

# RAQUITISMO HIPOFOSFATÊMICO LIGADO AO X: FISIOPATOLOGIA, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

## HYPOPHOSPHATEMIC RICKETS X LINKED: PHYSIOPATHOLOGY, DIAGNOSIS AND TREATMENT

CORINA DA CUNHA PEIXOTO, FREDERICO BARRA DE MORAES, LINDOMAR GUIMARÃES OLIVEIRA, RODRIGO MARQUES PARANAHYBA, FÁBIO LOPES CAMARGO, UBIRAMAR RAMOS CAIADO

### RESUMO

São muitos os distúrbios associados ao raquitismo e à osteomalácia identificados e caracterizados até o momento. Embora a expressão fenotípica da mineralização anormal do osso e da cartilagem seja semelhante em cada um desses distúrbios, as anormalidades laboratoriais associadas e as abordagens terapêuticas diferem de acordo com o defeito patogênico. Relatamos o caso clínico de uma criança do sexo masculino que passou em primeira consulta, no nosso ambulatório, com 2 anos de idade, apresentando baixa estatura para a idade, deformidades em varo nos membros inferiores e alargamento dos punhos e tornozelos. A mãe relatou ter apresentado quadro igual ao do filho, durante sua infância, fazendo-nos pensar na hipótese diagnóstica de raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X, já que não havia qualquer indício de déficit nutricional, falta de exposição ao sol, ou doença orgânica que indicassem raquitismo por carência de vitamina D. Após confirmação do diagnóstico por exames laboratoriais e de imagem, foi iniciada terapia com reposição de fosfato de cálcio e calcitriol. Apesar da melhora da massa óssea, a criança manteve as deformidades de membros inferiores e a baixa estatura. Vivemos, no momento desse relato de caso, os recentes resultados de estudos multicêntricos com o Burosumab, um anticorpo anti-FGF23, para tratamento de crianças e adultos com raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X, com novas perspectivas para o controle da doença e melhora da qualidade de vida desses pacientes.

DESCRIPTORES: RAQUITISMO HIPOFOSFATÊMICO LIGADO AO X, FGF23, BUROSUMABE.

### ABSTRACT

There are many disorders associated with rickets and osteomalacia identified and characterized so far. Although the phenotypic expression of abnormal bone and cartilage mineralization is similar in each of these disorders, the associated laboratory abnormalities and therapeutic approaches differ according to the pathogenic defect. We report the clinical case of a male child who was first consulted at our outpatient clinic at the age of 2 years, presenting with short stature for age, varus deformities in the lower limbs and widening of the wrists and ankles. The mother reported having presented the same picture as her son during her childhood, making us think of the diagnostic hypothesis of hypophosphatemic X-linked rickets, since there was no evidence of nutritional deficit, lack of sun exposure, or organic disease that indicated rickets due to vitamin D deficiency. After confirmation of the diagnosis by laboratory and imaging tests, therapy with calcium phosphate and calcitriol replacement was initiated. Despite the improvement in bone mass, the child maintained lower limb deformities and short stature. We are living, at the time of this case report, the recent results of multicenter studies with Burosumab, an anti-FGF23 antibody, for the treatment of children and adults with X-linked hypophosphatemic rickets, with new perspectives for the control of the disease and improvement of the quality of life of these patients.

KEYWORDS: HYPOPHOSPHATEMIC RICKETS X-LINKED, FGF23, BUROSUMAB.

### INTRODUÇÃO

O Raquitismo Hipofosfatêmico Ligado ao X (também conhecido pelas iniciais em inglês XLH) foi descrito pela primeira vez por Albright, em 1939 [1]. É a forma mais comum de raquitismo hereditário, com uma incidência estimada de

1:20000 indivíduos. A principal característica da doença é uma perda renal inadequada de fosfato, que leva à hipofosfatemia e à mineralização óssea defeituosa [9]. A anormalidade mais leve consiste em hipofosfatemia na ausência de doença óssea clinicamente evidente. Entretanto, a manifestação clínica mais

comum é a baixa estatura com aumento dos punhos e/ou joelhos secundário ao raquitismo, bem como arqueamento das extremidades inferiores e dores ósseas. Além disso, os sinais iniciais da doença podem incluir dentição tardia, abscessos dentários secundários à mineralização deficiente da dentina interglobular e sinostose craniana prematura.

Adultos com XLH são propensos a pseudofraturas e fraturas. Além disso, muitos apresentam osteoartrite acelerada nas articulações de maior carga, entesopatia e perda de força muscular. Essas anormalidades musculoesqueléticas são características debilitantes, que causam dor e rigidez, prejudicando a mobilidade e a função física.

A despeito da acentuada variabilidade das manifestações clínicas, as biópsias ósseas em crianças e adultos acometidos invariavelmente revelam osteomalácia, cuja gravidade não tem nenhuma relação com o sexo, o grau das anormalidades bioquímicas ou a gravidade da incapacidade clínica [6].

Para melhor compreender a fisiopatologia do raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X é interessante analisar, primeiramente, o papel fisiológico do Fator de Crescimento Fibroblástico (FGF-23). Uma das vias da homeostase do fósforo é através da sua reabsorção na borda em escova do túbulo contorcido proximal renal, feita pelos cotransportadores de sódio e fósforo (NaPi-IIa e NaPi-IIc). O FGF-23, produzido por células ósseas, tem ação inativadora sobre esses cotransportadores de sódio e fósforo, reduzindo, portanto, a reabsorção desses elementos. O FGF-23 também inibe a ação da enzima 1-alfa-hidroxilase, que metaboliza 25(OH)D em 1,25(OH)<sub>2</sub>D no túbulo contorcido proximal.

O raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X é causado pela mutação com inativação do gene PHEX (Phosphate-regulating gene with homologies to Endopeptidases on the X-chromosome), localizado em Xp 22.1-22.2 [5]. O PHEX é um membro da família M13 das metaloproteinases e tem sua maior expressão em células ósseas, como osteoblastos e osteócitos, e nos dentes (odontoblastos). Esse gene controla os níveis circulantes do Fator de Crescimento Fibroblástico (FGF-23).

Logo, mutações do gene PHEX levam à perda do controle da produção do FGF-23, que se torna aumentada nas células esqueléticas. O FGF-23 em níveis aumentados leva à diminuição da reabsorção renal do fósforo, e reduz a formação de 1,25(OH)<sub>2</sub>D (calcitriol). Assim, apesar da hipofosfatemia, que é um estímulo fisiológico importante para a síntese de 1,25(OH)<sub>2</sub>D, este se mantém em concentrações normais ou baixas [7]. O PTH, o cálcio e a 25(OH)D se mantêm normais, e a fosfatase alcalina é aumentada. A dosagem de fósforo urinário é alta e de cálcio urinário é, geralmente, baixa.

## AVALIAÇÃO DOS PACIENTES

Paciente do sexo masculino passou pela primeira consulta em nosso ambulatório, com ortopedista, com 2 anos de idade. A mãe percebeu encurvamento dos membros inferiores da criança, com piora progressiva, desde os 11 meses, quando começou a ficar em pé. Ao exame físico, observou-se baixa estatura para a idade, deformidade em varo das coxas, pernas e joelhos, e alargamento dos punhos e tornozelos. Não havia retardo do desenvolvimento neuropsicomotor.

A mãe relatou que teve quadro semelhante ao do filho, acrescido de abscessos dentários de repetição, durante a sua infância. Fez reposições orais de vitamina D, sem melhora do quadro, mantendo inclusive a baixa estatura. Referiu ter sido submetida à cirurgia de osteotomia valgizante nos joelhos, por diagnóstico de tibia vara, aos 10 anos de idade.

Diante desta avaliação inicial, foi feita a hipótese diagnóstica de Raquitismo Hipofosfatêmico Ligado ao X, solicitados exames complementares e avaliação clínica por nefropediatra. Os exames laboratoriais da criança demonstraram níveis séricos baixos de fósforo; baixos de 1,25-dihidroxivitamina D; muito elevados de fosfatase alcalina; e normais de PTH, 25(OH)D, cálcio, creatinina e albumina. A análise da urina de 24 horas demonstrou perda importante de fósforo (fosfatúria acima de 40 mg/kg/24 horas) e cálcio urinário pouco reduzido. O ultrassom renal estava normal. As radiografias demonstraram sinais difusos de densidade cortical reduzida, trabeculado ósseo com padrão diminuído, transições meta-epifisárias alargadas, bordas metafisárias com padrão irregular, além de desvio em varo de joelhos, fêmures e tíbias. A densitometria óssea sugeriu baixa massa óssea para a idade (figura 1).

Confirmado, portanto, o diagnóstico, foi iniciado tratamento. A reposição de fósforo foi titulada até a dose de 60 mg/kg/dia, com solução de fósforo tricalcico (1 ml= 34 mg de fósforo e 63,2 mg de cálcio), fracionada em 4 vezes. E a reposição de calcitriol foi titulada até a dose de 0,06 mcg/kg/dia, fracionada em 2 vezes (cápsulas de 0,25 mcg). Após 1 ano do início da terapia, quando o paciente completou 3 anos de idade, observou-se melhora da massa óssea pela densitometria, porém mantinham-se as deformidades em membros inferiores e a baixa estatura. Essas alterações têm padrão mantido até a atualidade (figura 2).

Em 2018, comunicamos à família o surgimento de novo tratamento com o Burosumabe, havendo grande interesse para o início do mesmo. Foram viabilizados testes genéticos para confirmação da doença, em dezembro de 2018, para a criança (então com 5 anos e 9 meses) e para a mãe (com 41 anos), para que ambas pudessem receber o Burosumabe. A análise molecular do gene PHEX, com DNA extraído de SWAB bucal, teve resultado positivo para raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X. A mãe e a criança aguardam, no momento, a liberação dos trâmites para o tratamento com Burosumabe.

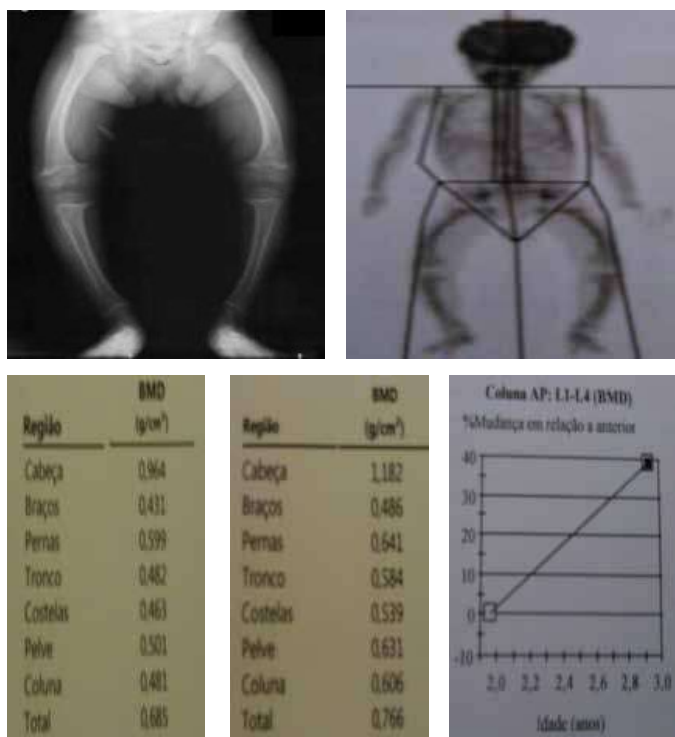


Figura 1 – Radiografia em ântero-posterior dos membros inferiores (A) evidenciando varismo dos joelhos, densitometria óssea (B, C, D, E), evidencia melhora da massa óssea com tratamento convencional com calcitriol e fosfato de cálcio.



Figura 2 – Imagens clínicas de baixa estatura dos pacientes, bem como varismo dos joelhos na criança (A) e já corrigida por cirurgia na mãe há vários anos (B).

## DISCUSSÃO

O raquitismo e a osteomalácia são doenças caracterizadas por mineralização anormal do osso e da cartilagem em crianças e do osso em adultos. A calcificação anormal da cartilagem ocorre nas placas epifisárias de crescimento, que também exibem maturação tardia e desorganização da sequência celular. A consequente profusão de cartilagem desorganizada, não mineralizada e em degeneração, provoca alargamento das placas epifisárias, com depressão em cálice e irregularidade das junções meta-epifisárias. A calcificação anormal do osso limita-se à matriz orgânica nas interfaces osso-osteóide do

tecido em remodelação. A mineralização deficiente da matriz recém-formada resulta, paradoxalmente, em aumento do volume ósseo e da suscetibilidade a fraturas ou deformidades ósseas. São muitos os distúrbios associados ao raquitismo e à osteomalácia, identificados e caracterizados (figura 3).



Figura 3 – Diferenças teciduais no osso normal e no osso com raquitismo, com falha na deposição do cálcio, invasão desordenada dos vasos sanguíneos, falta de reabsorção da zona de calcificação provisória, placa fisária espessada.

Embora a expressão fenotípica da mineralização anormal do osso e da cartilagem seja semelhante, em cada um desses distúrbios as anormalidades bioquímicas associadas e as abordagens terapêuticas diferem de acordo com a patogênese. Assim, ao se estabelecer o diagnóstico de raquitismo e/ou osteomalácia é necessário que se proceda a uma análise sistemática pormenorizada para determinar a causa e a terapia apropriada.

O quadro radiológico tem alterações semelhantes às observadas no raquitismo por deficiência de vitamina D, sendo mais evidentes em membros inferiores. Apresenta epífises e metáfises alargadas, “em taça”, com linhas de mineralização irregulares, sem contornos definidos e atraso na maturação. Observam-se, também, os sinais de osteomalácia, com rarefação óssea, encurvamento dos ossos longos, varismo ou valgismo em membros inferiores. Pseudo-fraturas, também conhecidas como “zonas de Looser” ou “fraturas de Milkman”, podem ser vistas no colo do fêmur e púbis.

As estratégias de tratamento para crianças, ainda usadas em maior escala, direcionam-se principalmente à deficiência combinada de calcitriol e fósforo, características da doença. Em geral, o esquema inclui um período de titulação para obter uma dose máxima de calcitriol de 40 a 60 ng/kg/dia, e fósforo de 1 a 2 g/dia. O foco não deve ser em como o fósforo sérico pode aumentar, como poderia ser apropriado em outras condições com hipofosfatemia. Isso porque, no XLH, quanto mais fósforo se ingere, mais se elimina na urina, causando uma indesejável elevação do PTH. Embora os indivíduos jovens sejam algumas vezes refratários a essa intervenção terapêutica, ela quase sempre melhora a veloci-

dade de crescimento e reduz as deformidades dos membros inferiores. A terapia nos adultos é reservada para episódios de dor musculoesquelética refratária e não-consolidação de fraturas ósseas.

Cerca de 85% do fosfato filtrado é reabsorvido no túbulo contorcido proximal, através dos cotransportadores de membrana de sódio e fosfato (NaPi-IIa e NaPi-IIc). Sabe-se, hoje, que a regulação do transporte renal do fosfato depende do PTH, da quantidade ingerida de fósforo, da vitamina D e de fatores hormonais ou “hormônios like”, conhecidos como “fosfatoninas”, como é o caso do Fator de Crescimento de Fibroblasto 23 (FGF-23). Esse último inibindo a reabsorção tubular renal de fosfato <sup>[13]</sup>.

O gene PHEX regula a expressão do FGF-23 como parte de um eixo hormonal entre osso e rim e controla a homeostase sistêmica do fosfato. A mutação desse gene, que ocorre no raquitismo hipofosfatêmico com herança dominante ligada ao cromossomo X (XLH), resulta no aumento da biossíntese do FGF-23.

Os resultados recentes de estudos clínicos multicêntricos, avaliando o uso do Burosumabe, demonstraram que esse anticorpo monoclonal age no mecanismo fisiopatológico central do XLH, através do bloqueio do excesso dos níveis circulantes do FGF-23. Consequentemente, houve elevação da taxa de reabsorção tubular de fosfato, normalização do fosfato sérico e redução da fosfatase alcalina sérica <sup>[17,18]</sup>. Esse reestabelecimento do metabolismo adequado do fosfato foi acompanhado por quadro de melhora da consolidação de fraturas, da rigidez, das limitações físicas e da dor crônica nos adultos <sup>[18]</sup>. As crianças apresentaram redução dos sinais de raquitismo, melhora da dor crônica, das limitações físicas e da curva de crescimento <sup>[17]</sup>.

Embora relatos de caso não sejam considerados uma fonte científica de alto nível de evidência (nível VII), constituem importante fonte de informação, e podem fornecer subsídios fundamentais para o melhor tratamento de pacientes em determinadas situações. Uma importante nuance que o nosso caso relatado traz é a nova possibilidade terapêutica com o Burosumabe. Isso porque o tratamento tradicional a longo prazo com reposição de fósforo e calcitriol envolve, naturalmente, um risco significativo de toxicidade, em geral, expresso na forma de anormalidades da homeostasia do cálcio, hiperparatireoidismo secundário, efeitos prejudiciais sobre a função renal e nefrocalcinose. Além do fato de que a abordagem tradicional não ajudou na regressão das deformidades de membros inferiores ou na normalização da curva de crescimento do nosso paciente.

## CONCLUSÃO

Sabemos que, apesar da evolução do conhecimento dos defeitos genéticos, suas abordagens diagnósticas e terapêuticas são acessíveis a pacientes de poucos centros no nosso país. Esperamos que, num futuro próximo, cada vez mais crianças e

adultos com raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X, tenham acesso a essas novas estratégias, aumentando a melhora de seus prognósticos e da sua qualidade de vida.

## REFERÊNCIAS

- 1- Albright F, Butler A, Bloomberg E. Rickets resistant to vitamin D therapy. *Am J Dis Child*. 1939;54: 529-47.
- 2- Campbell GA, Kemm JR, Hosking DJ, et al. How common is osteomalacia in the elderly? *Lancet*. 1984;2: 386-8.
- 3- Verge CF, Lam A, Simpson JM, Cowell CT, Howard NJ, Silink M. Effects of therapy in X-linked hypophosphatemic rickets. *N Engl J Med*. 1991;325: 1843-8.
- 4- Sullivan W, Carpenter T, Glorieux F, Travers R, Insogna K. A prospective trial of phosphate and 1,25-dihydroxyvitamin D3 therapy in symptomatic adults with X-linked hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;75(3): 879-85.
- 5- HYP- Consortium. A gene PEX with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. The HYP Consortium. *Nat genet*. 1995; 11(2):130-6.
- 6- Whyte MP, Schrank FW, Armamento-Villareal R. X-linked hypophosphatemia: a search for gender, race, anticipation or parent of origin effects on disease expression in children. *JCEM* 1996;81(11): 4075-80.
- 7- Mechica JB. Raquitismo e Osteomalácia. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 1999;43/6: 457-466.
- 8- ADHR Consortium. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets in associated with mutations in FGF23. *Nat Genet*. 2000;26(3): 345-8.
- 9- Nunes e Lazaretti-Castro. Raquitismo Hipofosfatêmico: da Clínica à Genética Molecular. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2000;44/2: 125-32.
- 10- Jonsson KB, Zahradnik R, Larsson T. Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med*. 2003;348(17): 1656-63.
- 11- Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y. FGF23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res*. 2004; 19(3): 429-35.
- 12- Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KL. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res*. 2011;26: 1381-8.
- 13- Soeiro EMD, Helou CMB. Aspectos clínicos, fisiopatológicos e genéticos das tubulopatias hereditárias na infância. *J Bras Nefrol* 2015;37(3):385-398.
- 14- Imel EA, Zhang X, Ruppe MD. Prolonged correction of serum phosphorus in adults with X-linked hypophosphatemia using monthly doses of KRN23. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100: 2565-73.
- 15- Munns CF, Shaw N, Kiely M, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101: 394-415.
- 16- Maia MLA. Raquitismo hipofosfatêmico: relato de caso. *Rev Paul Pediatr* 2018;36(2):242-247.
- 17- Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA, Boot AM, Högl W, Linglart A, Padidela R, Hoff W, Mao M, Chen CY, Skrinar A, Kakkis E, Martin JS, Portale AA. Burosumab Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia. *N Engl J Med* 2018;378: 1987-98.
- 18- Insogna KL, Briot K, Imel EA, Kamenicky P, Ruppe, Portale AA, Weber T, Pitukcheewanont P, Cheong H II, Jan de Beur S, Imanishi Y, Ito N, Lachmann RH, Tanaka H, Perward F, Zhang L, Chen CY, Oklot CT, Meanliffe M, San Martin J, Carpenter TO. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial Evaluating the Efficacy of Burosumab, an Anti-FGF23 Antibody, in Adults With X-Linked Hypophosphatemia: Week 24 Primary Analysis. *J Bone and Mineral Research* 2018 Aug;33(8):1383-93.
- 19- Bilezikian JP and associate editors. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Ninth Edition. Wiley-Blackwell, 2019 Cap.25: 187-92; Cap.88: 674-81. Cap.89: 684-92.