobre el **tratamiento con hormona de crecimiento**, una **revisión sistemática Cochrane 2005 (revisada en 2011)** que encontró sólo un **ensayo clínico** con **5 niños** tratados con esta hormona, concluye que no hay evidencias suficientes de que este tratamiento se asocie a cambios a largo plazo en crecimiento, metabolismo mineral endócrino, función renal, densidad mineral ósea o proporciones corporales.<sup>48</sup>

### CRANEOSINOSTOSIS

La **craneosinostosis** se ha descrito asociada a RHF y otras **enfermedades metabólicas**.<sup>49-50</sup> Habitualmente se desarrolla tardíamente después de los **18 meses de edad** o puede ser **subclínica**. Se presenta más frecuentemente como **sinostosis sagital (escafocefalia)** y **metópica (trigonocefalia)**, aunque los pacientes pueden presentar cierre de todas las suturas craneanas. También se ha descrito la presencia de **malformación de Arnold Chiari** asociada.<sup>51-52-53-54-55-56-57</sup>

### Recomendaciones:

- Evaluar el **crecimiento** del perímetro cefálico regularmente y controlar su crecimiento graficándolo en **referencias poblacionales según edad y sexo**.<sup>8</sup> Si bien puede haber crecimiento normal, estar atento a la presencia de deformidad del cráneo. Aún con crecimiento y forma craneana normales, aunque no existe una recomendación clara, sugerimos **control clínico** hasta los **5-6 años de edad**.
- **Fondo de ojo**: Para descartar la presencia de **edema de papila** sin otra manifestación de hipertensión endocraneana, realizarlo en la **1ª consulta** a cualquier edad y repetirlo cada **6 meses** hasta los **3 años de edad**, y luego **anualmente** hasta los **6 años**.
- **Radiografía de cráneo**: Realizarla en la **1ª consulta** a cualquier edad, buscando **aumento de las impresiones digitiformes** y de **cierre precoz de alguna sutura**. Si la **1ª consulta** se realiza antes del **1º año de edad** y no hay en ese momento **sinostosis**, repetir **anualmente** hasta los **6 años de edad**.
- **Tomografía axial computada (TAC) con ventana ósea y reconstrucción 3D**: solicitar si hay dudas en la radiología, **crecimiento lento del perímetro cefálico** o **deformidad cefálica**, previa **IC con Neurocirugía**.



**Tener en cuenta que:**

- *El desarrollo y evolución de la craneosinostosis es independiente del tratamiento y su adherencia.*
- *La detección precoz de hipertensión endocraneana (edema de papila) es fundamental para evitar la pérdida de visión.*
- *La corrección quirúrgica de la craneosinostosis es esencial para lograr un desarrollo cerebral normal y una morfología craneana aceptable.*

**ABSCEOS DENTALES**

En niños con **RHF** son comunes los **abscesos dentales** por defecto en la dentina ya que el esmalte es relativamente normal. Se ha descrito que un **25%** de los niños lo desarrollan en la **1ª dentición** y que la presencia de un absceso dental predice el desarrollo de futuros abscesos. Los abscesos pueden ocurrir en ausencia de caries dentales y no se ha demostrado que el tratamiento con sales de fosfato y calcitriol impacte favorablemente evitando su aparición.

- Se recomienda **control odontológico** desde temprana edad. <sup>58-59-60-61-62-63-64</sup>

**HIPOACUSIA**

La **hipoacusia** en pacientes con **RHF** se presenta en forma variable e inconstante.

En el **RHLX** se ha descrito la presencia de **hipoacusia neurosensorial** a partir de los **17-18 años de edad**. En **adultos** con esta condición se recomiendan **controles audiométricos**. Sin embargo, en **niños** no hay evidencias suficientes para recomendar controles periódicos de audición. <sup>58-65-66-67-68</sup>

En niños con **RHAR** se describe **hipoacusia de inicio temprano** atribuida a estrechez de los canales auditivos internos. <sup>69</sup>

**DESEJES DE MIEMBROS INFERIORES**

Los niños con **RHF** presentan **alteración del eje de miembros inferiores** que es **progresiva** y se torna más evidente con el inicio de la deambulación. Este deseoje está caracterizado por una incurvación en el **plano frontal** en **varo** o **valgo** de las regiones diafisarias y metafisarias de los huesos largos, combinada con deformidad en el **plano sagital** (generalmente **antecurvatum femoral y tibial**). También es frecuente la **torsión interna aislada de la tibia y el peroné**. <sup>70</sup>

Secundariamente al deseoje pueden presentar dolor, desarrollar displasia de rótula con subluxación y problemas en la marcha. El deseoje de la rodilla provoca con el tiempo inestabilidad articular por laxitud y elongación ligamentaria.

El **estudio radiológico simple** habitualmente es suficiente para evaluar las deformidades y planificar las correcciones.

En pacientes con buena adherencia al **tratamiento médico**, se observa en primera instancia el alivio del dolor y luego una lenta y progresiva corrección del compromiso esquelético. No obstante, puede persistir algún grado de incurvación que requiera corrección quirúrgica.



### Tratamiento quirúrgico

Se indica cuando el paciente mejora en los aspectos clínicos y de laboratorio con valores de fosfatasa alcalina normales o cercanos a la normalidad y con buena adherencia al tratamiento; de lo contrario los deseos pueden recidivar.

- En **niños con persistencia del cartílago de crecimiento** evaluar la posibilidad de **crecimiento guiado** como primera opción. Mediante el **uso de grapas o placas en 8** se inhibe parcialmente y de manera transitoria el crecimiento fisario de un lado de la fisis (**hemiepifisiodesis**). El crecimiento del lado contrario irá progresivamente corrigiendo la deformidad.
- En **niños con epífisis cerradas o con persistencia del cartílago de crecimiento** pero con **severa alteración del eje de miembros** se prefiere la corrección con **osteotomías**. En general las deformidades son multiapicales y es imposible corregirlas con una sola osteotomía. Se pueden utilizar **tutores externos**, ya que facilitan la resolución de la deformidad y permiten la corrección mediante una o dos osteotomías, agregando traslación de los fragmentos. Esto significa lograr un eje mecánico aceptable, sin restablecer el eje anatómico. Facilita además la carga precoz de peso y la movilización articular. Las **complicaciones del tutor** son: largos tiempos de consolidación, posibilidad de refractura y recidiva de la deformidad luego de retirados los mismos.
- En pacientes en **etapa final de crecimiento con epífisis cerradas** otra opción es el **uso de clavos endomedulares acerrojados** que en su colocación atraviesan las fisis. Estos dejan un eje anatómico perfecto, pero requieren varias osteotomías.

No aconsejamos el **uso de placas** (debido a la posibilidad de fracturas en el hueso patológico) ni de **clavos elásticos** (ya que difícilmente controlan la rotación y en un hueso patológico pueden requerir de inmovilización adicional con yesos o tutor).

***Tener en cuenta que:** en todos los casos el tratamiento médico previo y posterior a la cirugía debe ser adecuado, para evitar una recidiva de las deformidades o compromiso en la consolidación ósea.*

### Manejo del tratamiento médico previo a una cirugía

En pacientes con **RHF** que requieren una intervención quirúrgica de cualquier tipo se sugiere:

- Suspender el tratamiento con sales de fosfato y calcitriol cuando se inicie el ayuno para la cirugía. Luego de la intervención quirúrgica, cuando tenga tolerancia oral continuar con la misma dosis quirúrgica.
- Estimular la movilidad precoz del paciente.
- No corregir los niveles de fósforo en sangre por vía endovenosa, salvo que el paciente tenga síntomas asociados a hipofosfatemia.



## ANEXOS

### ANEXO 1

**TABLA 3: VALORES NORMALES DE DISTANCIA INTERCONDÍLEA (DIC) Y DISTANCIA INTERMALEOLAR (DIM) SEGÚN EDAD**

EDAD	GENU VALGO (DIM)	GENU VARO (DIC)
<b>6 meses</b>	0-2 cm	0-5 cm
<b>12 meses</b>	0-2 cm	0-4 cm
<b>2 años</b>	< 6 cm	0-2 cm
<b>3-4 años</b>	< 6 cm	0-2 cm
<b>7 años</b>	< 6 cm	0-2 cm

**Recomendaciones:** <sup>11-12-13</sup>

Estudiar todo niño con:

- Antecedentes familiares de alteración del eje de miembros inferiores
- Asimetría en el eje de miembros inferiores
- Distancia intercondílea mayor a 3 cm o distancia intermaleolar mayor a 7 cm



## ANEXO 2

### VALORES NORMALES DE LABORATORIO

**TABLA 4: VALORES NORMALES DE CALCIO, FÓSFORO Y FOSFATASA ALCALINA EN SANGRE SEGÚN EDAD <sup>14</sup>**

EDAD	CALCEMIA (mg/dl)	FOSFATEMIA (mg/dl)	FOSFATASA ALCALINA (UI/L)	
			Niños	Niñas
1-30 días	8,7-11,0	4,0-7,3		
31-365 días	8,9-10,9	4,2-6,7	107-366	133-335
1-3 años	8,9-10,5	3,9-6,0	116-293	125-294
4-6 años	8,9-10,2	3,7-5,7	110-286	109-290
7-9 años	8,9-10,2	3,8-5,6	110-302	128-318
10-12 años	8,9-10,2	3,6-5,5	91-291	98-348
13-15 años	8,8-10,1	3,2-5,4	106-343	45-216
16-18 años	8,7-10,1	2,9-5,0	54-221	36-149

**TABLA 5: VALORES NORMALES DE FÓSFORO EN SANGRE \*\* <sup>71</sup>**

FOSFATEMIA NORMAL EN mg/dl (mM)			
EDAD (AÑOS)	CENILO 50	CENILO 2,5	CENILO 97,5
0-0,5	6,7 (2,15)	5,8 (1,88)	7,5 (2,42)
2	5,6 (1,81)	4,4 (1,43)	6,8 (2,20)
4	5,5 (1,77)	4,3 (1,38)	6,7 (2,15)
6	5,3 (1,72)	4,1 (1,33)	6,5 (2,11)
8	5,2 (1,67)	4,0 (1,29)	6,4 (2,06)
10	5,1 (1,63)	3,8 (1,24)	6,2 (2,01)
12	4,9 (1,58)	3,7 (1,19)	6,1 (1,97)
14	4,7 (1,53)	3,6 (1,15)	6,0 (1,92)
16	4,6 (1,49)	3,4 (1,10)	5,8 (1,88)
20	4,3 (1,39)	3,1 (1,01)	5,5 (1,78)
Adulto	3,6 (1,15)	2,7 (0,87)	4,4 (1,41)

**\*\*Dosaje de PTH (en tubo con EDTA) VN: molécula intacta (DPC) <72 pg/ml (con calcemia normal). Ver valores de referencia del laboratorio donde se realiza el dosaje.**

**Dosaje de 25 (OH) vitamina D: en verano los valores son más altos que en invierno. VN: > 20 ng/ml.**

**Dosaje 1-25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D: no es indispensable para el diagnóstico. Ver valores de referencia del laboratorio donde se realiza el dosaje.**



### ANEXO 3 FORMAS DE PRESENTACIÓN

#### SALES DE FOSFATOS

##### PREPARADOS MAGISTRALES

- **Jarabe mono-disódico (dura 15 días en la heladera)**

Fosfato monosódico	1,82 g
Fosfato disódico	7,68 g (corresponden al anhidro)
Sorbitol	30 ml
Agua destilada CSP	100 ml

*1ml = 20 mg de fósforo y 1,2 mEq de Sodio*

- **Jarabe monopotásico (dura 15 días en la heladera)**

Fosfato monopotásico	40 mg/ml
----------------------	----------

*1ml = 9 mg de fósforo y 0,3 mEq de potasio*

- **Comprimidos:** Cada comprimido contiene:

Fosfato dibásico de sodio	852mg
Fosfato monopotásico	155mg
Fosfato monobásico de sodio	130mg

*1 comp. = 250 mg de fósforo*

*En niños pequeños se pueden indicar comprimidos, partir y disolver para administrar conjuntamente con jugo de naranja o alimentos blandos.*

- **Solución de Joulie**

Fosfato disódico	13,6 g
Ac fosfórico	5,87 g
Agua destilada	100 ml

*1ml = 30,44 mg de fósforo elemental*

#### 1-25 (OH)<sub>2</sub> VITAMINA D (CALCITRIOL)

1 cápsula = 250 nanogramos

Cajas por 30 cápsulas

*En niños pequeños, abrir la cápsula y aplicar sublingual.*



## BIBLIOGRAFÍA

- 1 Carpenter TO, Imel E, Holm IA et al. A Clinician's guide to x-linked hypophosphatemia. *J. Bone Miner. Res.* 2011; 26 (7): 1381-1388.
- 2 Linglart A, Bioso-Duplan M, Briot K, et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocr. Connect.* 2014; 3: R13-30.
- 3 Sahay M, Sahay R. Renal rickets-practical approach. *Indian J. Endocrinol. Metabol.* 2013; 17 (suppl. 1): 35-44.
- 4 Imel EA, Carpenter TO. A Practical Clinical Approach to Paediatric Phosphate Disorders. *Endocr. Dev.* 2015; 28: 134-161.
- 5 Endo I, Fukumoto S, Ozono K, Namba N, Inoue D, Okazaki R, Yamauchi M, Sugimoto T, Minagawa M, Michigami T, Nagai M, Matsumoto T. Nationwide survey of fibroblast growth factor 23 (FGF23)-related hypophosphatemic diseases in Japan: prevalence, biochemical data and treatment. *Endocr. J.* 2015; 62 (9): 811-816.
- 6 Econs MJ et al. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets is linked to chromosome 12p13. *J. Clin. Invest.* 1997; 1: 100: 2653-2657.
- 7 Negri LA et al. Distintas formas de presentación clínica de un raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante por mutación del factor de crecimiento fibroblástico 23 en una familia. *Medicina (Buenos Aires)* 2004; 64: 103-106.
- 8 Guías para la Evaluación del crecimiento físico. Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo. SAP 2013. Ideográfica.
- 9 Del Pino M, Orden AB, Arenas MA, Caíno S y Fano V. Referencias argentinas de estatura sentada y longitud de miembros inferiores de 0 a 18 años. *Medicina Infantil* 2016; XXIII: 279-286.
- 10 Del Pino M, Orden AB, Arenas MA y Fano V. Referencias argentinas para la evaluación de las proporciones corporales desde el nacimiento a los 17 años de edad. *Arch. Arg. Pediatr.* 2017; 115.(3): 234-240.
- 11 Baroni EL. Genu varo? Varo fisiológico. *Medicina Infantil* 2013; XX (2): 133-139.
- 12 Shopfner CE, Gene Coin C. Genu varus and valgus in children. *Radiology* 1969; 92: 723-732.
- 13 Heath CH, Staheli LT. Normal limits of knee angle in white children-genu varum and genu valgum. *J. Pediatr. Orthop.* 1993; 13: 259-262.
- 14 D'Isa G y col. Estimación del intervalo de referencia de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina séricos en población pediátrica utilizando una base de datos por el metodo de Hoffmann modificado. *Medicina Infantil* 2016, XXIII (1): 8-12.
- 15 Carpenter TO. New perspectives on the biology and treatment of X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatr. Clin. North Am.* 1997; 44 (2):443-466.
- 16 SAP. Comité Nacional de Nefrología Pediátrica. *Nefrología Pediátrica. Segunda Edición.* Bs. As: Fundasap ediciones, 2008.
- 17 *Pediatric Bone: Biology & Diseases.* Glorieux FH, Juppner H, Pettifor JM editors Academic Press, San Diego, CA, USA: 2012 p 699-719.
- 18 Guías de seguimiento del RN de riesgo. Ministerio de Salud. 2001; 8: 100-103.
- 19 Hu FK, Yuan F, Jiang CY, Lv DW, Mao BB, Zhang Q, Yuan ZQ, Wang Y. Tumor-induced osteomalacia with elevated fibroblast growth factor 23: a case of phosphaturic mesenchymal tumor mixed with connective tissue variants and review of the literature. *Chin. J. Cancer* 2011 ; 30: 794-804.
- 20 Chong WH, Andreopoulou P, Chen CC. Tumor localization and biochemical response to cure in tumor-induced osteomalacia. *J. Bone Miner. Res.* 2013; 28: 1386-1398.
- 21 Amblee A, Uy J, Senseng C, Hart P. Tumor-induced osteomalacia with normal systemic fibroblast growth factor-23 level. *Clin. Kidney J.* 2014; 7: 186-189.
- 22 Riminucci M, Collins MT, Fedarko NS, Cherman N, Corsi A, White KE, Waguespack S, Gupta A, Hannon T, Econs MJ, Bianco P, Gehron Robey P. FGF-23 in fibrous dysplasia of bone and its relationship to renal phosphate wasting. *J. Clin. Invest.* 2003; 112: 683-692.
- 23 Hoffman WH, Jueppner HW, Deyoung BR, O'dorisio MS, Given KS. Elevated fibroblast growth factor-23 in hypophosphatemic linear nevus sebaceous syndrome. *Am. J. Med. Genet. A.* 2005; 30; 134: 233-236.
- 24 Narazaki R, Ihara K, Namba N, Matsuzaki H, Ozono K, Hara T. Linear nevus sebaceous syndrome with hypophosphatemic rickets with elevated FGF-23. *Pediatr. Nephrol.* 2012; 27: 861-863.
- 25 Hosalkar HS, Jones DH, Offiah A, Hall C. Linear sebaceous naevus syndrome and resistant rickets. *J. Bone Joint Surg. Br.* 2003; 85: 578-583.
- 26 Kishida ES, Muniz Silva MA, da Costa Pereira F et al. Epidermal nevus syndrome associated with adnexal tumors, spitz nevus, and hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets. *Pediatr. Dermatol.* 2005; 22: 48-54.



- 27 Fano V, del Pino M, Caletti MG et al. Crecimiento a largo plazo de pacientes con raquitismo hipofosfatémico familiar. *Medicina Infantil* 2008; XV: 243-247.
- 28 Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Report Brief Institute of Medicine 2011. Disponible en: <http://www.nationalacademies.org/hmd/-/media/Files/Report%20Files/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D/Vitamin%20D%20and%20Calcium%2010%20Report%20Brief.pdf>
- 29 Golden NH, Abrams SA; Committee on Nutrition. Optimizing bone health in children and adolescents. *Pediatrics* 2014; 134 (4): e1229-1243.
- 30 Borghi L, Schianchi T, Meschi T et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *The New England Journal of Medicine* 2002; 346 (2): 77-84.
- 31 Genereviews. Disponible en: <https://www.genetests.org/resources/genereviews.php>
- 32 Keskin M, Sava-Erdeve, Sasak E, Çetinkaya S, Aycan Z. Risk factors affecting the development of nephrocalcinosis, the most common complication of hypophosphatemic rickets. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2015; 28 (11-12): 1333-1337.
- 33 Steimbrun S, Briones L. Litiasis renal e hipercalciuria en la infancia. *Medicina Infantil* 2011; XVIII: 355-364.
- 34 Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, Lawson JO, Manaster BJ, Reading JC. Radiographic scoring method for the assessment of the severity of nutritional rickets. *J. Trop. Pediatr.* 2000; 46 (3): 132-139.
- 35 Rafaelsen S, Johansson S, Ræder H, Bjerknes R. Hereditary hypophosphatemia in Norway: a retrospective population-based study of genotypes, phenotypes, and treatment complications. *Eur. J. Endocrinol.* 2016; 174 (2): 125-136.
- 36 Lejarraga H et al. Contribución de la vigilancia del crecimiento a la calidad de atención. Un modelo de gestión. *Medicina Infantil* 2008; XV: 233-239.
- 37 González F, Roizen M, Rodríguez Celin MM, et al. Validación español argentina del cuestionario de transición a la atención médica del adulto en adolescentes con enfermedad crónica. *Arch. Arg. Ped* 2017; 115: 18-27.
- 38 Santos F, Fuente R, Mejia N et al. Hypophosphatemia and growth. *Pediatr. Nephrol.* 2013; 28: 595-603.
- 39 Zivičnjak M, Schnabel D, Billing H et al. Hypophosphatemic Rickets Study Group of Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Endokrinologie und Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie. Age-related stature and linear body segments in children with X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatr. Nephrol.* 2011; 26 (2): 223-231.
- 40 Steendijk R, Hauspie RC. The pattern of growth and growth retardation of patients with hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets: a longitudinal study. *Eur. J. Pediatr.* 1992; 151 (6): 422-427.
- 41 Del Pino M. Crecimiento en acondroplasia, hipocondroplasia y raquitismo hipofosfatémico familiar. Cap 18. En: *Ensayos sobre crecimiento y desarrollo*. Paidós, 2011, 1ª edición.
- 42 Balsan S, Tieder M. Linear growth in patients with hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets: influence of treatment regimen and parental height. *J. Pediatr.* 1990; 116: 365-367.
- 43 Mäkitie O, Doria A, Kooh SW, Cole WG, Daneman A, Sochett E. Early treatment improves growth and biochemical and radiographic outcome in X-linked hypophosphatemic rickets. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 3591-3597.
- 44 Quinlan C, Guegan K, Offiah A, Neill RO, Hiorns MP, Ellard S, Bockenhauer D, Hoff WV, Waters AM. Growth in PHEX-associated X-linked hypophosphatemic rickets: the importance of early treatment. *Pediatr. Nephrol.* 2012; 27: 581-588.
- 45 Friedman NE, Lobaugh B, Drezner MK. Effects of calcitriol and phosphorus therapy on the growth of patients with X-linked hypophosphatemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993; 76 (4): 839-844.
- 46 Rafaelsen S, Johansson S, Ræder H, Bjerknes R. Hereditary hypophosphatemia in Norway: a retrospective population-based study of genotypes, phenotypes, and treatment complications. *Eur. J. Endocrinol.* 2016; 174 (2): 125-136.
- 47 Beck-Nielsen SS, Brusgaard K, Rasmussen LM et al Phenotype presentation of hypophosphatemic rickets in adults. *Calcif. Tissue Int.* 2010; 87:108-119.
- 48 Huiming Y, Chaomin W. Recombinant growth hormone therapy for X-linked hypophosphatemia in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; 25 (1): CD004447.
- 49 Cohen M. Perspectives on craniosynostosis. *West. J. Med.* 1980; 132: 507-513.
- 50 Reilly BJ, Leeming JM, Fraser D. Craniosynostosis in the rachitic spectrum. *J. Pediatr.* 1964; 64: 396-405.
- 51 Glass LR, Dagi TF, Dagi LR. Papilledema in the setting of x-linked hypophosphatemic rickets with craniosynostosis. *Case Rep. Ophthalmol.* 2011; 2: 376-381.
- 52 Freudlsperger C, Hoffmann J, Castrillon-Oberndorfer G, Engel M. Bilateral coronal and sagittal synostosis in X-linked hypophosphatemic rickets: a case report. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 2013; 41: 842-844.



- 53 Currarino G. Sagittal synostosis in X-linked hypophosphatemic rickets and related diseases. *Pediatr. Radiol.* 2007; 37: 805-812.
- 54 Murthy AS. X-linked Hypophosphatemic Rickets and Craniosynostosis. *J. Craniofac. Surg.* 2009; 20 (2): 439-442.
- 55 Seruya M et al. Age of initial consultation for Craniosynostosis: comparison across different patient characteristics. *J. Craniofac. Surg.* 2013; 24: 96-98.
- 56 Vega RA, Opalak C, Harshbarger RJ, Fearon JA, Ritter AM, Collins JJ, Rhodes JL. Hypophosphatemic rickets and craniosynostosis: a multicenter case series. *J. Neurosurg. Pediatr.* 2016; 17: 694-700.
- 57 Jaszczuk P, Rogers GF, Guzman R, Proctor MR. X-linked hypophosphatemic rickets and sagittal craniosynostosis: three patients requiring operative cranialexpansion: case series and literature review. *Childs Nerv. Syst.* 2016; 32 (5): 887-891.
- 58 Boneh A, Reade TM, Scriver CR, Rishikof E. Audiometric evidence for two forms of X-linked hypophosphatemia in humans, apparent counterparts of Hyp and Gy mutations in mouse. *Am. J. Med. Genet.* 1987; 27 (4): 997-1003.
- 59 McWhorter AG, Seale NS. Prevalence of dental abscess in a population of children with vitamin D-resistant rickets. *Pediatr. Dent.* 1991; 13 (2): 91-96.
- 60 Hillmann G, Geurtsen W. Pathohistology of undecalcified primary teeth in vitamin D-resistant rickets: review and report of two cases. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 1996; 82: 218-224.
- 61 Goodman JR, et al. Dental problems associated with hypophosphatemic vitamin D resistant rickets. *Int. J. Paediatr. Dent.* 1998; 8: 19-28.
- 62 Seow WK, Needleman HL, Holm IA. Effect of familial hypophosphatemic rickets on dental development: a controlled, longitudinal study. *Pediatr. Dent.* 1995; 17(5): 346-350.
- 63 Larmas M, Hietala EL, Similä S et al. Oral manifestations of familial hypophosphatemic rickets after phosphate supplement therapy: a review of the literature and report of case. *ASDC J. Dent. Child.* 1991; 58: 328-334.
- 64 Cremonesi I, Nucci C, D'Alessandro G, Alkhamis N, et al. X-linked hypophosphatemic rickets: enamel abnormalities and oral clinical findings. *Scanning* 2014; 36: 456-461.
- 65 Kienitz T, Ventz M, Kaminsky E, Quinkler M. Novel PHEX nonsense mutation in a patient with X-linked hypophosphatemic rickets and review of current therapeutic regimens. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 2011; 119 (7): 431-435.
- 66 Yuan L, Wu S, Xu H, Xiao J, Yang Z, Xia H, Liu A, Hu P, Lu A, Chen Y, Xu F, Deng H. Identification of a novel PHEX mutation in a Chinese family with X-linked hypophosphatemic rickets using exome sequencing. *Biol. Chem.* 2015; 396 (1): 27-33.
- 67 Pantel G, Probst R, Podvinec M, Gürtler N. Hearing loss and fluctuating hearing levels in X-linked hypophosphatemic osteomalacia. *J. Laryngol. Otol.* 2009; 123 (1): 136-140.
- 68 Fishman G, Miller-Hansen D, Jacobsen C et al. Hearing impairment in familial X-linked hypophosphatemic rickets. *Eur. J. Pediatr.* 2004; 163: 622-633.
- 69 Steichen-Gersdorf E, Lorenz-Depiereux B, Strom TM, Shaw NJ. Early onset hearing loss in autosomal recessive hypophosphatemic rickets caused by loss of function mutation in ENPP1. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2015; 28 (7-8): 967-970.
- 70 Sharkey MS, Grunseich K, Carpenter TO. Contemporary Medical and Surgical Management of X-linked Hypophosphatemic Rickets. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* 2015; 23 (7): 433-442.
- 71 Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of the Mineral Metabolism, 7th Edition. Editor-in-chief: Clifford J. Rosen, M.D. Wiley Online Library. 2008.
- 72 Fernández A, Sosa P, Setton D, et al. Calcio y nutrición [Internet]. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2011. Disponible en: <http://www.sap.org.ar/docs/calcio.pdf>
- 73 Human energy requirements. Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation Rome, 17-24 October 2001. Disponible en: <http://www.fao.org/3/a-y5686e.pdf>