

Raquitismo Hipofosfatêmico Ligado ao X

*Autoria: Sociedade Brasileira de
Endocrinologia e Metabologia*

Elaboração Final: 31 de agosto de 2004

Participantes: Cabral de Menezes Filho H, Correa PHS

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Foi feita uma pesquisa de referências bibliográficas na Biblioteca Cochrane e na base de dados do Medline, utilizando os seguintes termos: *hypophosphatemic rickets*, *X-linked hypophosphatemic rickets*. Foram selecionados os artigos mais relevantes publicados nos últimos 6 anos. A partir desta lista, foram consultados artigos relevantes publicados anteriormente à data abrangida pela pesquisa.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A. Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B. Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C. Relatos de casos (estudos não controlados).
- D. Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVOS:

- Descrição dos métodos diagnósticos;
- Descrição das características clínicas que auxiliem o diagnóstico diferencial;
- Estabelecer a forma de tratamento e seguimento clínico-laboratorial.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

INTRODUÇÃO

O termo raquitismo refere-se à insuficiente mineralização ou ao retardo da mineralização da matriz osteóide recentemente formada durante o processo de ossificação endocondral, na placa de crescimento. A osteomalácia é caracterizada pela insuficiente mineralização da matriz osteóide recentemente formada nos sítios de remodelação óssea ou de aposição periosteal e endosteal. As causas de raquitismo e osteomalácia envolvem a deficiência de cálcio, vitamina D e fósforo, bem como as alterações no metabolismo ou na ação da vitamina¹⁻²(D).

O raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X é considerado a causa mais comum de raquitismo hereditário³(D). Representa também a etiologia mais freqüente dentre as doenças hereditárias que causam aumento da perda renal de fósforo⁴(D).

É uma doença dominante ligada ao cromossomo X, causada por mutações no gene PHEX, gene regulador do fosfato com homologia para endopeptidases, localizado no cromossomo X. O gene PHEX está localizado em Xp22.1. Atualmente, considera-se que as alterações bioquímicas e na mineralização óssea sejam causadas pela ação aumentada de fator fosfatúrico decorrente da incapacidade do gene PHEX em inativar seu substrato e por defeito primário dos osteoblastos. Caracteriza-se, também, por alteração no metabolismo da vitamina D, com redução da atividade da enzima α -hidroxilase e da síntese do calcitriol⁵(D). A proteína FGF-23, fator de crescimento dos fibroblastos, participa da patogênese, uma vez que inibe a reabsorção tubular de fósforo e é controlada pela proteólise dependente do PHEX⁶(D). Além disso, o FGF-23 é produzido por osteoprogenitores e células do tecido ósseo⁷(C).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico nos primeiros meses de vida é difícil, mesmo quando há antecedentes familiares para a doença. Geralmente, estes lactentes podem ser diagnosticados a partir do sexto mês, com base na elevação da fosfatase alcalina sérica, hipofosfatemia e redução da reabsorção tubular de fosfato⁸(C).

A gravidade da doença é bastante variável, mesmo entre membros da mesma família. Na sua forma mais leve, a doença pode apresentar-se apenas com hipofosfatemia, sem que as alterações ósseas estejam presentes⁴(D).

O quadro clínico das crianças com a doença é caracterizado por baixa estatura, deformidades predominantemente em membros inferiores (*genu varum* ou *genu valgum*), que se desenvolvem após o início da deambulação, alargamento metafisário, rosário raquítico, bossa frontal e alterações dentárias decorrentes de anormalidades na formação da dentina, aumento da frequência de queda dentária e formação de abscessos dentários²(D). Diferentemente do raquitismo por deficiência da vitamina D, no raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X não são observados hipotonia, miopatia, tetania ou fraqueza muscular⁹(D). Os pacientes apresentam altura normal ao nascer e redução da velocidade de crescimento durante os primeiros anos de vida. Nestes pacientes, o déficit de altura final é decorrente do reduzido ritmo de crescimento antes do diagnóstico e da instituição terapêutica¹⁰(B).

Laboratorialmente, a doença caracteriza-se por hipofosfatemia, elevação da concentração plasmática de fosfatase alcalina, níveis normais de cálcio sérico, calciúria normal ou diminuída, redução da reabsorção tubular de fósforo e ausência de hiperparatireoidismo secundário, a concentração plasmática de PTH é normal¹¹(D).

A reabsorção tubular de fósforo é calculada da seguinte forma¹²(B):

$$(1 - \text{fração de excreção de fósforo}) \times 100 = \left(1 - \frac{\text{Pu} \times \text{Cr.p}}{\text{Pp} \times \text{Cr.u}}\right) \times 100$$

Pu e Pp, Cr.u e Cr.p representam as concentrações de fósforo na urina e no plasma e as concentrações de creatinina na urina e no plasma, respectivamente. Os valores de todas as concentrações devem ser expressos na mesma unidade, por exemplo, em mg/dL. A hiperfosfatúria é caracterizada por valores da reabsorção tubular de fosfato inferiores a 85%, em vigência de hipofosfatemia⁹(D).

As alterações radiológicas são observadas nas metáfises da tíbia, fêmur distal, rádio e ulna e caracterizam-se pela perda de definição, alargamento e imagem em cálice observados na zona de calcificação provisória⁴(D). Estas alterações são menos acentuadas do que as encontradas no raquitismo por deficiência da vitamina D e geralmente apresentam maior intensidade nos membros inferiores⁹(D).

Nos pacientes com quadro clínico-laboratorial compatível com a doença e nos quais não há história familiar para a doença, o diagnóstico envolve a exclusão das seguintes doenças que cursam com raquitismo, hipofosfatemia e redução da reabsorção tubular de fosfato: síndrome de Fanconi, raquitismo hipofosfatêmico hereditário com hipercalciúria, raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante e raquitismo hipofosfatêmico oncogênico. A síndrome de Fanconi difere do raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X por cursar com acidose tubular renal, caracterizando-se, laboratorialmente, por acidose metabólica e por disfunção tubular renal que leva, além da redução da reabsorção de fosfato, ao aumento da excreção urinária de bicarbonato, à glicosúria e à amino-acidúria¹³(D). O raquitismo hipofosfatêmico hereditário com hipercalciúria diferencia-se clinicamente do raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X pela presença de fra-

queza muscular e, laboratorialmente, por cursar com hipercalcúria, concentração plasmática elevada de calcitriol e redução do PTH sérico⁵(D). Laboratorialmente, não é possível a distinção entre raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X, raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante e raquitismo hipofosfatêmico oncogênico⁵(D). Clinicamente, a intensidade da fraqueza muscular, mínima ou ausente, no raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X, pode ajudar na diferenciação com outras causas de raquitismo hipofosfatêmico⁵(D). A investigação radiológica voltada para a identificação de tumor capaz de causar raquitismo hipofosfatêmico deve incluir tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética dos seios da face e da mandíbula, além de cintilografia com pentetrotide ou octreotide¹⁴(D).

TRATAMENTO

O tratamento tem como objetivos principais a redução das deformidades e a melhora do ritmo de crescimento¹¹(D).

O tratamento de crianças e adolescentes portadores da doença é realizado com a reposição de fósforo elementar e calcitriol. O fósforo elementar deve ser utilizado na dose de 30-60mg/kg/dia. Deve-se utilizar inicialmente dose de 30mg/kg/dia, com aumento gradativo. O fósforo elementar deve ser administrado 4 a 6 vezes ao dia, de acordo com a aderência ao esquema terapêutico²(D). A absorção do fósforo administrado na forma de comprimido é mais lenta do que quando usado na forma de solução. Este aspecto, aliado ao fato de que a forma líquida possui maior quantidade de sódio, favorece a reposição do fósforo na forma de compri-

mido¹⁵(D). A reposição de fósforo pode levar a efeitos colaterais transitórios, como dor abdominal e diarreia osmótica¹⁵(D). O calcitriol deve ser utilizado na dose de 30-70mg/kg/dia²(D). O tratamento descrito deve ser mantido até a plena maturação da placa epifisária e conseqüente cessação do crescimento¹⁵(D).

O tratamento leva à redução dos níveis plasmáticos da fosfatase alcalina, que podem atingir a faixa de normalidade ou situarem-se discretamente acima dos valores normais. A manutenção de níveis elevados de fosfatase alcalina indica necessidade de aumento da dose de fósforo¹¹(D). Nos pacientes tratados a partir dos primeiros meses de vida, a redução dos níveis plasmáticos de fosfatase alcalina, durante o primeiro ano de terapia, é maior do que a observada naqueles tratados a partir dos dois anos de idade. Estes pacientes, mesmo adequadamente tratados, podem não apresentar normalização dos níveis plasmáticos de fosfatase alcalina nos anos seguintes¹⁰(B). Por outro lado, o tratamento não resulta em normalização dos níveis plasmáticos de fósforo ou da reabsorção tubular de fosfato¹²(B).

O tratamento deve ser interrompido uma semana antes das cirurgias ortopédicas eletivas, com o intuito de se prevenir a hipercalcemia secundária à imobilização prolongada no pós-operatório. A terapêutica será reintroduzida assim que o paciente voltar a deambular⁹(D).

A instituição precoce do tratamento é capaz de reduzir a intensidade do retardo de crescimento e das deformidades em membros inferiores¹²(B). O tratamento precoce não possibilita a completa normalização do acentuado ritmo de crescimento

presente nos primeiros anos de vida¹⁰(B). Nos pacientes com a doença não há alteração no escore de desvio-padrão de altura, no período compreendido entre o final do primeiro ano de tratamento e o início da puberdade¹⁰(B). O uso de doses elevadas de fósforo (>100mg/kg/dia) reduz a recuperação do crescimento durante o primeiro ano de tratamento¹⁰(B). Os efeitos da reposição de hormônio de crescimento humano recombinante sobre o metabolismo ósteo-mineral e sobre o crescimento e a altura final de crianças e adolescentes com a doença têm sido avaliados, e os resultados ainda não permitiram a sua indicação no tratamento^{15,16}(D)¹⁷(C)^{18,19}(B).

COMPLICAÇÕES RELACIONADAS AO TRATAMENTO

As principais complicações relacionadas ao tratamento incluem o hiperparatireoidismo secundário, hiperparatireoidismo terciário e a nefrocalcinose.

A reposição do fósforo, principalmente quando doses superiores a 50mg/kg/dia são empregadas, pode resultar em aumento da secreção do PTH e hiperparatireoidismo secundário, por causar redução leve e transitória da calcemia e por ação direta do fósforo sobre a secreção do PTH¹²(B)²⁰(B). Períodos prolongados de hiperparatireoidismo secundário podem induzir hiperatividade constitutiva das paratireóides e, conseqüentemente, hiperparatireoidismo terciário. No hiperparatireoidismo terciário, a hipersecreção glandular leva à hipercalcemia, enquanto que, no hiperparatireoidismo secundário, os níveis séricos de cálcio são normais ou reduzidos²¹(D). No tratamento da doença, os seguintes fatores favorecem a evolução

para hiperparatireoidismo terciário: precocidade do início do tratamento, maior duração do tratamento, uso de doses elevadas de fósforo elementar (>100mg/kg/dia) e níveis plasmáticos de PTH intacto muito elevados ($\geq 381,8$ pg/mL)²⁰(B).

Os pacientes tratados também devem ser avaliados quanto ao possível surgimento de nefrocalcinose intersticial, que pode ser detectada por meio de exame ultra-sonográfico da pelve. A avaliação histológica revela que a nefrocalcinose é causada pelo depósito de fosfato de cálcio nas pirâmides renais. A presença de nefrocalcinose não está diretamente relacionada à deterioração da função renal¹⁵(D).

Pacientes em tratamento podem evoluir também com complicações cardiovasculares, destacando-se a hipertensão arterial. A hipertensão não está relacionada à nefrocalcinose, mas à ocorrência de hiperparatireoidismo, secundário ou terciário²²(B).

MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Durante o tratamento, os pacientes devem ser avaliados clinicamente a cada três meses²(D). A avaliação laboratorial deve incluir a dosagem sérica de cálcio, fósforo, creatinina e fosfatase alcalina e a dosagem urinária de cálcio e creatinina. Estas dosagens devem ser realizadas, mensalmente, no início da terapêutica e, a cada três a quatro meses, quando o paciente estiver recebendo tratamento de manutenção. O PTH sérico deve ser avaliado anualmente, enquanto que a ultra-sonografia renal deve ser realizada a cada seis a 12 meses⁴(D).

A dose do calcitriol deve ser ajustada de acordo com os níveis séricos de PTH e urinários de cálcio. A elevação do PTH sérico indica necessi-

dade de aumento da dose de calcitriol, ou redução da dose de fósforo isolada ou concomitante, enquanto que a presença de hipercalcúria deve levar à redução da dose de calcitriol²³(C). A hipercalcúria é caracterizada pela excreção urinária de cálcio superior a 4mg/kg/dia ou pela relação entre cálcio e creatinina em amostra urinária superior a 0,7, durante o primeiro ano de vida ou superior a 0,3, nos anos seguintes, os valores de cálcio e creatinina devem estar expressos na mesma unidade¹²(B).

Medicamentos utilizados no tratamento:

- Calcitriol: 1 comprimido = 0.25 mg.
- O fosfato pode ser repostado na forma de solução ou de comprimido, sendo assim formulado:

Solução fosfatada: (1ml= 15mg de fósforo elementar)

Fosfato de sódio monobásico: 11.55g

Fosfato de sódio dibásico (anidro): 55.6g

Xarope simples: 300ml

Solução conservante: 2g 10ml

Essência de groselha: 1ml

Água destilada: qsp 1000ml

Comprimido: (1cp= 250mg de fósforo elementar)

Fosfato de sódio monobásico: 130mg

Fosfato de sódio dibásico (anidro): 852mg

Fosfato de potássio monobásico: 155mg

Excipiente: qsp 1cp

REFERÊNCIAS

1. Pettifor JM. Nutritional and drug-induced rickets and osteomalacia. In: Favus MJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 5th ed. Washington: American Society for Bone and Mineral Research; 2003. p.399.
2. Root AW, Diamond FB Jr. Disorders of calcium metabolism in the child and adolescent. In: Sperling MA, ed. *Pediatric endocrinology*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 2002. p.650-1.
3. Saggese G, Baroncelli GI. Hypophosphataemic rickets. *Horm Res* 2000;53 (Suppl 3):57-60.
4. Tenenhouse HS, Econs MJ. Mendelian hypophosphatemas. In: Scriver CR, ed. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p.5045-6, 5054.
5. Jan de Beur SM, Levine MA. Molecular pathogenesis of hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:2467-73.
6. Bowe AE, Finnegan R, Jan de Beur SM, Cho J, Levine MA, Kumar R, et al. FGF-23 inhibits renal tubular phosphate transport and is a PHEX substrate. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 284:977-81.
7. Riminucci M, Collins MT, Fedarko NS, Cherman N, Corsi A, White KE, et al. FGF-23 in fibrous dysplasia of bone and its relationship to renal phosphate wasting. *J Clin Invest* 2003;112:683-92.
8. Moncrieff MW. Early biochemical findings in familial hypophosphataemic, hyperphosphaturic rickets and response to treatment. *Arch Dis Child* 1982;57:70-2.
9. Mughal Z. Rickets in childhood. *Sem Musculoskelet Radiol* 2002;6:183-90.
10. 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;88:3591-7.
11. Gertner JM. Metabolic bone disease. In: Lifshitz F, ed. *Pediatric endocrinology*. 4th ed. New York: Marcel Dekker; 2003. p.520;535-6.
12. Kruse K, Hinkel GK, Griefahn B. Calcium metabolism and growth during early treatment of children with X-linked hypophosphataemic rickets. *Eur J Pediatr* 1998;157:894-900.
13. Tebben PJ, Kumar R. Fanconi syndrome and renal tubular acidosis. In: Favus MJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 5th ed. Washington: American Society for Bone and Mineral Research; 2003. p.426-30.
14. Carpenter TO. Oncogenic osteomalacia: a complex dance of factors. *N Engl J Med* 2003;348:1705-8.
15. Glorieux FH. Hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets. In: Favus MJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and*

- disorders of mineral metabolism. 5th ed. Washington:American Society for Bone and Mineral Research;2003. p.414-7.
16. Patel L, Clayton PE. Growth hormone treatment in X-linked familial hypophosphatemic rickets. *Highlights* 1998;6:1-3.
 17. Cameron FJ, Sochett EB, Daneman A, Kooh SW. A trial of growth hormone therapy in well-controlled hypophosphatemic rickets. *Clin Endocrinol* 1999;50:577-82.
 18. Baroncelli GI, Bertelloni S, Ceccarelli C, Saggese G. Effect of growth hormone treatment on final height, phosphate metabolism, and bone mineral density in children with X-linked hypophosphatemic rickets. *J Pediatr* 2001;138:236-43.
 19. Darendeliler F, Bas F, Karaaslan N, Hekim N, Bundak R, Saka N, et al. The effect of growth hormone treatment on biochemical indices in hypophosphatemic rickets. *Horm Res* 2001; 55:191-5.
 20. Mäkitie O, Kooh SW, Sochett E. Prolonged high-dose phosphate treatment: a risk factor for tertiary hyperparathyroidism in X-linked hypophosphatemic rickets. *Clin Endocrinol* 2003;58:163-8.
 21. Prince R. Secondary and tertiary hyperparathyroidism. In: Favus MJ, editor. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 5th ed. Washington:American Society for Bone and Mineral Research;2003. p.245-6.
 22. Alon US, Monzavi R, Lilien M, Rasoulpour M, Geffner ME, Yadin O. Hypertension in hypophosphatemic rickets: role of secondary hyperparathyroidism. *Pediatr Nephrol* 2003;18:155-8.
 23. Garg RK, Tandon N. Hypophosphatemic rickets: easy to diagnose, difficult to treat. *Indian J Pediatr* 1999;66:849-57.

