

RAQUITISMO HIPOFOSFATÉMICO LIGADO AL CROMOSOMA X (XLH)

Listado de verificación para el abordaje diagnóstico y terapéutico de personas con XLH

1. PREDIAGNÓSTICO		IMPORTANTE M (DT)	APLICABLE M (DT)
1.1	Identificación de valores de fosfato anormales. En el informe de laboratorio deberían constar los valores normales de fosfato referenciados a los rangos de edad y sexo, especialmente en la edad pediátrica. Marcar mediante alerta visual (p. ej. valor en rojo o con asterisco) los valores fuera de rango.	2,0 (0,0)	1,9 (0,3)
1.2	Identificación de valores de fosfatasa alcalina (FA) anormales. En el informe de laboratorio deberían constar los valores normales de FA referenciados a los rangos de edad y sexo, especialmente en la edad pediátrica. Marcar mediante alerta visual (p. ej. valor en rojo o con asterisco) los valores fuera de rango.	1,8 (0,4)	1,8 (0,4)
1.3	En la historia clínica de revisión del niño sano de atención primaria, crear un apartado que recoja posibles síntomas asociados a raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X como malformaciones, arqueamiento, etc. que favorezcan la sospecha diagnóstica y realizar analítica en el centro de salud (fosfato, vitamina D y FA), permitiendo así la derivación a atención especializada de forma más dirigida: Nefrología, Traumatología, Endocrinología, etc.	1,1 (0,7)	1,1 (0,3)
1.4	Consenso de un protocolo conjunto para establecer criterios para la derivación desde Traumatología a Nefrología o Endocrinología cuando el/la paciente presente malformaciones que no se deben al crecimiento (diferenciar lo patológico de lo fisiológico, diagnóstico diferencial genu varo).	1,6 (0,5)	1,3 (0,5)
1.5	Definición de protocolos estandarizados para la petición analíticas ante paciente con retraso de	1,8 (0,4)	1,9 (0,3)

1. PREDIAGNÓSTICO		IMPORTANTE	APLICABLE
		M (DT)	M (DT)
	crecimiento, fosfaturia, arqueamiento u otro tipo de malformación. [1]		
1.6	Poner a disposición de los equipos de atención formación específica adaptada a cada especialidad (Medicina de Familia, Pediatría, Enfermería y Traumatología) en este tipo de enfermedades.	1,8 (0,6)	1,3 (0,7)
1.7	Realizar educación sanitaria pediátrica a las familias con niños resaltando la necesidad del seguimiento periódico con el pediatra (Programa Niño Sano), especialmente ante retrasos del crecimiento o malformaciones. Esto podría lograrse mediante la programación automatizada de citas telefónicas que lleguen a los padres en función de la edad del niño sin necesidad de que las soliciten para evitar olvidos.	1,1 (0,8)	1,1 (0,9)
1.8	Realizar asesoramiento genético a adultos en edad reproductiva. El conocimiento de los síntomas de la patología en edad adulta facilita el diagnóstico en descendientes. De este modo, ante un caso de crecimiento disminuido con progenitor diagnosticado, se facilita la derivación a Nefrología/Endocrinología Pediátrica para evitar demoras.	-	-

Importante, escala 0-2 donde: 0 = Poco, 1 = Bastante y 2 = Muy

Aplicable/factible, escala 0-2 donde: 0 = Nunca, 1 = A veces y 2 = Siempre

2. DIAGNÓSTICO		IMPORTANTE	APLICABLE
		M (DT)	M (DT)
2.1	Identificación de valores de fosfato anormales en el informe de resultados de las analíticas de acuerdo con los valores normalizados de referencia por edad y sexo, especialmente considerando diferencias en la edad pediátrica, mediante alerta visual (p. ej. valor en rojo o marcado con asterisco) para evitar que este resultado pase desapercibido. No sólo en atención primaria, sino también en atención hospitalaria.	1,9 (0,3)	1,9 (0,3)
2.2	Tras realización de analítica confirmatoria de hipofosfatemia hiperfosfatúrica, posibilidad de	1,2 (0,6)	0,9 (0,5)

2. DIAGNÓSTICO		IMPORTANTE	APLICABLE
		M (DT)	M (DT)
	determinar el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23) en plasma para diagnóstico precoz, en atención hospitalaria. [2, 3, 4, 5]		
2.3	Realizar diagnóstico diferencial una vez identificado el raquitismo (hipofosfatémico, por deficiencia de vitamina D, dependiente, resistente a vitamina D, etc.).[6]	2,0 (0,0)	(0,3) 1,9
2.4	Realización de estudio genético para confirmación diagnóstica. Posibilidad de extender el estudio genético a familiares directos. [7, 8, 9]	2,0 (0,0)	1,9 (0,3)
2.5	Disponer de una unidad de referencia regional/provincial y de rutas claras de derivación para el adecuado abordaje diagnóstico del XLH. [10, 11]	1,7 (0,7)	1,7 (0,7)
2.6	Educación para la salud por parte de los equipos multidisciplinares a pacientes pediátricos y adultos, así como sus cuidadores/as. [12]	1,7 (0,7)	1,8 (0,5)

Importante, escala 0-2 donde: 0 = POCO, 1 = Bastante y 2 = Muy

Aplicable/factible, escala 0-2 donde: 0 = Nunca, 1 = A veces y 2 = Siempre

3. TRATAMIENTO		IMPORTANTE	APLICABLE
		M (DT)	M (DT)
3.1	Facilitar el acceso precoz a tratamientos innovadores una vez incorporados a la cartera de servicios de la comunidad autónoma. [13, 14]	2,0 (0,0)	1,6 (0,5)
3.2	Monitorizar la eficacia de los tratamientos, la adherencia y el estilo de vida.	-	-
3.3	Facilitar el acceso a tratamientos complementarios y no farmacológicos en caso de que el/la paciente lo requiera (p. ej., Odontología, Psicología, productos sanitarios como una prótesis, etc.).	2,0 (0,0)	1,3 (0,5)
3.4	Contar con un/a profesional del servicio de Farmacia Hospitalaria en el equipo multidisciplinar de atención a personas con esta patología para la adecuada gestión del tratamiento farmacológico.	-	-

3. TRATAMIENTO		IMPORTANT E M (DT)	APLICABL E M (DT)
3.5	Monitorizar los eventos adversos asociados a los tratamientos, notificarlos (son fármacos de especial seguimiento) y mitigar el daño producido en el/la paciente. [15]	2,0 (0,0)	2,0 (0,0)
3.6	Aplicar protocolos actualizados conforme a las guías de práctica clínica basadas en la evidencia científica disponible acerca de la eficacia de diferentes tratamientos. [16]	2,0 (0,0)	2,0 (0,0)

Importante, escala 0-2 donde: 0 = Poco, 1 = Bastante y 2 = Muy

Aplicable/factible, escala 0-2 donde: 0 = Nunca, 1 = A veces y 2 = Siempre

4. SEGUIMIENTO Y TRANSFERENCIA		IMPORTANTE M (DT)	APLICABLE M (DT)
4.1	Seguimiento por equipo multidisciplinar [17], (Nefrología y Endocrinología Pediátrica, Nefrología, Endocrinología, Reumatología, Cirugía Ortopédica y Traumatología, Odontología, Psicología, Nutrición, Farmacia Hospitalaria, Enfermería.)	2,0 (0,0)	1,4 (0,5)
4.2	Determinación periódica de la hormona paratiroidea (PTH) en el seguimiento en función de la edad del paciente. Las guías de práctica clínica establecen cada: 1-3 meses en niños/as de 0 a 5 años, 3-6 en niños/as de 5 años hasta la pubertad, 3 meses en la pubertad, 6-12 meses en adultos. [18]	1,8 (0,5)	1,9 (0,3)
4.3	Garantizar que en Atención Primaria dispongan de la información sobre medicamentos de uso hospitalario prescritos.	1,8 (0,6)	1,7 (0,5)
4.4	Coordinación del seguimiento entre atención primaria y hospitalaria.	1,8 (0,4)	1,8 (0,5)

<p>4.5</p>	<p>Disponer de procedimientos conjuntos entre las especialidades involucradas (Nefrología y Endocrinología Pediátrica, Nefrología, Endocrinología, Reumatología, Cirugía Ortopédica y Traumatología, Odontología, Psicología, Nutrición, Farmacia Hospitalaria, Enfermería, etc.) para garantizar la continuidad asistencial en las transiciones de la edad pediátrica a la adulta o, en su defecto, de un procedimiento de derivación específico, especialmente</p>	<p>1,8 (0,5)</p>	<p>1,6 (0,5)</p>
-------------------	--	------------------	------------------

4. SEGUIMIENTO Y TRANSFERENCIA		IMPORTANTE	APLICABLE
		M (DT)	M (DT)
	en el caso de centros que atienden a pacientes procedentes de diferentes comunidades autónomas.		
4.6	Educación sanitaria a pacientes y sus familias en el seguimiento y la transferencia Pediatría-Adultos. Información sobre vacunas, interacciones medicamentosas, etc. Disponer de una persona de referencia a la que consultar dudas a modo gestor de casos. [19] (médico prescriptor, farmacéutico hospitalario).	1,8 (0,4)	1,4 (0,5)
4.7	Informes de seguimiento con información completa y precisa para garantizar la continuidad de tratamientos en la transferencia de pediatría a adultos.	1,6 (0,5)	1,8 (0,5)
4.8	Seguimiento odontológico. [20]	1,8 (0,5)	1,7 (0,5)
4.9	Realizar la evaluación de la experiencia (PREM) y de los resultados (PROM) reportados por los/as pacientes/cuidadores/as (incluyendo valoración de dolor) mediante la cumplimentación de cuestionarios validados o la formulación de preguntas dirigidas en los casos en los que no se disponga de tiempo suficiente.	1,7 (0,5)	1,4 (0,7)

Importante, escala 0-2 donde: 0 = Poco, 1 = Bastante y 2 = Muy

Aplicable/factible, escala 0-2 donde: 0 = Nunca, 1 = A veces y 2 = Siempre

Referencias

[1] Jason R Stubbs, MD, Alan SL Yu, MB, BChir. Hypophosphatemia: Evaluation and treatment. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2024.

[2] Hartley IR, Gafni RI, Roszko KL, Brown SM, de Castro LF, Saikali A, Ferreira CR, Gahl WA, Pacak K, Blau JE, Boyce AM, Salusky IB, Collins MT, Florenzano P. Determination of FGF23 Levels for the Diagnosis of FGF23-Mediated Hypophosphatemia. J Bone Miner Res. 2022 Nov;37(11):2174-2185. doi: 10.1002/jbmr.4702. Epub 2022 Oct 17. PMID: 36093861; PMCID: PMC9712269

[3] Trombetti A, Fokstuen S, Parvex P. Hypophosphatémies de causes rares : approche diagnostique [Rare causes of Hypophosphatemia: diagnostic approach]. Rev Med Suisse. 2023 Apr 19;19(823):770-775. French. doi: 10.53738/REVMED.2023.19.823.770. PMID: 37133959

- [4] Endo I, Fukumoto S, Ozono K, Namba N, Tanaka H, Inoue D, Minagawa M, Sugimoto T, Yamauchi M, Michigami T, Matsumoto T. Clinical usefulness of measurement of fibroblast growth factor 23 (FGF23) in hypophosphatemic patients: proposal of diagnostic criteria using FGF23 measurement. *Bone*. 2008 Jun;42(6):1235-9. doi: 10.1016/j.bone.2008.02.014. Epub 2008 Mar 5. PMID: 18396126
- [5] Giralt M, Chocron S, Ferrer R, Ariceta G. Plasma intact fibroblast growth factor 23 level is a useful tool for diagnostic approach of renal hypophosphatemia. *Pediatr Nephrol*. 2021 Apr;36(4):1025-1028. doi: 10.1007/s00467-020-04906-8. Epub 2021 Jan 25. PMID: 33492457
- [6] Chinoy A, Padidela R. Refractory Rickets. *Indian J Pediatr*. 2023 Jun;90(6):574-581. doi: 10.1007/s12098-023-04538-4. Epub 2023 Apr 19. PMID: 37074534; PMCID: PMC10212799
- [7] Rush ET, Johnson B, Aradhya S, Beltran D, Bristow SL, Eisenbeis S, Guerra NE, Krolczyk S, Miller N, Morales A, Ramesan P, Sarafrazi S, Truty R, Dahir K. Molecular Diagnoses of X-Linked and Other Genetic Hypophosphatemias: Results From a Sponsored Genetic Testing Program. *J Bone Miner Res*. 2022 Feb;37(2):202-214. doi: 10.1002/jbmr.4454. Epub 2021 Nov 10. PMID: 34633109; PMCID: PMC9298723
- [8] Terracciano A, De Bernardi ML, Novizio R, De Brasi D, Iolascon A, Monica MD, Scavuzzo F, Serino D, Novelli A, Piscopo C. A New de novo Mosaic Mutation of PHEX Gene: A Case Report of a Boy with Hypophosphatemic Rickets. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2023;23(9):1235-1239. doi: 10.2174/1871530323666230227142202. PMID: 36847234; PMCID: PMC10518859
- [9] Pavone V, Testa G, Gioitta Iachino S, Evola FR, Avondo S, Sessa G. Hypophosphatemic rickets: etiology, clinical features and treatment. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2015 Feb;25(2):221-6. doi: 10.1007/s00590-014-1496-y. Epub 2014 Jun 24. PMID: 24957364
- [10] Laurent MR, De Schepper J, Trouet D, Godefroid N, Boros E, Heinrichs C, Bravenboer B, Velkeniers B, Lammens J, Harvengt P, Cavalier E, Kaux JF, Lombet J, De Waele K, Verroken C, van Hoeck K, Mortier GR, Levtchenko E, Vande Walle J. Consensus Recommendations for the Diagnosis and Management of X-Linked Hypophosphatemia in Belgium. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Mar 19;12:641543. doi: 10.3389/fendo.2021.641543. Erratum in: *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 May 25;12:686401. PMID: 33815294; PMCID: PMC8018577
- [11] Ma J, Zhang Y, Ding X, Liang Z, Yang C, Deng Z, He H, Guan Z, Zeng C, Lin Y, Luo X. Co-occurrence of Spondyloepiphyseal Dysplasia and X-Linked Hypophosphatemia in a Three-Generation Chinese Family. *Calcif Tissue Int*. 2023 Sep;113(3):266-275. doi: 10.1007/s00223-023-01104-0. Epub 2023 Jun 6. PMID: 37278761; PMCID: PMC10449693

- [12] Mughal MZ, Baroncelli GI, de Lucas-Collantes C, Linglart A, Magnolato A, Raimann A, Santos F, Schnabel D, Shaw N, Nilsson O. Burosumab for X-linked hypophosphatemia in children and adolescents: Opinion based on early experience in seven European countries. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jan 31;13:1034580. doi: 10.3389/fendo.2022.1034580. PMID: 36798486; PMCID: PMC9928183
- [13] Takashi Y, Kawanami D, Fukumoto S. FGF23 and Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia. *Curr Osteoporos Rep*. 2021 Dec;19(6):669-675. doi: 10.1007/s11914-021-00709-4. Epub 2021 Nov 10. PMID: 34755323
- [14] Jason R Stubbs, MD, Alan SL Yu, MB, BChir. Overview of the causes and treatment of hyperphosphatemia. In: *UpToDate*, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2023
- [15] Baroncelli GI, Mora S. X-Linked Hypophosphatemic Rickets: Multisystemic Disorder in Children Requiring Multidisciplinary Management. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Aug 6;12:688309. doi: 10.3389/fendo.2021.688309. PMID: 34421819; PMCID: PMC8378329
- [16] González-Lamuño D, Lorente Rodríguez A, Luis Yanes MI, Marín-del Barrio S, Martínez Díaz-Guerra G, Peris P. Recomendaciones de práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la hipofosfatemia ligada al cromosoma X: un consenso basado en el método ADAPTE. *Medicina Clinica* 159 (2022), 152e1-152e12
- [17] Rothenbuhler A, Schnabel D, Högler W, Linglart A. Diagnosis, treatment-monitoring and follow-up of children and adolescents with X-linked hypophosphatemia (XLH). *Metabolism*. 2020 Feb;103S:153892. doi: 10.1016/j.metabol.2019.03.009. Epub 2019 Mar 27. PMID: 30928313
- [18] Haffner D, Emma F, Eastwood DM, Duplan MB, Bacchetta J, Schnabel D, Wicart P, Bockenhauer D, Santos F, Levtchenko E, Harvengt P, Kirchhoff M, Di Rocco F, Chaussain C, Brandi ML, Savendahl L, Briot K, Kamenicky P, Rejnmark L, Linglart A. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol*. 2019 Jul;15(7):435-455. doi: 10.1038/s41581-019-0152-5. PMID: 31068690; PMCID: PMC7136170.
- [19] Giannini S, Bianchi ML, Rendina D, Massoletti P, Lazzerini D, Brandi ML. Burden of disease and clinical targets in adult patients with X-linked hypophosphatemia. A comprehensive review. *Osteoporos Int*. 2021 Oct;32(10):1937-1949. doi: 10.1007/s00198-021-05997-1. Epub 2021 May 19. PMID: 34009447; PMCID: PMC8510985
- [20] Bradley H, Dutta A, Philpott R. Presentation and non-surgical endodontic treatment of two patients with X-linked hypophosphatemia: a case report. *Int Endod J*. 2021 Aug;54(8):1403-1414. doi: 10.1111/iej.13520. Epub 2021 May 1. PMID: 33749833