

Tubulopatías. Curso precongreso XXX Congreso Nacional de Nefrología Pediátrica (1)

Raquitismo hipofosfatémico familiar

M^a I. LUIS YANES

Sección de Nefrología Pediátrica. Hospital Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

INTRODUCCIÓN

En la última década se han realizado considerables avances en el conocimiento de la patogénesis de varias formas de raquitismo hipofosfatémico, aunque quedan aún muchas lagunas por descubrir. Estos avances han conducido a una mejora del diagnóstico y, en algunos casos, a la mejora del tratamiento. Asimismo, han ayudado a desentrañar los “misterios” que rodean la mineralización ósea, el manejo del fósforo (PO_4) sérico y su homeostasis.

DISTRIBUCIÓN DEL FOSFATO SÉRICO

Los rangos de normalidad del PO_4 sérico varían desde el periodo neonatal hasta el adulto. La concentración es más alta en el periodo neonatal (4 a 6,5 mg/dl; 1,3-2,2 mmol/l) y se reduce a 2,5 a 4,5 mg/dl en el adulto (0,6 a 1,4 mmol/l). El 80% del PO_4 está presente en el hueso en forma de hidroxapatita. El resto aparece en tejidos blandos, en el líquido extracelular y en los eritrocitos. Evidentemente, el plasma contiene sólo una pequeña fracción del total de PO_4 ; los cambios en sus concentraciones no reflejan necesariamente su contenido corporal.

HOMEOSTASIS DEL PO_4 Y SU REGULACIÓN

El PO_4 se absorbe en el intestino delgado, principalmente, en el yeyuno en un proceso mediado por el cotransportador NaPi-IIb (NPT-2b). Este proceso está estimulado por el calcitriol [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$]. La absorción de PO_4 en el intestino depende, en gran parte de su concentración en la luz intestinal (cantidades cada vez mayores de la dieta de PO_4 se asocian con un incremento en su absorción, con poca evidencia de la saturación del proceso). Después de entrar en el líquido extracelular y en la circulación, el PO_4 entra en diversos tejidos, incluyendo los huesos, como resultado, al menos en parte, de la actividad del cotrasportador NaPi-III (NPT-3). El PO_4 inorgánico del plasma es filtrado por el glomérulo y es reabsorbido en el túbulo proximal casi en su totalidad, a través de los cotrasportadores NaPi-IIa y NaPi-IIc (Fig. 1). El balance de PO_4 está determinado principalmente por los procesos que regulan la eficiencia de la su absorción intestinal y su reabsorción renal. La regulación de la homeostasis del PO_4 es un complejo proceso que implica la acción de la hormona paratiroidea y la vitamina D. Estudios recientes han dado lugar a la identificación de otros factores, las fosfatoninas, que contribuyen al mantenimiento de la homeostasis del PO_4 .

Correspondencia: Dra. M^a Isabel Luis Yanes. Sección de Nefrología Pediátrica. Hospital Nuestra Señora de Candelaria. Carretera del Rosario, 145. 38009 Santa Cruz de Tenerife

© 2010 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

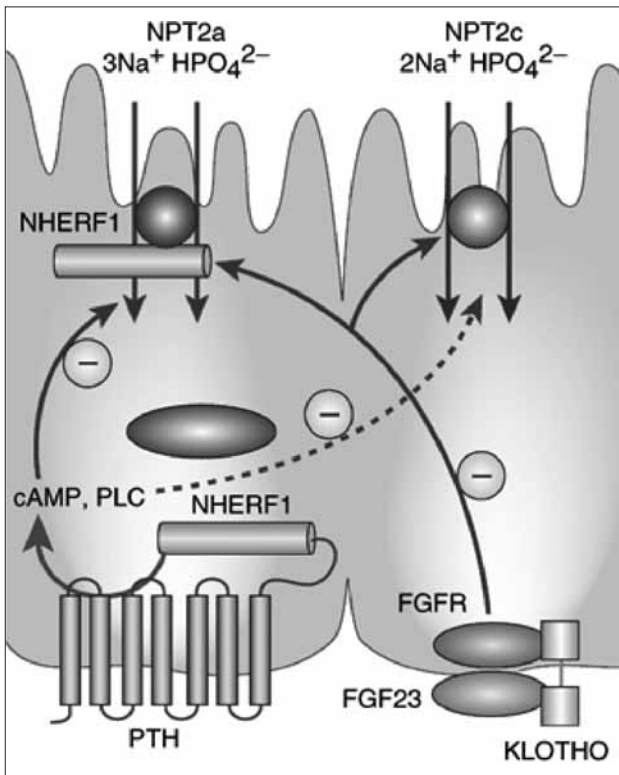


Figura 1. La reabsorción de fosfato en el túbulo proximal se realiza mediante los cotransportadores NPT2a y NPT2c. Su función está controlada por la PTH y el FGF23 que tienen receptores en la porción basolateral de la célula. Para que FGF23 ejerza su función en su receptor (FGFR), precisa la acción de la subunidad *Klotho*.

LAS FOSFATONINAS Y LOS TRASTORNOS DE LA HOMEOSTASIS DEL PO₄ EN LOS SERES HUMANOS

El término fosfatonina fue acuñado en 1994 para la designación de un factor fosfatúrico del que se observó que circulaba en el suero de pacientes con tumores oncogénicos u osteomalacia inducida (TIO). Cai et al. describieron un paciente con TIO en los que el fenotipo bioquímico de hipofosfatemia, pérdida renal de PO₄, reducción de las concentraciones de 1,25(OH)₂D₃ y la osteomalacia se resolvían después de la eliminación del tumor. El raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X (XLH), el raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante (ADHR), y la hipofosfatemia autosómica recesiva (ARHP) son trastornos fenotípicamente similares al TIO y que demuestran la presencia de un factor circulante responsable de la hipofosfatemia y la pérdida renal de fosfato.

Varias proteínas, tales como el factor de crecimiento fibroblástico-23 (FGF-23), la proteína secretada similar a *frizzles*, 4 (sFRP-4), la fosfoglicoproteína de la matriz extracelular

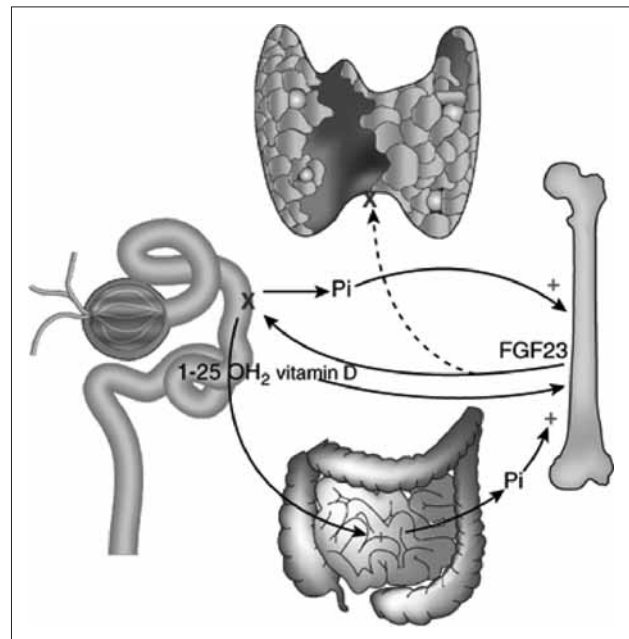


Figura 2. Homeostasis corporal del fosfato.

(MEPE) y el factor de crecimiento fibroblástico-7 (FGF-7) han sido identificadas como potenciales fosfatoninas y, probablemente, desempeñan un papel en la patogénesis de algunas de estas enfermedades (Tabla I).

EL FACTOR DE CRECIMIENTO FIBROBLÁSTICO-23 (FGF-23)

EL FGF-23 es una proteína secretora circulante, de 32-kDa (251 aminoácidos), que se sintetiza en las células del hueso en respuesta a altas ingestas de PO₄, hiperfosfatemia o ante un incremento del calcitriol sérico.

Los ratones KO sin FGF-23 tienen reducción de la densidad mineral ósea, hiperfosfatemia, aumento de la reabsorción renal de PO₄, aumento de los niveles de calcitriol y concentraciones bajas de PTH.

Es difícil determinar si la disminución de la mineralización ósea es un efecto directo de la reducción de FGF-23 o una consecuencia de la elevación de PO₄ y calcitriol.

A la inversa, ratones transgénicos que sobreexpresan FGF-23 muestran reducción de la concentración plasmática de PO₄ y de los cotransportadores NPT2a y NPT2c renales e incremento de la fosfatúria.

La presencia de FGF-23 en la circulación de las personas sanas, sugiere que desempeña un papel en el mantenimiento de la homeostasis del P.

TABLA I. ALTERACIONES DE LA HOMEOSTASIS DEL FOSFATO ASOCIADA CON ALTERACIONES DE LA PRODUCCIÓN Y CIRCULACIÓN DE FOSFATONINAS

Alteraciones clínicas	Fenotipo clínico	Fisiopatología
Osteomalacia inducida por tumor	Hipofosfatemia, hipofosfatemia, disminución de calcitriol, osteomalacia y defecto de mineralización	Exceso de producción de fosfatoninas (FGF-23, sFRP-4, MEPE, FGF-7)
Raquitismo hipofosfatémico ligado al X	Similar	Mutación en el gen que codifica la endopeptidasa PHEX que produce un incremento de la concentración de FGF23, sFRP-4 y MEPE
Raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante	Similar	Mutación en el gen <i>FGF-23</i> que induce la formación de una forma mutante de FGF23 que es resistente a la proteólisis
Raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo	Similar	Mutación en el gen <i>DMP-1</i> asociado con concentraciones elevadas de FGF23
Calcinosis tumoral	Hiperfosfatemia, hipofosfatemia, calcitriol elevado o normal, calcificaciones ectópicas	Mutaciones en los genes <i>GALNT3</i> , <i>FGF23</i> , (concentraciones reducidas de FGF23) y <i>Klotho</i> (niveles elevados de FGF23)
Insuficiencia renal	Hiperfosfatemia, hipofosfatemia, disminución de calcitriol	Concentraciones elevadas de FGF23 y FGF-7

KLOTHO Y FGF-23

El FGF-23 puede unirse con baja afinidad a múltiples receptores. Estudios recientes indican que el FGF-23 también requiere la presencia de *Klotho*, como cofactor de la activación de los receptores.

El gen *Klotho* codifica una larga proteína extracelular de 1014 aminoácidos con extremo NH₂, un dominio transmembrana y un extremo intracelular carboxiterminal. El dominio extracelular se compone de dos regiones homólogas llamadas KL1 y KL2. *Klotho* se expresa en la superficie de la célula, pero también en el plasma. El dominio transmembrana y las regiones KL1 y KL2 se unen al FGF-23.

Klotho se expresa en varios tejidos, incluyendo el riñón, los tejidos reproductivos y el cerebro. El papel de *Klotho* como coreceptor de FGF-23 se apoya en el hecho de que los ratones deficientes de *Klotho* tienen un fenotipo similar a los ratones KO sin FGF-23.

PROTEÍNA SECRETADA SIMILAR A FRIZZLE, 4 (SFRP-4), EL FACTOR DE CRECIMIENTO FIBROBLÁSTICO-7 (FGF-7) Y LA FOSFOGLICOPROTEÍNA DE LA MATRIZ EXTRACELULAR

Al igual que FGF-23, sFRP-4 disminuye la reabsorción renal de PO₄ mediante la reducción de los cotrasportadores NPT de los túbulos renales proximales e inhibe la formación de calcitriol.

FGF-7 inhibe el NPT localizado en las células renales. Los anticuerpos anti-FGF-7 atenuan la inhibición del transporte de fosfato inducida por FGF-7. Se ha demostrado recientemente que FGF-7 es fosfatúrico. MEPE es una proteína de 525 aminoácidos que se expresa en el hueso. MEPE ha demostrado aumentar la excreción fraccional de fosfato, inhibir la mineralización ósea e inducir hipofosfatemia. Su división libera un péptido rico en ácidos (ASARM) situado en la parte carboxiterminal de MEPE. ASARM es un péptido inhibidor de la mineralización ósea. El aumento de ASARM, MEPE y de FGF23 se presenta en los pacientes con hipofosfatemia ligada al cromosoma X, trastorno debido a mutaciones en el gen *PHEX*.

La liberación de ASARM de MEPE, disminuiría la expresión y la actividad de PHEX e inhibiría la mineralización ósea y aumentaría la secreción de FGF23, aunque todavía no sabemos el mecanismo. Es importante destacar que MEPE no inhibe la formación de calcitriol.

Como MEPE, la proteína de la matriz de la dentina 1 (Dmp1) pertenece a las sustancias fosfatúricas. Los pacientes con mutaciones en el gen que codifica la proteína de la matriz de la dentina 1 muestran hipofosfatemia, aumento de la excreción de PO₄ en la orina e incremento de FGF23 (hipofosfatemia autosómica recesiva). El mecanismo por el cual la inactivación de la Dmp1 aumenta la expresión de FGF23 queda por determinar. En condiciones fisiológicas, Dmp1 favorece la progresión de los osteoblastos a osteocitos maduros y, por tanto, influye en la magnitud de la mineralización.

TABLA II. ALTERACIONES GENÉTICAS ASOCIADAS CON REABSORCIÓN INAPROPIADA DE FOSFATO RENAL Y CONCENTRACIONES ANÓMALAS DE FOSFATO SÉRICO

Patología	Concentración de fosfato en suero	Gen mutado responsable	Mecanismo	Concentración de FGF23
Raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante	Baja	<i>FGF23</i>	Elevada estabilidad de FGF23	Elevada
Raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X	baja	<i>PHEX</i>	No se cataboliza FGF23 al no existir la endopeptidasa	Elevada
Raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo	Baja	<i>DMP1</i>	Incremento de los niveles de FGF23	Elevada
Síndrome de McCune-Albright	Baja	<i>GNAS</i>	Hipersecreción de FGF-23 por células oseas	Elevada
Síndrome de calcinosis tumoral familiar con hiperostosis e hiperfosfatemia	Alta	<i>FGF23</i>	Defecto de glicosilación. Inestabilidad de FGF23	Intacto: bajo C-terminal: elevado
Idem	Alta	<i>GALNT3</i>	Defecto de glicosilación. Inestabilidad de FGF23	Intacto: bajo C-terminal: elevado
Idem	Alta	<i>Klotho</i>	Resistencia a FGF23	Intacto: elevado
Hipofosfatemia con hiperparatiroidismo	Bajas	Translocación t (9,13) (q21.13;q13.1)	Elevación de klotho en plasma	Elevado
Hipofosfatemia con hipercalcemia, litiasis renal y desmineralización ósea	Bajas	<i>NPT2a</i>	Defecto del transportador de fosfato	Normal
Idem	Bajas	<i>NPT2c</i>	Defecto del transportador de fosfato	Normal
Idem	Bajas	<i>NHERF1</i>	Elevación de la respuesta del túbulo proximal a PTH	Normal

PAPEL DE LA FOSFATONINAS EN ALTERACIONES CLÍNICAS

Algunos trastornos clínicos en los que uno o más de las fosfatonas juegan un papel clave en la patogénesis de la enfermedad, lo podemos ver en la tabla II.

OSTEOMALACIA INDUCIDA POR TUMOR TIO

Es un síndrome debido a la presencia de tumores mesenquimales que se asocia con hipofosfatemia, hiperfosfatemia, concentraciones inadecuadamente bajas de calcitriol y osteomalacia. La resolución de estas alteraciones después de la supresión tumoral apoya la idea de la presencia de un factor circulante secretado por el tumor. La eliminación del tumor se asocia con reducción de las concentraciones plasmáticas de FGF-23. Existe una asociación temporal entre

la reducción de la concentración de FGF-23 y la elevación en el suero de PO_4 , disminución de la pérdida renal de PO_4 y aumento de los niveles de calcitriol. sFRP-4, MEPE y FGF-7 también se han demostrado que son expresadas por los tumores asociados con TIO.

RAQUITISMO HIPOFOSFATÉMICO LIGADO AL X

Los pacientes con raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X (XLH) presentan fosfatemia, hipofosfatemia y raquitismo. Experimentalmente, se ha demostrado que existe un factor hipofosfatémico circulante presente en el suero de los ratones HYP (el ratón homólogo de los humanos con XLH). En XLH, existen mutaciones del gen que codifica la endopeptidasa, PHEX. Los pacientes con XLH tienen elevadas concentraciones séricas de FGF-23, lo que indica que PHEX está involucrado en el procesamiento de FGF-23.

RAQUITISMO HIPOFOSFATÉMICO AUTOSÓMICO DOMINANTE

El raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante (ADHR) es una alteración hereditaria de la homeostasis del PO_4 que se caracteriza por hiperfosfatemia, hipofosfatemia, raquitismo y osteomalacia. Se han identificado mutaciones en el gen *FGF-23* que codifica una proteína FGF-23 mutante resistente a la proteólisis. Una larga vida de la forma estable de FGF-23 es responsable de las manifestaciones clínicas de esta entidad.

DISPLASIA FIBROSA POLIOSTÓTICA/SÍNDROME DE MCCUNE-ALBRIGHT

La displasia fibrosa es una enfermedad genética, causada por mutaciones en el gen *GNAS 1* que conducen a las características clínicas, que incluyen displasia poliostótica fibrosa, con anomalías endocrinas (pubertad precoz, gigantismo hipofisario, síndrome de Cushing, tirotoxicosis) y cutáneas (lesiones pigmentadas cutáneas). La pérdida de PO_4 se ve en aproximadamente el 50% de estos pacientes y se asocia con defectos de mineralización ósea.

Es posible que el tejido fibroso displásico secreta FGF-23 y sus concentraciones séricas sean un reflejo de la gravedad de la enfermedad en estos pacientes.

CALCINOSIS TUMORAL

Los pacientes con calcinosis tumoral (TC) manifiestan hiperfosfatemia, reducción de la excreción renal de PO_4 y elevación de los niveles de calcitriol. Este síndrome presenta tres diferentes tipos de alteraciones genéticas. El primer tipo se produce en el gen *Ga1NAc transferasa 3 (GALNT3)*, que codifica una glicosiltransferasa. Algunos pacientes con este síndrome tienen bajas concentraciones de la molécula intacta de FGF-23, pero altas concentraciones de fragmentos FGF-23 que carecen de actividad biológica. La clínica es coherente, por tanto, con lo que podría observarse con bajas concentraciones de FGF-23. Recientes estudios han demostrado, sin embargo, que los fragmentos carboxiterminales son biológicamente activos. En la actualidad, existe incertidumbre sobre el mecanismo exacto por el cual las mutaciones GALNT3 causan el síndrome.

La segunda clase de mutaciones responsables de la TC se producen en el gen que codifica el FGF-23. Esta mutación se traduce en un deficiente procesamiento de FGF-23, así como su retención en el aparato de Golgi. La secreción insuficien-

te da lugar a bajas concentraciones en suero de FGF-23.

Una tercera clase de mutaciones responsables de la TC se produce en el gen que codifica el coreceptor de FGF-23, *Klotho*.

INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

Las concentraciones en suero de FGF-23 están elevadas en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC). El incremento en los niveles de FGF-23 se correlaciona con la disminución de la tasa de filtración glomerular.

En la IRC, la concentración de FGF23 se correlaciona con la de PO_4 en sangre y la excreción fraccional de fosfato, e inversamente con el calcitriol y la PTH. Altos niveles de FGF23 están asociados con una degradación acelerada de la tasa de filtración glomerular en pacientes con enfermedad renal crónica, independiente de otros factores. En los pacientes sometidos a diálisis, la concentración de FGF23 es notablemente mayor y predice el futuro desarrollo de hiperparatiroidismo refractario.

Niveles elevados en plasma de PO_4 en el fracaso renal podrían aumentar la producción de FGF-23. El incremento de las concentraciones de FGF23 en pacientes en diálisis aumenta la mortalidad en los primeros años.

El aumento de la producción de FGF23 durante la diálisis puede indicar una secreción autónoma del mismo en algunos pacientes. Este fenómeno puede explicar la persistencia de altos niveles séricos de FGF23 y la hipofosfatemia observado en muchos pacientes renales tras el trasplante. El papel de FGF-23 en la osteodistrofia renal no ha sido establecido.

ELEVACIONES DE FGF-23 EN PACIENTES CON TUMORES

En los pacientes con hipercalcemia de procesos malignos y en aquellos con cáncer de ovario metastásico, las concentraciones de FGF-23 están elevadas sin hipofosfatemia significativa. Esto sugiere que los tumores producirían FGF-23, y que las concentraciones de FGF-23 deben llegar a un cierto umbral significativo con el fin de aumentar la excreción de fosfato en el riñón.

CONCLUSIÓN

Nuestro conocimiento del mecanismo que participa en el mantenimiento de la concentración de PO_4 sérico ha mejorado ampliamente durante los últimos años. Las fosfatoninas

desempeñan un papel vital en la patogénesis de una amplia gama de trastornos. La presencia de varios fosfatoninas y sus efectos diferenciales afirman la complejidad de la regulación tanto en estados normales como en estados patológicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shaik A, Berndt T, Kumar R. Regulation of phosphate homeostasis by the phosphatonins and other novel mediators. *Pediatr Nephrol* 2008; 23:1203-1210.
2. Pettifor J.M. What's new in hypophosphataemic rickets? *Eur J Pediatr* 2008; 167:493-499.
3. Kumar R. Phosphatonin-a new phosphatretic hormone? Lessons from tumour-induced osteomalacia and x-linked hypophosphataemia. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:11-13.
4. Santos F, Amil B, Chan JCM. Síndromes hipofosfatémicos. *Nefrología Pediátrica* (2^a ed.). Garcia Nieto V, Rodríguez Iturbe B, Santos F, eds. Madrid: Aula Médica 2006, pp. 161-179.
5. Prié D, Ureña Torres P, Friedlander G. Latest finding in phosphate homeostasis. *Kidney Int* 2009; 75:882-889.