



ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA
DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

ARCHIVOS LATINOAMERICANOS DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

Órgano oficial de la Asociación
Latinoamericana de Nefrología Pediátrica

Miembro de la INTERNATIONAL PEDIATRIC NEPHROLOGY ASSOCIATION (IPNA)

ÍNDICE

Editorial.

Dr. Ramón Exeni 115

CAPÍTULO I. Raquitismos: Classificação e Fisiopatologia. XLH 116

CAPÍTULO II. Diagnóstico e Apresentação. Clínica Do XLH 125

CAPÍTULO III. Tratamento do XLH 135

**CAPÍTULO IV. Transição no manejo da Hipofosfatemia Ligada
ao X (XLH) da criança para o adulto 153**

CAPÍTULO V. O Paciente Adulto com XLH 164

CAPÍTULO VI. Tratamento ortopédico do XLH 182

CAPÍTULO VII. Enfoque e tratamento odontológico do XLH 187

**CAPÍTULO VIII. Aspectos genéticos no raquitismo hipofosfatêmico
ligado ao XLH 192**

O que é XLH?

O raquitismo hipofosfatêmico ligado ao cromossomo X, é a forma mais prevalente de Raquitismo.

Saiba mais sobre o FGF23

Um novo hormônio que regula os níveis de fósforo.

Inscreva-se através do site
www.endoweb.net
e participe gratuitamente do primeiro

CURSO VIRTUAL XLH

Vagas limitadas

***A realização deste curso conta com o apoio científico da ULTRAGENYX.
Os conteúdos científicos foram desenvolvidos de maneira totalmente independente.***

Com aval científico de

IDIM



ASOCIACIÓN
LATINOAMERICANA DE
NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA
Miembro de la
INTERNATIONAL
PEDIATRIC NEPHROLOGY
ASSOCIATION (IPNA)

Consejo Directivo

Secretaria General

Melvin Bonilla (Puerto Rico)

Secretario Tesorero

Nilka De Jesús Gonzalez (Puerto Rico)

Ex-Secretario General

Vera Koch (Brasil)

Secretario General Electo

Francisco Cano (Chile)

SECRETARIOS ASISTENTES

Zona 1:

México, Centroamérica y Caribe

Judith Exanthus (Haití)

Yolanda Fuentes (México)

Zona 2:

Venezuela, Colombia, Ecuador, Perú, Bolivia

Marcos Saldaña (Bolivia)

Peter Hualpa (Perú)

ZONA 3:

Paraguay, Uruguay, Brasil, Argentina, Chile

Laura Alconcher (Argentina)

Felipe Cavagnaro (Chile)

Representantes ante IPNA

Francisco Cano (Chile)

Jaime Restrepo (Colombia)

Florencio Mc Carthy (Panama)

Mara Medeiros (México)

Paulo C. K. Nogueiras (Brasil)

Natalia Mejía (Colombia)

Nilzete Liberato Bresolin (Brasil)

Editor Jefe de la Revista Archivos

Latinoamericanos de Nefrología Pediátrica

Ramón Exeni (Argentina)

Presidente del Congreso ALANEPE 2020

Mara Medeiros (México)

Edición digital.

Registro de la Propiedad Intelectual: 329.386.

Los trabajos y opiniones que se publican en

Archivos Latinoamericanos de Nefrología Pediátrica

son de exclusiva responsabilidad de los autores.

Todos los derechos reservados. Ninguna parte de esta

publicación puede ser reproducida o transmitida en ninguna

forma y por ningún medio digital, mecánico, de fotocopia,

grabación u otros, sin permiso previo escrito de la

Asociación Latinoamericana de Nefrología Pediátrica.

IDEOGRAFICA
SERVICIOS EDITORIALES

telefax: 54-11-4327-1172

ideografica1988@gmail.com

ARCHIVOS LATINOAMERICANOS DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

Órgano oficial de la Asociación
Latinoamericana de Nefrología Pediátrica

Editor Responsable: Dr. Ramón Exeni (Argentina)

Coeditores:

Carlos Saieh Andonie (Chile), Francisco Cano (Chile),
Marcelo Tavares (Brasil) y Mara Medeiros Domingo (México)

Comité Editorial

Adragna, Marta (Argentina)

Alconcher, Laura (Argentina)

Alvarez, Enrique (Chile)

Ariza, Marcos (Venezuela)

Baez Mendez de Ladoux, Diana (Paraguay)

Barros Amin, Adauto (Brasil)

Bercowsky, Alberto (Venezuela)

Bibiloni, Norma (Argentina)

Bonilla, Felix Melvin (Puerto Rico)

Bosque, Milagros (Venezuela)

Bresolin, Nilzette Liberato (Brasil)

Briones, Liliana (Argentina)

Caletti, María Gracia (Argentina)

Cánepa, Carlos (Argentina)

Casellas, José María (Argentina)

Cavagnaro, Felipe (Chile)

Caviedes, Nury (Venezuela)

Chávez, Juan (Venezuela)

Delucchi Bicocchi, María Angela (Chile)

Delgado, Norma (Argentina)

Diéguez, Stella (Argentina)

De la Cruz Paris, Jorge (Colombia)

Exeni, Andrea Mariana (Argentina)

Exeni, Claudia Elena (Argentina)

Espinosa, Digna (Cuba)

Fernández de Castro, Juan (México)

Ferraris, Jorge (Argentina)

Florentín de Merech, Leticia (Paraguay)

Florín, José (Cuba)

Freire Valencia, Oswaldo (Ecuador)

Freundlich, Michael (USA)

Gallo, Guillermo (Argentina)

García Alvarez, Ramiro (México)

García Druck, Clotilde (Brasil)

Garin, Eduardo (USA)

Gastelbondo Amaya, Ricardo (Colombia)

Goldraich, Noemia (Brasil)

Gomez, Ariel (USA)

Gordillo de Anda, Rodolfo (México)

Gordillo Paniagua, Gustavo (México)

Gordillo, Berta Blum de (México)

Goretti Penido, María (Brasil)

Grimoldi, Irene (Argentina)

Grünberg, José (Uruguay)

Guignard, Jean-Pierre (Suiza)

Hernández, Rodolfo (Costa Rica)

Higuera, Walter (Perú)

Inchaurregui, Elida (Argentina)

Koch, Vera (Brasil)

Lagomarsino, Edda (Chile)

Lahoz, Marta (Argentina)

Lascurain de Arza, Ana (Paraguay)

Laso, María del Carmen (Argentina)

Lima, Eleonora (Brasil)

López, Michelle (Venezuela)

Madrigal, Gilbert C. (Costa Rica)

Martini, Rodolfo (Argentina)

Mayado, Cristina (Uruguay)

Medeiros Domingo, Mara (México)

Mejía, Natalia (Colombia)

Mena Castro, Emilio (República Dominicana)

Mendilaharsu, Fernando (Argentina)

Mendoza de Herman, Gladis (Guatemala)

Miceli, Susana (Argentina)

Monteverde, Marta (Argentina)

Mora Muñoz, Alejandra (México)

Mota Hernández, Felipe (México)

Muñoz Arispe, Ricardo (México)

Ojeda Duran, Simón (México)

Orta Sibú, Nelson (Venezuela)

Pinto, Viola (Chile)

Rahman, Ricardo (Argentina)

Rebori, Anabella (Uruguay)

Remedi, Roberto (Argentina)

Repetto, Horacio (Argentina) †

Restrepo, Consuelo (Colombia)

Restrepo, Jaime (Colombia)

Reyner, Loza (Perú)

Rodríguez Iturbe, Bernardo (Venezuela)

Rodríguez Soriano, Juan (España)

Sakihara Asato, Graciela (Perú)

Saldaña, Marcos (Bolivia)

Salusky, Isidro (USA)

Sandoval Díaz, Mabel (Nicaragua)

Sebastián Ruiz, María José (México)

Seguias, Nahem (Venezuela)

Sierro, Alicia (Argentina)

Strauss, José (USA)

Toporovsky, Julio (Brasil)

Urdaneta, Eliexer (Venezuela)

Valdez, Martín Santiago (Cuba)

Vallejos, Graciela (Argentina)

Valles, Patricia (Argentina)

Vásquez, Luis (Argentina)

Vázquez, Aida (Argentina)

Velasco Suárez, María (Uruguay)

Velásquez Jones, Luis (México)

Viard, Verónica (Argentina)

Verocay, Cristina (Uruguay)

Wainsztein, Raquel (Argentina)

Zilleruelo, Gastón (USA)



ARCHIVOS LATINOAMERICANOS DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA
DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

Órgano oficial de la Asociación
Latinoamericana de Nefrología Pediátrica

Miembro de la INTERNATIONAL PEDIATRIC NEPHROLOGY ASSOCIATION (IPNA)

ÍNDICE

Editorial. Raquitismo Hipofosfatémico Familiar	115
<i>Dr. Ramón Exeni</i>	
CAPÍTULO I. Raquitismos: Classificação e Fisiopatologia. XLH	116
1. Raquitismo Hipofosfatémico Familiar XLH. Definição e classificação dos distintos tipos de raquitismo. Clínica e epidemiologia.....	116
<i>Dr. Hamilton Cassinelli</i>	
2. Raquitismo hipofosfatémico ligado ao X (XLH). Fisiologia do fator de crescimento do fibroblasto 23 - FGF23	119
<i>Dr. Luiz Castro</i>	
CAPÍTULO II. Diagnóstico e Apresentação. Clínica Do XLH	125
1. Anamnese e avaliação clínica, bioquímica e radiológica. Diferentes apresentações clínicas e seus diagnósticos diferenciais.....	125
<i>Dr. Hamilton Cassinelli</i>	
2. Integração dos conhecimentos teóricos mediante casos clínicos.....	130
<i>Dra. Verónica Figueroa</i>	
CAPÍTULO III. Tratamento do XLH	135
1. Manejo convencional (sais de fósforo e calcitriol)	135
<i>Dr. Oscar Brunetto</i>	
2. Complicações e desafios do tratamento convencional.....	138
<i>Dr. Oscar Brunetto</i>	
3. Novas alternativas de tratamento. Desenvolvimento clínico da nova molécula de burosumab e opinião clínica.....	140
<i>Dr. Javier San Martín</i>	
CAPÍTULO IV. Transição no manejo da Hipofosfatemia Ligada ao X (XLH) da criança para o adulto	153
1. A importância da prevenção das complicações esqueléticas a longo prazo	153
<i>Dra. Soraya Lopes Sader</i>	
2. Transferência do cuidado do paciente pediátrico ao adulto	158
<i>Dra. Virginia Fano</i>	
3. Importância do manejo multidisciplinar	160
<i>Dra. Gisela Lorena Viterbo; Dra. Mariana del Pino; Dra. Alejandra Arenas</i>	
CAPÍTULO V. O Paciente Adulto com XLH	164
1. A apresentação clínica do paciente adulto com XLH. Indicações de tratamento, manejo clínico e complicações potenciais do tratamento.....	164
<i>Dra. María Belén Zanchetta</i>	
2. Novas alternativas de tratamento em adultos: Burosumab, anticorpo monoclonal contra o FGF-23	171
<i>Dr. Javier San Martín</i>	
CAPÍTULO VI. Tratamento ortopédico do XLH	182
Complicações traumatológicas e manejo ortopédico do XLH	182
<i>Dr. Eduardo Stéfano</i>	
CAPÍTULO VII. Enfoque e tratamento odontológico do XLH	187
Complicações odontológicas do XLH	187
<i>Dra. Virginia Preliasco</i>	
CAPÍTULO VIII. Aspectos genéticos no raquitismo hipofosfatémico ligado ao XLH	192
<i>Dra. María Lucía Castro</i>	

Editorial

RAQUITISMO HIPOFOSFATÊMICO FAMILIAR

Fechamos o ano de 2019 com a publicação de um número dedicado exclusivamente a um tema muito apaixonante como é o Raquitismo Hipofosfatêmico Familiar.

A realização desta publicação foi motivada pela decisão do Comitê Editorial de ressaltar os avanços mais importantes nas doenças que até o momento tinham tratamentos insuficientes e geravam graves sequelas com evolução tórpida e que não permitiam uma infância normal.

Por anos o tratamento do Raquitismo Hipofosfatêmico se reduzia a aportes de soluções com fósforo, aportes de diversos tipos de vitamina D e tratamentos ortopédicos agressivos.

O laboratório Ultragenyx desenvolve o Burosumab, que representa um marco no tratamento destes pacientes com uma mudança dramática em sua qualidade de vida e em suas perspectivas.

Este número compreende 14 capítulos que tratam de todos os aspectos da doença, desenvolvidos por especialistas do mais alto nível.

A temática e os autores foram sugeridos pelo Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas (IDIM) em total acordo com nosso Comitê Editorial.

Exclusivamente este número terá as 2 versões, em papel e online. Serão distribuídos 700 exemplares em espanhol e 300 em português.

Celebramos o progresso que representa este novo tratamento e esperamos que esta publicação seja uma contribuição para o conhecimento do que seguramente é o maior avanço no tratamento do Raquitismo Hipofosfatêmico Familiar.

Dr. Ramón Exeni

Editor

*Archivos Latinoamericanos
de Nefrología Pediátrica*

CAPÍTULO I.

RAQUITISMOS: CLASSIFICAÇÃO E FISIOPATOLOGIA. XLH

1. Raquitismo Hipofosfatêmico Familiar XLH. Definição e classificação dos distintos tipos de raquitismo. Clínica e epidemiologia.

Dr. Hamilton Cassinelli^a

DEFINIÇÃO

Como definição pode-se dizer que a osteomalácia e o raquitismo são condições na qual a mineralização do tecido osteóide não ocorre de forma normal.

É, por definição, uma desordem de diferenciação defeituosa do condrócito e da mineralização da cartilagem de crescimento, com uma mineralização defeituosa do tecido osteóide. Isto se deve, em geral, a dois problemas: falha no aporte de minerais, seja, pela falta de vitamina D e/ou de cálcio (o que é denominado raquitismo calciopênico) ou falta de mineral de fósforo (raquitismo ou osteomalácia hipofosfatêmica).^{1,2}

É importante ter em conta que inicialmente são usados os termos osteomalácia e raquitismo, porque qualquer indivíduo pode ter osteomalácia, mas somente pode ter raquitismo aqueles que têm as cartilagens de crescimento abertas. Por isso, dentro dos ossos de crianças e adolescentes se encontrará osteomalácia, mas somente naqueles que tem as cartilagens de crescimento abertas poderão ser encontradas lesões de raquitismo. Por outro lado, em adultos não há possibilidade de encontrar sinais clínicos de raquitismo.

NOVOS CONCEITOS

Os novos conceitos sobre o raquitismo estipulam que é feito um diagnóstico a partir de uma anamnese correta, ou seja, com uma histórica clínica, interrogatório, um exame físico correto e exames bioquímicos que podem determinar qual tipo de raquitismo o paciente tem, mas o **diagnóstico somente será confirmado exclusivamente pelas alterações radiológicas**. Está determinado também que as crianças de todas as idades que têm raquitismo têm um risco maior de faturas, por tanto, é importante conhecer bem o diagnóstico.²

CLASSIFICAÇÃO

Existem várias classificações e todas são válidas. Os raquitismos mais comuns são os calciopênicos, já que o raquitismo nutricional por deficiência da vitamina D (também chamado raquitismo carencial) é, pela prevalência na maior parte do mundo, o mais frequente.

A outra causa dentro dos raquitismos calciopênicos é a deficiência no aporte de cálcio na dieta, ainda que se tenha níveis adequados de vitamina D, isto pode levar a um raquitismo do tipo carencial com as mesmas características radiológicas.

a. Médico especialista em Endocrinologia Pediátrica. Médico de andar da Divisão de Endocrinologia, Hospital de Niños R. Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina.

Logo, em ordem de incidência, em pediatria se observam os raquitismos hipofosfatêmicos (por déficit de fósforo), que podem ser por carência de fosfato (recém-nascido prematuro), e os raquitismos familiares. O raquitismo hipofosfatêmico ligado ao cromossomo X (também conhecido como XLH) é a segunda causa em frequência dentro das etiologias de raquitismo e o primeiro dos de origem hereditária na população pediátrica. Também existem outros, como o dominante autossômico, o recessivo

autossômico hereditário dominante (com ou sem hipercaleiúria) e o tumor dependente (chamado raquitismo oncogênico, muito pouco frequente em pediatria).

As outras causas de raquitismo são mais incomuns, como o raquitismo por anomalias primárias no metabolismo da vitamina D: o Tipo 1 por déficit da alfa 1 hidroxilase, o Tipo 2 por resistência hereditária à 1,25 dihidroxivitamina D₃, e os raquitismos mistos como as tubulopatias, a insuficiência renal crônica, a síndrome de Dent.

É importante conhecer os estágios do raquitismo carencial ou por deficiência de vitamina D, porque podem ser confundidos com o diagnóstico de raquitismo hipofosfatêmico¹ (*Figura 1*).

Os estágios evolutivos do raquitismo carencial consistem nas seguintes etapas: uma primeira, onde há um déficit incipiente do aporte de vitamina D, com o qual se produz uma discreta hipocalcemia, um aumento dos níveis de PTH (hiperparatiroi-

Tabela I

1. Raquitismo calciopênico

- Déficit nutricional de Vit. D (carencial)
- Déficit na absorção de Vit. D associado ou não à falta de exposição solar
- Má absorção de Vit. D e/ou cálcio secundário: Doença Gastrointestinal, Doença Celíaca, insuficiência pancreática, doença inflamatória intestinal, ressecção extensa do intestino delgado
- Déficit nutricional de cálcio

2. Raquitismo hipofosfatêmicos por déficit de fósforo

- Carência de fosfato
- Raquitismos hipofosfatêmicos familiares:
 - Raquitismo hipofosfatêmico ligado ao cromossomo X
 - Dominante autossômico
 - Recessivo autossômico
 - Hereditário dominante com/sem hipercaleiúria
 - Hipofosfatêmico tumor dependente (oncogênico)

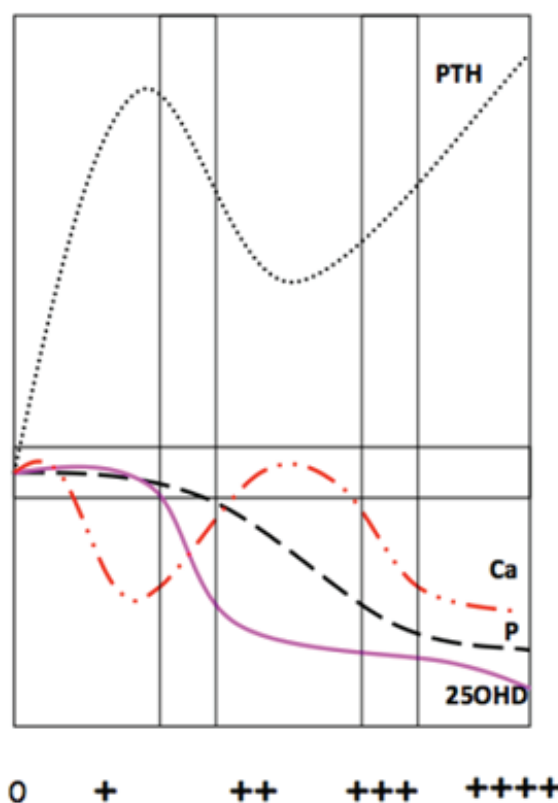
3. Raquitismo por anomalias primárias do metabolismo da Vitamina D

- Tipo I: Déficit de 1 hidroxilase
- Tipo II: resistência hereditária à 1,25 (OH)₂ Vit. D

4. Mistos

- Raquitismo das tubulopatias: acidoses renais primitivas, Síndrome de Fanconi, Síndrome de Dent.
- Insuficiência renal crônica (osteodistrofia renal).

Figura 1. Estágios evolutivos do raquitismo carencial. Depleção progressiva de 25 OH Vitamina D



dismo secundário compensatório) com o qual se normaliza o cálcio, e posteriormente se entra na terceira etapa, onde se observa uma persistência em forma crônica da deficiência de vitamina D. O cálcio segue diminuindo, assim como o fósforo e a PTH aumenta, com as diferentes variações dos marcadores de cálcio, de fósforo, da fosfatase alcalina, da PTH, da 1,25 dihidroxivitamina D. Por isso é muito importante diferenciar essa terceira etapa do raquitismo carencial, para que não se confunda com um raquitismo hipofosfatêmico.

RAQUITISMO HIPOFOSFATÊMICO LIGADO AO CROMOSSOMO X (OU XLH)

Sabe-se que o raquitismo hipofosfatêmico ligado ao cromossomo X é o **raquitismo hereditário mais comum** na população pediátrica. Ainda assim é uma doença rara porque afeta 1 em 20.000 nascimentos, e dentro da população pediátrica é a segunda causa de raquitismo.

Por ser uma doença pouco frequente, pode acontecer que, na vida profissional de um pediatra, ele nunca veja um paciente com estas características, ou inclusive que o interprete erroneamente e sugira um tratamento inadequado, atrasando o diagnóstico e piorando a qualidade de vida destes pacientes.

O raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X é uma doença genética, e se herda a mutação do cromossomo X de alguns dos pais. E uma de cada três pessoas com XLH terá uma mutação espontânea.¹⁻³

ASPECTOS PARA DESTACAR

- O raquitismo somente pode ocorrer na presença de epífise não fundida já que se manifesta nas placas de crescimento.
- O diagnóstico é feito com base em uma história clínica, exame físico, exames de laboratório e se confirma fundamentalmente pelas radiografias.
- O raquitismo XLH é o transtorno hereditário mais comum dentro da homeostase do fósforo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Allgrove J, Shaw NJ. Calcium and Bone Disorders in Children and Adolescents. Endocr Dev. Basel, Karger, 2009. DOI: 10.1159/isbn.978-3-318-05467-5.
2. Munns CF, Shaw N, Specker KM et. al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets, The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 2016, 101(2), 394–415. doi: 10.1210/jc.2015-2175.
3. Haffner D, Francesco E, Eastwood DM, et. al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X- linked hypophosphataemia. Nature Reviews, 2019. doi: org/10.1038/s41581-019-0152-5.

2. Raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X (XLH) Fisiologia do fator de crescimento do fibroblasto 23 - FGF23

Dr. Luiz Claudio Castro^a

INTRODUÇÃO

O fósforo, seja em sua forma iônica, complexado a proteínas e lipídeos ou a cátions, como o Ca^{2+} e Mg^{2+} , é um elemento com participação ativa na regulação de diversos processos biológicos essenciais à manutenção da vida.¹ Ele está envolvido na regulação do metabolismo energético celular através de reações de fosforilação e desfosforilação de substratos metabólicos, como a adenosina trifosfato (ATP) e a adenosina difosfato (ADP); na catalização de reações enzimáticas e em processos de sinalização intracelular pós-receptor. Ele também se constitui em um componente essencial da estrutura molecular de ácidos nucleicos (DNA, RNA) e de fosfolípidos que compõem as membranas celulares; participa do processo de homeostase ácido-básico e é fundamental à integridade do tecido esquelético por compor os cristais de hidroxiapatita $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ que mineralizam a matriz osteoide.^{1,2}

Desordens do metabolismo do fósforo podem causar ou serem consequências de uma série de condições clínicas.^{3,4} Por exemplo, a hipofosfatemia pode decorrer de alterações na reabsorção tubular renal de fosfato e por sua vez pode levar ao raquitismo hipofosfatêmico e à osteomalácia. No outro espectro dos distúrbios desse elemento, a hiperfosfatemia pode ser secundária a um quadro de

insuficiência renal crônica e por sua vez pode causar precipitação de fosfato de cálcio em vários tecidos, como nas paredes de vasos sanguíneos, no parênquima renal e outros tecidos moles e até mesmo no sistema nervoso central, em topografias como os gânglios da base em casos de hipoparatiroidismo e pseudohipoparatiroidismo.^{3,4} Evidenciam científicas recentes descrevem a hiperfosfatemia como um importante componente e fator de risco associado ao desenvolvimento da doença cardiovascular, assim como ao aumento da taxa de mortalidade entre esses pacientes, independente da hiperfosfatemia estar ou não associada à doença renal crônica, sendo vários mecanismos descritos e propostos para essa correlação.⁵

Desta forma, para que a fisiologia sistêmica se estabeleça adequadamente, o organismo tem ferramentas intrínsecas que promovem a manutenção das concentrações séricas de fósforo em intervalos finamente ajustados para assegurar sua homeostase.¹⁻⁴

METABOLISMO DO FÓSFORO

As concentrações séricas de fósforo são idade-dependente, de forma que quanto mais jovem o indivíduo, mais elevada é sua concentração, como mostrada a seguir:⁶

a. Pediatra com Área de Atuação em Endocrinologia Pediátrica. Professor Adjunto do Departamento de Pediatria da Universidade de Brasília. Doutorado em Ciências da Saúde pela Universidade de Brasília. Residência Médica em Pediatria e em Endocrinologia Pediátrica pela Universidade Federal de São Paulo / Escola Paulista de Medicina. Graduação em Medicina e em Geologia pela Universidade de Brasília. Linha de pesquisa: distúrbios osteometabólicos em pediatria.

Idade	Fosfato sérico
< 12 meses	4,8 - 7,4 mg/dL
1 ano - 4 anos 11 meses	4,5 - 6,2 mg/dL
5 anos - 1 ano pré-estirão	3,6 - 5,8 mg/dL
1 ano pré-estirão – parada crescimento	3,1 - 4,7 mg/dL
Adultos	2,5 - 4,5 mg/dL

Ainda não se conhece os detalhes dos mecanismos fisiológicos envolvidos nessa distribuição distinta das concentrações séricas de fosfato nas diferentes etapas do crescimento. Entretanto, é bem conhecido e descrito que a homeostase do metabolismo do fósforo resulta de uma interação harmoniosa e contínua entre os processos de absorção intestinal, de distribuição entre os compartimentos do organismo (sangue, células dos vários tecidos, em especial o tecido ósseo, onde se encontra cerca de 85 % de suas reservas no organismo) e de excreção renal. Assim, os principais órgãos e tecidos envolvidos em sua fisiologia são as paratireóides, o intestino proximal, rins e ossos.^{1-3,7}

A absorção intestinal do fósforo ocorre essencialmente nas porções proximais do intestino delgado, duodeno e jejuno, e pode se dar por processo de difusão passiva (através do espaço entre as células) ou por mecanismos ativos, nos quais são utilizadas proteínas da família de co-transportadores tipo 2 b de sódio e fósforo inorgânico (NPT2b) presentes na borda em escova do epitélio intestinal.^{8,9} A atividade das proteínas NPT2b é regulada pela quantidade de fósforo dietético e pela concentração sérica de calcitriol. Quanto maior a quantidade de fósforo na dieta e de calcitriol no organismo, menor a expressão e a atividade dessa proteína, para proteger o indivíduo contra a hiperfosfatemia.^{8,9}

Após a absorção intestinal, o fósforo é distribuído aos vários compartimentos do organismo, sendo complexado a proteínas, lipídeos, cátions (Ca^{2+} e Mg^{2+}) ou manter-se no estado iônico. Ele compõe a estrutura de moléculas (ATP, ADP, fosfolipídeos de membranas celulares, cristais de hidroxapatita) e participa de reações químicas para geração de energia e manutenção do metabolismo dos diversos tecidos, órgãos e sistemas.^{1-3,8}

O fósforo iônico da circulação sanguínea é filtrado pelos rins, sendo uma parte reabsorvida nos túbulos renais proximais e o restante excretado pela urina.^{7,9,10}

O tecido renal é o principal regulador na homeostase do fósforo no organismo. Essa regulação renal é exercida através de duas proteínas da família de cotransportadores de sódio e fósforo, NPT2a e NPT2c, localizadas na porção apical das células tubulares.¹⁰ A NPT2a e NPT2b são positivamente reguladas pelo calcitriol e pela triiodotironina (T3) e negativamente reguladas por uma dieta rica em fósforo, pelo paratormônio, glicorticoides, estrogênio, em situações de acidose metabólica e pelo fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF23).⁷⁻¹⁰

A manutenção desse processo de equilíbrio do fósforo pelos rins e, conseqüentemente, da homeostase de suas concentrações séricas resulta da interação entre três hormônios principais: paratormônio (PTH), calcitriol (forma ativa da vitamina D) e FGF23. Esses hormônios comunicam-se entre si, regulam um ao outro, regulam o metabolismo do fósforo e também são regulados pelo fósforo.^{1,2,9} Por exemplo, o PTH estimula a síntese de calcitriol, que por sua vez aumenta a absorção intestinal de fósforo. O PTH também apresenta ação fosfatúrica, ao diminuir a reabsorção tubular de fosfato através da inibição dos cotransportadores NPT2a e 2c. O fosfato sérico elevado, por sua vez, estimula a síntese de PTH e de FGF23, para proteger o organismo da hiperfosfatemia e de suas conseqüências.^{1,11}

O aparecimento e a importância fisiológica do FGF23 na história evolutiva dos organismos relacionam-se à biologia de absorção do fosfato. Em uma dieta adequada para um indivíduo adulto, consome-se aproximadamente 1.000 mg de cálcio por dia, dos quais cerca de 30 % é absorvido. Em relação ao fósforo, a dieta do adulto contém entre 1.000 e 1.500 mg desse elemento, mas sua absorção é maior que a do cálcio, cerca de 70 %. Portanto, foi necessário desenvolver mecanismos para evitar a hiperfosfatemia, e o FGF23 é um dos mecanismos de regulação do metabolismo do fosfato e protetor contra a hiperfosfatemia, assim como o PTH.¹¹

FISIOLOGIA DO FATOR DE CRESCIMENTO DO FIBROBLASTO 23

O FGF23 é uma proteína pertencente à família de fatores de crescimento de fibroblastos, composta por 22 proteínas sinalizadoras de processos biológicos dos diferentes tecidos, órgãos e sistemas, como a morfogênese durante a embriogênese, orga-

nogênese e reações do metabolismo sistêmico.¹² A FGF23, formada por 251 aminoácidos, é sintetizada e secretada principalmente no tecido ósseo pelos osteócitos e osteoblastos. Ela apresenta um peptídeo sinalizador composto por 24 aminoácidos, o qual após ser clivado dá origem à molécula bioativa. Essa molécula bioativa apresenta uma região de clivagem entre os aminoácidos 176 e 180. Quando a molécula é hidrolizada nessa região, ela é inativada e se fragmenta em uma porção carboxi-terminal e outra porção amino-terminal.^{12,13}

A porção amino-terminal da molécula bioativa de FGF23 é responsável pelo seu acoplamento ao receptor do FGF, enquanto a porção carboxi-terminal é responsável pelo seu acoplamento à proteína alfa-Klotho.¹⁴ A alfa-Klotho é uma proteína expressa principalmente nos túbulos renais e nas paratireóides. Ela está presente nos tecidos como uma proteína transmembrana ou estar presente no sangue na forma solúvel. A alfa-Klotho é um co-fator necessário à ligação da FGF23 a seus receptores em alguns tecidos, entre eles o tecido renal. Isso acontece porque não há uma grande afinidade da FGF23 a seus receptores e a proteína alfa-Klotho age como uma proteína estrutural que aproxima o FGF23 de seu receptor, confere estabilidade ao complexo *FGF23:FGFR:alfa-Klotho* e estimula sinalização intracelular pós-receptor.^{15,16}

Até o momento já foram descritos cinco receptores de FGF. Entretanto, não é muito claro quais destes receptores são os mais importantes nos diferentes tecidos. Estudos recentes sugerem que o FGFR1 seria o receptor principal envolvido na regulação do fosfato nos túbulos renais, pelo qual o FGF23 teria uma maior afinidade.¹⁵

O FGF23 acopla-se em sua porção amino-terminal ao receptor FGF e em sua porção carboxi-terminal à proteína alfa-Klotho. O acoplamento à alfa-Klotho é tecido dependente, havendo funções do FGF23 dependentes do alfa-Klotho, como na regulação das proteínas NPT2a e 2c nos rins, e funções não-dependentes da alfa-Klotho, como as que acontecem em tecido miocárdico, hepático e nas células de defesa (macrófagos e neutrófilos). Geralmente as ações não-dependentes da alfa-Klotho acontecem em condições de altas concentrações de FGF23 e estão relacionadas a processos patológicos, como na insuficiência renal crônica.^{15,16}

O FGF23 age principalmente no túbulo renal

proximal, onde exerce um importante controle do metabolismo do fosfato. Nessa localização o FGF23 inibe a expressão das proteínas NPT2a e 2c e estimula a internalização e degradação das mesmas, o que leva à inibição da reabsorção tubular do fosfato. Se essa inibição for excessiva, pode predispor à hiperfosfatúria. Além disso, o FGF23 também inibe a expressão do gene *CYP27B1*, que codifica a 1-alfa-hidroxilase, enzima responsável pela ativação final da vitamina D em calcitriol, e ele também estimula a expressão do gene *CYP24*, o qual codifica a enzima 24-hidroxilase, responsável pela inativação do calcitriol.¹⁷ Sabe-se que o FGF23 e o PTH apresentam ações independentes. Uma característica fisiológica é que o poder inibitório do FGF23 na expressão da *CYP27B1* é mais forte que o poder estimulatório do PTH em sua expressão. Desta forma, o FGF23 promove a diminuição das concentrações de calcitriol no organismo, que também interfere negativamente na absorção intestinal de fosfato. Em suma, as ações do FGF23 no túbulo renal proximal induzem à fosfatúria e à hipofosfatemia.

No túbulo renal distal a FGF23 aumenta a expressão do canal de absorção de cálcio *TRPV5* (*transient receptor potential cation channel vanilloid 5*), um canal iônico seletivo de cálcio que funciona como um guardião da reabsorção renal ativa desse elemento, e a expressão do canal de absorção de sódio e cloro *NCC* (*sodium chloride cotransporter*) participando assim da reabsorção e manutenção das concentrações séricas de cálcio e de sódio no organismo.¹⁷

O FGF23 tem ações diretas no tecido ósseo, onde apresenta ações parácrinas e autócrinas, independente do alfa-Klotho.¹⁸ Por exemplo, no tecido ósseo o FGF23 inibe a expressão do gene *ALPL* que é responsável pela codificação da fosfatase alcalina não-específica de tecido (FAL). A FAL promove a hidrólise do pirofosfato inorgânico em duas moléculas de fosfato, as quais são acopladas ao cálcio e formam a hidroxiapatita, necessária à mineralização do tecido ósseo. Na ausência de fosfatase alcalina, ou diminuição de sua atividade, o pirofosfato não é clivado e seu acúmulo inibe a formação de hidroxiapatita e a mineralização óssea. Desta forma, o FGF23 parece agir na proteção contra uma inibição da mineralização óssea prematura da matriz osteoide.

O FGF23 também age nas paratireóides, onde

inibe a expressão do gene que codifica o PTH. Essa diminuição do PTH leva à diminuição da síntese de calcitriol, que por sua vez causa a diminuição da absorção intestinal de fosfato.¹⁹

Por sua vez, o FGF23 é regulado por vários mecanismos.¹⁴⁻¹⁶ São descritos mecanismos que explicam o estímulo à sua síntese a partir de uma dieta rica em fósforo e pelo aumento das concentrações séricas de calcitriol. Sua síntese pode ser inibida pela ativação do gene *PHEX* (*phosphate-regulating neutral endopeptidase, X-linked*), que codifica uma proteína transmembrana que pertence à família de endopeptidases dependente de zinco, e pelo gene *DMP1* (*dentin matrix acidic phosphoprotein 1*), que codifica uma glicoproteína não-colágena de matriz pertencente à família SIBLING (*small integrin binding ligand n-linked glycoprotein*) e envolvida na mineralização óssea. O mecanismo pelo qual as proteínas *PHEX* e *DMP1* inibem a síntese de FGF23 não é conhecido. Alguns estudos sugerem que essas duas proteínas, *PHEX* e *DMP1*, formem um complexo protéico que desencadeia uma sinalização inibitória da expressão da FGF23.^{20,21} A atividade do FGF23 também é regulada pela enzima *GalNT3*, responsável pela *O*-glicosilação da molécula em seu sítio de clivagem (posição Thr178), protegendo-a contra proteólise.^{14,15,22}

Mutações com perda da função dos genes *PHEX* e *DMP1* levam à não-inibição da síntese FGF23 e, consequentemente, aumento de suas concentrações séricas. As mutações com perda de função do gene *PHEX* desencadeiam o raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X (XLH – *X-linked hypophosphatemia*), que é a forma mais comum de raquitismo fosfatêmico geneticamente determinado. Mutações com perda de função do gene *DMP1* levam ao raquitismo hipofosfatêmico autossômico recessivo (ARHR – *autosomal recessive hypophosphatemic rickets*). As mutações com ganho de função no sítio de clivagem da molécula FGF23 (entre os aminoácidos 176 e 179) tornam a molécula resistente à proteólise, aumentam suas concentrações séricas e levam ao raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante (ADHR – *autosomal dominant hypophosphatemic rickets*). Mutações com perda de função dos genes *FGF23*, *aKL* (alfa-Klotho) ou *GALNT3* estão relacionadas a diminuição das concentrações e/ou atividade do FGF23, aumento da reabsorção tubular de fosfato e, consequentemente, a síndromes hiperfosfatêmicas,

como a calcinose tumoral (decorrente de mutações nos três genes) e a hiperfosfatemia com hiperostose (decorrente apenas de mutações do *GALNT3*).²²

Estudos recentes tem desvendado aspectos ainda mais complexos da biologia do FGF23. Sua regulação também pode estar ligada à dinâmica do metabolismo do ferro.²³ A deficiência de ferro desencadeia aumento tanto da síntese como da clivagem do FGF23 em algumas condições clínicas, como no ADHR e na doença renal crônica. Paradoxalmente, a administração de ferro na forma de carboximaltose férrica intravenosa tem ação preponderante na inibição da clivagem do FGF23, promovendo o aumento de suas concentrações séricas e mimetizando o raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante.²³

Evidências recentes descrevem outros mecanismos fisiológicos e a integração de eixos metabólicos na modulação da síntese de FGF23. A transcrição gênica do FGF23 pode ser suprimida pela ação fisiológica da insulina/IGF1,²⁴ enquanto o estímulo promovido pelo calcitriol pode ser em parte mediado pela leptina,²⁵ envolvendo assim a integração entre metabolismo energético e osteomineral.

Dentro desse contexto, há várias condições clínicas que cursam com distúrbios do fosfato e que estão relacionadas a desordens do metabolismo FGF23, como as listadas na *Tabela 1*.²⁶ Apesar de haver aspectos fisiopatológicos ainda não completamente esclarecidos, os estudos mais recentes têm permitido uma melhor compreensão sobre os mecanismos envolvidos em sua gênese.

CONCLUSÃO

Em suma, o FGF23 é um importante regulador e integrador da homeostase do fósforo no organismo. Ele promove a comunicação entre os tecidos ósseo, renal, paratireóideo e intestinal. O principal tecido alvo da FGF23 é o túbulo renal proximal, onde acoplado ao seu receptor e à proteína alfa-Klotho promove, fisiologicamente, inibição da expressão e da atividade das proteínas NPT2a e 2c, da síntese de 1-alfa-hidroxilase e estímulo à síntese de 24-hidroxilase. Assim, a integridade da fisiologia do FGF23 é essencial à adequada regulação do metabolismo do fósforo no organismo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Goretti Penido M, Alon US. Phosphate homeostasis and its role in bone health. *Pediatr Nephrol*. 2012; 27(11):2039-2048.
- Kumar R. Phosphate sensing. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2009;18(4):281-4.
- Seiji Fukumoto. Phosphate metabolism and vitamin D. *Bonekey Rep*. 2014; 3: 497.
- Leung J, Crook M. Disorders of phosphate metabolism. *J Clin Pathol*. 2019; 72(11):741-747.
- Lunyer J, Scialla JJ. Update on Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorder in Cardiovascular Disease. *Semin Nephrol*. 2018; 38(6):542-558.
- Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnosis. 6th ed. Rifai N, Horvarth A, Wittwer CT (eds.). St Louis, Missouri: WB Saunders Co; 2017.
- Christov M, Jüppner H. Phosphate homeostasis disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018; 32(5):685-706.
- Christakos S, Lieben L, Masuyama R, Carmeliet G. Vitamin D endocrine system and the intestine. *Bonekey Rep*. 2014; 3:496.
- Sabbagh Y, Schiavi SC. Role of NPT2b in health and chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2014; 23(4):377-84.

Tabela 1. Condições clínicas relacionadas a desordens do FGF23

Nombre	OMIN #	Genes involucrados	FGF23
Raquitismo hipofosfatêmico autossômico recessivo (ARHR1)	241520	<i>DMP1</i>	↑
Raquitismo hipofosfatêmico autossômico recessivo (ARHR2)	613312	<i>E-NPP1</i>	↑
Raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X (XLH)	307800	<i>PHEX</i>	↑
Raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante (ADHR)	193100	<i>FGF-23</i>	↑
Síndrome de McCune Albright (MAS)	174800	<i>GNAS</i>	↑
Condrodisplasia metafisária de Jansen (JMC)	168468	<i>PTH/PTHRI</i>	↑
Displasia osteoglofônica (OGD)	166250	<i>FGFR1 (?)</i>	↑
Osteomalacia induzida por tumor (TIO)	n.a.	<i>FN-FGFR1(?)</i>	↑
Síndrome hipofosfatêmica cutâneo-esquelética (CSHSN)	n.a.	<i>RAS</i> (mutaciones somáticas)	↑
Síndrome de Raine	259775	<i>FAM20c</i>	
Calcinose tumoral familiar hiperfosfatêmica (HFTC 1,2,3)	211900	<i>GALNT3, FGF23, Klotho</i>	↓
Insuficiência renal crônica (IRC)	n.a.	n.a.	↑↑

Legenda: não se aplica; ↑ elevado; ↓ diminuído.

DMP1: fosfoproteína ácida da matriz da dentina I; E-NPP1: ectonucleotídeo pirofosfatase/fosfodiesterase I; PHEX: regulador do fosfato com homologia à endopeptidase, ligado ao X; FGF23: fator de crescimento do fibroblasto23; GNAS: subunidade alfa da proteína G; PTH/PTHRI: paratormônio/receptor I do PTH; FGFR1: receptor I do fator de crescimento do fibroblasto; FN-FGFR1: fibronectina-receptor I do fator de crescimento do fibroblasto; RAS: sarcoma de camundongo; FAM20c: família quinase 20 com sequência similar, membro C; GALNT3: N-acetilgalactosamintransferase 3

Adaptada de Blau; Collins, 2015.²

10. Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015; 10(7):1257-72.
11. DiGirolamo DJ, Clemens TL, Kousteni S. The skeleton as an endocrine organ. *Nat Rev Rheumatol*. 2012; 8(11):674-83.
12. Bacchetta J, Bardet C, Prié D. Physiology of FGF23 and overview of genetic diseases associated with renal phosphate wasting. *Metabolism*. 2019 Jan 19. pii:S0026-0495(19)30021-6.
13. Courbebaisse M, Lanske B. Biology of Fibroblast Growth Factor 23: From Physiology to Pathology. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018 May 1; 8(5). pii:a031260.
14. Hu MC, Shiizaki K, Kuro-o M, Moe OW. Fibroblast growth factor 23 and Klotho: physiology and pathophysiology of an endocrine network of mineral metabolism. *Annu Rev Physiol*. 2013; 75:503-33.
15. Belov AA, Mohammadi M. Molecular mechanisms of fibroblast growth factor signaling in physiology and pathology. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2013; 5(6). pii: a015958.
16. Richter B and Faul C. FGF23 Actions on Target Tissues With and Without Klotho. *Front. Endocrinol*. 2018;9:189.
17. Erben RG, Andrukhova O. FGF23-Klotho signaling axis in the kidney. *Bone*. 2017; 100:62-68.
18. Murali SK, Roschger P, Zeitz U, Klaushofer K, Andrukhova O, Erben RG. FGF23 Regulates Bone Mineralization in a 1,25(OH)₂ D₃ and Klotho-Independent Manner. *J Bone Miner Res*. 2016; 31(1):129-42.
19. Beck-Nielsen SS, Mughal Z, Haffner D, Nilsson O, Levchenko E, et al. FGF23 and its role in X-linked hypophosphatemia-related morbidity. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Feb 26; 14(1):58.
20. Carpenter TO. The expanding family of hypophosphatemic syndromes. *J Bone Miner Metab*. 2012; 30(1):1-9.
21. Lorenz-Depiereux B, Bastepe M, Benet-Pagès A, Amyere M, Wagenstaller J, et al. DMP1 mutations in autosomal recessive hypophosphatemia implicate a bone matrix protein in the regulation of phosphate homeostasis. *Nat Genet*. 2006; 38(11):1248-50.
22. Li X. The FGF metabolic axis. *Front Med*. 2019; 13(5):511-530.
23. Edmonston D, Wolf M. FGF23 at the crossroads of phosphate, iron economy and erythropoiesis. *Nat Rev Nephrol*. 2019 [epud ahead of printing]. doi: 10.1038/s41581-019-0189-5.
24. Bär L, Feger M, Fajol A, Klotz LO, Zeng S, Lang F, Hocher B, Föller M. Insulin suppresses the production of fibroblast growth factor 23 (FGF23). *PNAS*. 2018; 115 (22) 5804-5809.
25. Saini RK, Kaneko I, Jurutka PW, Forster R, Hsieh A, Hsieh JC, Haussler MR, Whitfield GK 1,25-dihydroxyvitamin D(3) regulation of fibroblast growth factor-23 expression in bone cells: evidence for primary and secondary mechanisms modulated by leptin and interleukin-6. *Calcif Tissue Int*. 2013; 92(4):339-53.
26. Blau, JE; Collins MT. The PTH-Vitamin D-FGF23 axis. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2015; 16(2), 165–174.

CAPÍTULO II.

DIAGNÓSTICO E APRESENTAÇÃO CLÍNICA DO XLH

1. Anamnese e avaliação clínica, bioquímica e radiológica.
Diferentes apresentações clínicas
e seus diagnósticos diferenciais*Dr. Hamilton Cassinelli^a*

Como toda doença na medicina, deve-se realizar uma anamnese correta, obtendo todos os antecedentes, neste caso, primeiro com os perinatais, a saber, o peso e a altura de nascimento para ver se houve uma interrupção do crescimento, a idade gestacional para saber se não é prematuro e, assim, se teria uma possível osteopenia de prematuro. É importante saber se em ecografias durante a gravidez detectaram alguma alteração dos eixos intraútero, para descartar uma displasia esquelética.

Em segundo lugar, é necessário também averiguar os antecedentes nutricionais do paciente, tempo de lactância, ingestão de cálcio, dieta que recebe e se recebeu vitaminas durante seus primeiros meses de vida, para assim avaliar a possibilidade de um raquitismo nutricional.

Como terceira instância, os antecedentes familiares como: baixa estatura, deformações nas extremidades - como genu varo ou genu valgo-, antecedentes de fraturas, artrose ou hipocalcemia. Outros antecedentes: lugar de origem, exposição ao sol, latitude de onde vive, condições culturais, presença de dor, aquisição das pautas maturativas de desenvolvimento motor, que tipo e quanta atividade física pratica e se tem inconvenientes para praticá-la ou

não. Esses são dados importantes para avançar sobre o diagnóstico diferencial dos possíveis raquitismos, em especial o hipofosfatêmico (*Tabela 1*).¹

Tabela 1. Anamnese

- Antecedentes perinatais: peso de nascimento, idade gestacional
- Antecedentes nutricionais: tempo de lactância, ingestão de cálcio, dieta, vitaminas, etc.
- Antecedentes familiares: baixa estatura, genu varo ou valgo, antecedentes de fraturas, artrose, episódios de hipocalcemia
- Outros antecedentes - lugar de origem, exposição ao sol, presença de dor, idade de aquisição de pautas de desenvolvimento, atividade física

EXAME FÍSICO

O exame físico completo se realiza da maneira em que habitualmente se procede na pediatria, incluindo como primeira opção uma antropometria com atenção ao estado geral e nutricional e às deformidades esqueléticas, que serão um dado muito importante para essa patologia. Por tanto, é importante realizar medições habituais de peso,

a. Médico especialista em Endocrinologia Pediátrica. Médico de andar da Divisão de Endocrinologia, Hospital de Niños R. Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina.

longitude corporal (altura) e perímetro cefálico. A estatura sentada pode nos orientar para fazer às vezes diagnósticos diferenciais e colocá-los em gráficos nas curvas de referência que possuímos para cada população e sexo. É fundamental avaliar o crescimento da estatura para detectar se há uma interrupção do crescimento, algo habitual no raquitismo hipofosfatêmico ligado ao cromossomo X, assim como avaliar o perímetro cefálico para saber se temos ou não a presença de craniossinostose, uma característica que pode aparecer nesta patologia, sobretudo uma sinostose precoce a nível sagital dando um formato do crânio que se denomina escafocefalia. As proporções corporais se alteram com predomínio das extremidades inferiores, dando uma longitude de tronco maior (*Tabela 2*).¹

Tabela 2. Exame Físico

- Examen físico completo debe 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, estatura sentada (longitud vértex-nalga) y graficarlas en las referencias para población general según edad y sexo.
- Evaluar crecimiento de peso, estatura, perímetro cefálico (Craneosinostosis) y proporciones corporales.
- 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.

Para avaliar as alterações de eixo dos membros inferiores recomenda-se medir a magnitude do genu varo com a distância intercondilar femoral e a magnitude do genu valgo é avaliada com a distância intermaleolar tibial dos tornozelos (ou seja, das tíbias distais) e assim é possível comparar com os valores normais segundo a idade.

Ao avaliar a magnitude da distância intermaleolar ou intercondilar, isso nos permite saber se temos genu varo ou genu valgo, para poder diferenciá-lo de um genu varo/valgo fisiológico, comum nas crianças

durante o transcurso da vida. Ou seja, são utilizadas diferentes medidas que indicam se os eixos dos membros inferiores de uma criança estão alterados de forma patológica (*Figura 1*).¹

Valores normais de distância intercondilar (DIC) e distância intermaleolar (DIM) segundo idade

Figura 1. Variação dos valores normais dos eixos dos membros inferiores na população pediátrica durante seu crescimento

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

RHFhttp://www.garrahan.gov.ar/images/intranet/guias_atencion/GAP_2017_-_MANEJO_RAQUITISMO.pdf

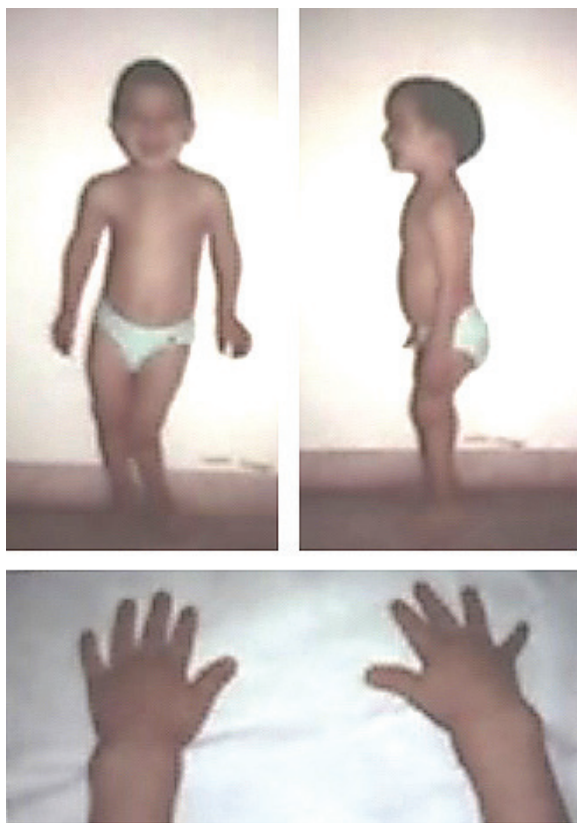
Exame físico

No exame físico devemos mencionar que estes pacientes, quando não são diagnosticados a tempo, costumam ter baixa estatura, alterações dos eixos dos membros inferiores: genu varo ou genu valgo uni ou bilateral, o formato do crânio com alargamento anteroposterior, denominado escafocefalia, e alterações das articulações das mãos e/ou joelhos e tornozelos, por deformações em metáfises nos ossos longos com aumento do volume e deformações dessas (*Figura 2*).²

Exame físico

- Baixa estatura
- Genu varo/Genu valgo
- Escafocefalia

Figura 2. Aqui a escafocefalia é vista em um paciente no perfil do crânio, genu valgo esquerdo, e o aumento do volume metafisário nos punhos. Imagem publicada com o consentimento e a permissão da família do paciente



SANGUE

Outra ferramenta fundamental para se ter em conta para poder fazer o diagnóstico do raquitismo hipofosfatêmico é o exame de laboratório de sangue. O sinal fundamental é a hipofosfatemia, por perda renal dos fosfatos devido à falha na reabsorção tubular que pode ser isolada ou associada a outras perdas. No sangue deve ser avaliado não somente o hemograma, mas também a função renal: com ureia, creatinina, hepatograma, níveis de cálcio, se há hipocalcemia associada ou não, já que este dado pode orientar que há outra patologia. Os níveis de fosfatase alcalina são fundamentais de se ter em conta, já que este marcador da formação óssea é um dos primeiros a se alterar nestes casos, que costumam ter níveis muito altos, e, quando é indicado o tratamento adequado para o raquitismo, é o último parâmetro que se normaliza.

Por outro lado, deve-se observar os níveis de PTH e também de 25-hidroxi vitamina D, para que seja feito um diagnóstico diferencial se é um raquitismo carencial. Outros estudos incluem dentro da rotina magnésio, ionograma, se há perda de sódio ou potássio, e o estado ácido base para saber se há acidose ou não, e descartar doença celíaca (podem ser observados casos de raquitismo em pacientes com um quadro de abertura de doença celíaca ou que já tem um tempo de evolução). A dosagem de FGF-23 no sangue é agora uma ferramenta muito importante para realizar diagnóstico de confirmação se trata-se de um raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X.

Quando os exames são solicitados para avaliar os níveis séricos de fósforo, deve-se ter em conta os valores normais de fósforo, já que não são os mesmos para adultos que para crianças, já que enquanto as crianças crescem estes valores se modificam (dados para se ter em conta na hora de fazer o diagnóstico hipofosfatemia) (Tabela 3).³

Tabela 3. Observa-se que há percentuais altos e baixos de níveis de fósforo desde o nascimento até os 20 anos, quando se aproximam aos do adulto

Valores normais de fósforo no sangue (mg/dl)

Edad (años)	Centilo 2,5	Centilo 50	Centilo 97,5
0 - 0,5	5,8	6,7	7,6
2	4,4	5,6	6,8
4	4,3	5,5	6,7
6	4,1	5,3	6,5
8	4,0	5,2	6,4
10	3,8	5,1	6,2
12	3,7	4,9	6,1
14	3,6	4,7	6,0
16	3,4	4,6	5,8
20	3,1	4,3	5,5
Adulto	2,7	3,6	4,4

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.

URINA

Outra parte dos exames compreende a avaliação de urina. É necessária urina fresca para medir o PH e para diagnosticar se há ou não acidose renal. E também uma urina de 24 horas para avaliar cálcio, fósforo, magnésio, creatinina, se há perda de proteínas, de aminoácidos, perda de glucose, de bicarbonato, para chegar a um provável diagnóstico de tubulopatia.

Deve-se avaliar a reabsorção tubular de fósforo (RTP), pois esta doença caracteriza-se pela perda renal de fosfato por uma diminuição da reabsorção no túbulo contorcido proximal. Deverá ser realizada uma nova coleta de urina de 24 horas para medir os níveis de fosfato e de creatinina. Se não for possível medir a urina de 24 horas, porque as crianças ainda não controlam o esfíncter, está bem estabelecido que a coleta de uma mostra de urina de 2 horas é suficiente para avaliar a reabsorção tubular de fósforo.⁴

Para calcular o RTP: do valor 1 (um) é subtraída a concentração de fosfato urinário pela concentração de creatinina sérica, dividida pela concentração de fósforo sérico, multiplicado pela concentração de creatinina urinária. Os valores normais são de 0,85 a 1. Há autores que preferem expressar este resultado da reabsorção tubular de fosfato em forma de porcentagem, sendo assim os valores normais de 85 a 100.

$$\text{FÓRMULA RTP: } 1 - \left(\frac{\text{P Ur}}{\text{P Pl.} \times \text{Creat Pl.}} \right) \times \left(\frac{\text{Creat Ur}}{\text{Creat Pl.}} \right) \times 100 = \text{Valor Normal: } 90 \pm 5$$

RADIOLOGIA

O outro tema importante para o diagnóstico destes casos é a radiologia, para analisar as cartilagens de crescimento. O exame radiológico deve incluir somente:

- radiografia de crânio (frente e perfil).
- radiografia dos ossos longos: joelhos e tornozelos (frente).
- radiografias de mãos e punhos (frente).

Nessas deve-se observar os sinais de raquitismo como: osteopenia, que pode ser avaliada porque nos ossos longos e nos chatos podemos ver uma redução do diâmetro da cortical, pode haver um aumento do trabeculado e alguns sinais que indiquem que pode haver microfraturas. Isso dependerá de uma radiografia correta e da habilidade do observador.

As alterações metafisárias típicas no raquitismo

hipofosfatêmico, assim como nos demais raquitismos, é o aumento do volume e o desalinhamento da metáfise dos ossos longos aonde estão as cartilagens de crescimento, com a tendência ao formato “taça de champanhe” (onde as partes distais da metáfise tendem a representar uma taça clássica), a alteração dos eixos dos membros inferiores e verificar a craniossinostose no crânio.⁵

RADIOLOGIA

Recomenda-se solicitar uma ecografia renal para descartar a presença de nefrocalcinose por uma possível patologia renal associada.

Figura 3. Na imagem à esquerda, nas mãos e punhos podemos observar claramente a alteração das metáfises com desalinhamento, e a tendência à “taça de champanhe”. Na radiografia dos ossos longos à direita vemos a alteração dos eixos dos ossos longos, neste caso de fêmur, tibia e fíbula, com a alteração da metáfise com uma das partes diafisárias de crescimento típicas de se encontrar nestas patologias



DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

Em relação a diagnósticos diferenciais, deve-se realizar uma avaliação clínica correta e do metabolismo fosfocálcico para poder fazer o diagnóstico de outras patologias que podem levar ao raquitismo. Dentro das patologias que produzem hipofosfatemia temos várias causas hereditárias, assim como o raquitismo hipofosfatêmico ligado ao cromossomo X, mas menos frequentes como:

- Raquitismo hipofosfatêmico hereditário com hipercalciúria (HHRH).
- Raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante (ADHR).
- Raquitismo recessivo (XLRH).
- Tumor indutor de osteomalácia ou raquitismo (TIO) que é o raquitismo oncogênico, muito pouco frequente de encontrar, mais frequente em adultos, mas não na população pediátrica.

Outros diagnósticos diferenciais podem ser com patologias que produzem hipofosfatemia, mas que não são hereditárias, que são adquiridas, como são as causas tubulares renais: as acidoses renais, a síndrome de Fanconi, também deve ser presente o genu varo fisiológico, que é normal, e o raquitismo carencial, que é o diagnóstico por excelência diferencial a ser feito com o raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X.¹

Com os argumentos apresentados se está em condições de encarar um diagnóstico corretamente, evitar um tratamento desnecessário, e assim melhorar as deformações do paciente e seu crescimento, e por tanto sua qualidade de vida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. RHP.http://www.garrahan.gov.ar/images/intranet/guias_atencion/GAP_2017_-_MANEJO_RAQUITISMO.pdf
2. Jeremy A, Nick S. Calcium and Bone Disorders in Children and Adolescents, Karger, 2009, doi: 10.1159/isbn.978-3-8055-9162-1.
3. Clifford J R (editor), Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of the Mineral Metabolism. 7th Edition, MD Wiley online Library 2008, doi 10.1002/9781118453926.
4. Craig F. M, Nick S, Mairead K, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets, J Clin Endocrinol Metab, feb 2016, 101(2): 394–415. doi: 10.1210/jc.2015-2175.

2. Integração dos conhecimentos teóricos mediante casos clínicos

Dra. Verónica Figueroa^a

OBJETIVO

Análise de diferentes casos clínicos com distintos motivos de consulta, considerando alguns diagnósticos diferenciais, e observação da evolução e das respostas aos tratamentos conduzidos em cada caso.¹

CASO CLÍNICO I

Compareceu a consulta uma menina de 2 anos e 7 meses, para avaliação por sua baixa estatura, com diagnóstico presuntivo de Síndrome de Laron, um quadro de resistência severa a hormônios de crescimento causado por mutações inativas do receptor de hormônio de crescimento, que apresenta, entre as características principais, além da baixa estatura, maciço facial pequeno e frente proeminente.

Como antecedentes pessoais, era a primeira filha de um casal não consanguíneo, que havia nascido após uma gravidez sem complicações, a termo, com peso e tamanho adequados para sua idade gestacional. Dentro dos antecedentes familiares destacava-se a baixa estatura materna (118 cm, marcando -7 no SDS –Standard Deviation Score–), com antecedente de várias fraturas de ossos grandes e perda de peças dentárias. O pai não relatou antecedentes patológicos e a menina tinha uma irmã de 4 meses. Segundo o depoimento materno, a menina havia apresentado interrupção do crescimento desde quando era lactente e o desenvolvimento da sua neuromaturação encontrava-se de acordo com a idade.

No exame físico observou-se uma altura a -2,7 SDS, com peso adequado para a altura, frente proeminente, maciço facial pequeno e genu varo. Os exames por baixa estatura (rotina geral, perfil celíaco, função tireoidiana IGF1) tiveram resultados normais e, no exame do metabolismo fosfocálcico, destacavam-se valores de fósforo baixos para a sua idade e altos de FAL e PTH, com uma reabsorção tubular de fósforo baixa, menor que 85 % (*Tabelas 1 e 2*).

Nas radiografias dos membros inferiores observaram-se sinais de raquitismo (membros “em taça”) em epífise distal de ambos fêmures, e nas radiografias da mão observava-se arqueamento de ambos fêmures e tíbias (*Figura 1 e 2*).

Decidiu-se avaliar a irmã de 4 meses, que também apresentava genu varo sutil e sinais de raquitismo nas radiografias, com valores de fósforo baixos e FAL elevados, com PTH normal.

Com diagnóstico de raquitismo hipofosfatêmico, iniciou-se o tratamento com sais de fósforo e calcitriol com doses padrão para a idade, o que com o tempo gerou melhoria na curva de crescimento e nas anomalias radiográficas, os valores de FAL e PTH foram normalizados e manteve-se valores no limite inferior de fósforo.

a. Médica especialista em Endocrinologia Pediátrica. Hospital de Niños Pedro Elizalde, Buenos Aires, Argentina. Staff médico do IDIM, Buenos Aires, Argentina.

Tabela 1. Diagnóstico laboratorial

		V.R.
Cálcio	9,6	8,5 - 10,5 mg/dl
Fósforo	2,5	3,6 - 5,5 mg/dl
FAL	2500	30 - 187 UI/L
Vit D	20,3	>30 ng/dl
PTH	81	10 - 60 pg/ml
RTP	76 %	>85 %
Perfil Celiaco	Neg.	
EAB	Normal	

Tabela 2. Valores normais de fósforo segundo a idade

Idade	Fosfatemia (mg/dl)
1 - 30 dias	4,0 - 7,3
31 - 365 dias	4,2 - 6,7
1 - 3 anos	3,9 - 6,0
4 - 6 anos	3,7 - 5,7
7 - 9 anos	3,8 - 5,6
10 - 12 anos	3,6 - 5,5
13 - 15 anos	3,2 - 5,4
16 - 18 anos	2,9 - 5,0

Figura 1. Radiografia de membros inferiores da paciente

CASO CLÍNICO 2

Compareceu a consulta uma adolescente, de 12,5 anos, com queixa de dor em ambos membros inferiores e alteração da caminhada. Filha de pais não consanguíneos, ambos saudáveis, com estaturas entre o percentil 25 e 75. A adolescente possuía 4 irmãos, todos saudáveis, com alturas dentro do espectro genético. Como antecedentes patológicos, havia nascido a termo, com peso adequado e sem patologia perinatal. Como antecedentes pessoais havia tido catapora e, aos 2 anos, recebeu profilaxia com isoniazida por seis meses por contato com tuberculose.

No momento da consulta afirmou que os sintomas haviam aparecido dois anos antes, manifestando dor e fraqueza nas pernas, sem outros sintomas anteriores. O seu desenvolvimento neuromaturation era adequado e até os 10 anos realizava atividades habituais de uma criança de sua idade. Inicialmente foi avaliada pelo serviço de traumatologia e neurologia de sua cidade de origem. Nessa avaliação inicial evidenciaram-se valores baixos de fosfatemia (P: 2,2 mg/dl), o que gerou o encaminhamento para a endocrinologia.

No exame físico apresentava a estatura comprometida (125 cm, a -3,2 SDS), com peso adequado para sua altura (27 kg, a -2,5 SDS). Encontrava-se

Figura 2. Radiografia de membros inferiores da mãe

cl clinicamente eutireoidea, sem bócio, com desenvolvimento puberal completo, Tanner 5. Teve a sua menarca aos 11 anos e 8 meses e seus ciclos eram regulares. Como dados destacáveis, apresentava genu valgo, com aumento do volume dos joelhos e caminhava com os joelhos em flexão. Nas radiografias, tanto dos membros superiores como dos inferiores, podiam-se observar sinais claros de raquitismo, com aumento do volume e desalinhamento das metáfises (*Figura 3*); na ecografia renal não se observava nefrocalcinose nem litíase.

Na *Tabela 2*, podem ser vistos os resultados detalhados dos exames de laboratório, e destacam-se os valores baixos de fósforo (1,9 mg/dl), e elevados de FAL e PTH (1171 U/L e 81 pg/ml, respectivamente), com vitamina D no limite inferior ao normal (24,4 ng/dl). A reabsorção tubular de fósforo (RTP) estava abaixo do normal (77 %, sendo esperado >85 %), e especialmente baixa para o valor de fosfatemia. O resto dos exames de laboratório eram normais, e assim foi descartada a possibilidade de doença celíaca (*Tabela 2*).

Diante da suspeita de raquitismo hipofosfatêmico e, devido ao início tardio dos sintomas, surgiram as possibilidades diagnósticas de raquitismo hipofosfatêmico oncogênico ou induzido por tumores; associado a alterações de ferro ou por perda de fósforo extra-renais.²⁻³ Por isso, realizaram-se exames que buscavam localizar tumor produtor de FGF-23 (cintilografia óssea e PET-Scan com FDG normais)

e avaliação do perfil hemático, ambos com resultado normal (*Figura 4*).

Apesar da falta de confirmação do diagnóstico etiológico, foi indicado tratamento com sais de fósforo (40 ml/kg/d) e calcitriol (15 ng/kg/d), com aderência regular e resposta regular ao tratamento. Houve uma leve melhoria dos parâmetros de laboratório (queda de FAL e PTH), persistindo a fosfatemia e o RTP baixos; e não houve muita melhoria nem da dor, nem da deformação e tampouco verificou-se alguma alteração na caminhada. Durante os períodos de controle não apresentou hipercaleciúria ou nefrocalcinose. Devido ao fato dos tumores produtores de FGF-23 costumarem ser pequenos, deu-se continuidade ao tratamento instaurado e deve-se repetir com o tempo o PET-Scan por suspeita de hipofosfatemia induzida por tumores.

Tabela 2. Resultados de laboratório

		V.R.
Cálcio	9,8	8,5 - 10,5 mg/dl
Fósforo	1,9	3,6 - 5,5 mg/dl
FAL	1171	30 - 187 UI/L
Vit D	24,4	>20 ng/dl
PTH	81	10 - 60 pg/ml
RTP	77 %	>85 %
Perfil Celíaco	Neg.	
EAB	normal	

Figura 3. Radiografias dos membros superiores e inferiores

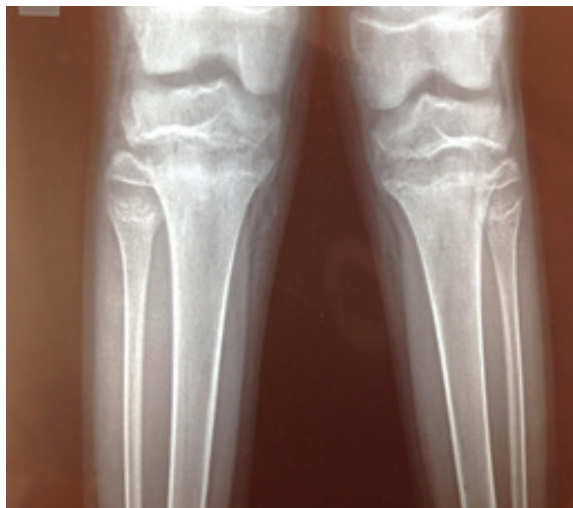
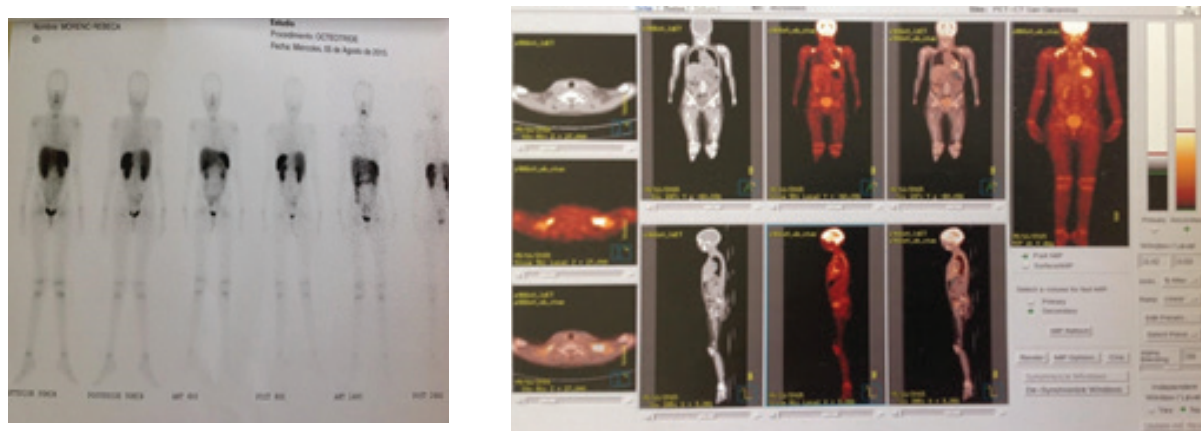


Figura 4. Cintilografia e PET-Scan



CASO CLÍNICO 3

Trata-se de um menino levado ao atendimento aos 3 anos de idade por baixa estatura e dor nos membros inferiores. A criança é o primeiro filho de um casal não consanguíneo, de uma gravidez sem complicações, a termo, pesando ao nascer 2500 gramas. Sem complicações perinatais nem antecedentes patológicos, exceto por sua interrupção do crescimento. Como antecedente familiar relevante, sua mãe tinha diagnóstico de osteogênese imperfeita, com baixa estatura, antecedentes de fraturas numerosas com cirurgias corretivas e não caminhava.

No exame físico seu peso estava no percentil 10, com estatura a -2,9 SDS, e observava-se genu varo, dolicocefalia e mal estado dentário. Nos exames radiográficos evidenciaram-se sinais raquíticos em ossos grandes, com desalinhamento e aumento do volume das metáfises. Uma TAC de crânio revelou um fechamento prematuro da sutura sagital (craniossinostose) e uma RMN informou a presença de uma má formação de Arnold Chiari tipo 1, com escleroses ósseas nas plataformas vertebrais cervicais.^{4,5} Na ecografia renal não foram observados sinais de nefrocalcinose. Realizaram-se exames laboratoriais no paciente e na mãe, nos quais evidenciaram-se a hipofosfatemia, o hiperparatireoidismo e RTP baixos em ambos, com FAL elevada no paciente, compatíveis com raquitismo hipofosfatêmico (Tabela 3). Deu-se início ao tratamento com sais de fósforo (50 ml/kg/d) e com calcitriol, e foi obtida melhoria do crescimento e um leve melhoramento também do genu valgo. O paciente apresentou dificuldades no acesso a medicação e no cumprimento

do tratamento, o que explica porque a melhora dos sintomas foi menor do que se estimava. Continuou sendo acompanhado pela equipe de neurocirurgia para avaliação da evolução e a possível necessidade de correção cirúrgica da má formação de Arnold Chiari.

Tabela 3. Resultados de laboratório do paciente e de sua mãe

	Paciente	Mãe	V.R.
Cálcio	9,3	9,07	8,5 - 10,5 mg/dl
Fósforo	2,3	1,66	3,6 - 5,5 mg/dl
FAL	556	137	30 - 187 UI/L
Vit D	24,9	18,7	>30 ng/dl
PTH	91	110	10 - 60 pg/ml
RTP	78	75 %	>85 %
Perfil Celíaca	Neg	Neg	
EAB	normal	normal	

CASO CLÍNICO 4

Compareceram a consulta dois irmãos, com diagnóstico de raquitismo hipofosfatêmico, tratados com sais de fósforo e calcitriol em doses habituais. O mais velho, de 14 anos, apresentava baixa estatura (a - 4 SDS), aumento no volume dos joelhos, joelhos em flexão e genu valgo, com estágio puberal Tanner 4. O menor, de sete anos, possuía estatura a -2 SDS e, assim como o irmão, possuía aumento no volume dos joelhos e genu valgo, com estágio puberal Tanner 1.

A mãe também possuía baixa estatura (a -2.7 SDS). Dentro dos antecedentes familiares, um tio materno havia falecido aos 18 anos por insuficiência renal crônica, tendo baixa estatura e um fenótipo similar ao dos sobrinhos. Ambos apresentavam fosfatemia baixa (3.5 mg/dl o mais velho e 2.9 mg/dl o mais novo), com FAL elevada, vitamina D normal e RTP baixos, com calciúria alta (7 mg/kg/dia o mais velho e 6 mg/kg/dia o mais novo) (*Tabela 4*).

Nas ecografias renais observaram-se sinais de nefrocalcinose em ambos pacientes e, nas radiografias, sinais de raquitismo. Indicou-se dar continuidade ao tratamento com sais de fósforo, mas o uso do calcitriol foi suspenso devido a hipercalcúria. Foram avaliados juntamente ao serviço de nefrologia e, devido a resposta regular ao tratamento e a progressão da nefrocalcinose, agregou-se tratamento com tiazidas. Com suspeita de síndrome de Dent, realizou-se dosagem de Beta-2 microglobulina na urina, que estava elevada (4993 mcg/litro para valor de referência < 157 mcg/l), confirmando-se o diagnóstico de síndrome de Dent. Essa síndrome é um tipo de raquitismo hipofosfatêmico com nefrocalcinose precoce que se gera por alteração do canal de cloro CLN5 ou napi2a.⁶ Continuaram sendo acompanhados pelo serviço de nefrologia.

Tabela 4. Laboratório de ambos irmãos

	Irmão 1	Irmão 2	V.R.
Cálcio	8,5	8,7	8,5 - 10,5 mg/dl
Fósforo	3,5	2,9	3,6 - 5,5 mg/dl
FAL	1596	1179	30 - 187 UI/L
Vit D	50	34	>20 ng/dl
PTH	14	18	10 - 60 pg/ml
RTP	82 %	79	>85 %
Perfil Celíaco	Neg	Neg	
EAB	normal	Normal	
Calciúria	7mg/kg/24hs	6mg/kg/24hs	<4mg/kg/24hs

CONCLUSÕES

Apresentaram-se 4 casos clínicos e todos possuíam algo válido de destaque. Em primeiro lugar, em dois dos casos foram tratados irmãos, o que sugere um quadro hereditário. Somente no caso 2, iniciado em idade mais avançada, com um período prévio assintomático, deve-se pensar em um quadro adquirido. Na maioria dos casos o progenitor afetado era a mãe, sugerindo uma herança ligada ao cromossomo X. Outro aspecto que se destaca é a dificuldade na aderência ao tratamento (devido a frequência e ao sabor do xarope de fósforo), conseguindo melhorias parciais, tanto nos parâmetros de laboratório como nos sintomas como dor e deformação.

A respeito do diagnóstico, deve-se sempre ter em conta que, nos casos de pacientes de idade menor, os valores normais de fosfatemia são mais altos, e que a reabsorção tubular de fósforo não é necessariamente muito baixa, mas pode estar entre 70% e 80%, sendo relativamente baixa para o valor de fosfatemia, tendo em conta os valores normais de fósforo para cada idade (*Tabela 2*). Por último, ainda que a nefrocalcinose seja uma das complicações do tratamento do raquitismo hipofosfatêmico, quando o aparecimento é precoce, severo e/ou evolui rapidamente, deve-se ter em conta diagnósticos diferenciais como no caso dos irmãos com síndrome de Dent.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Haffner D, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphatemia. *Nat Rev Nephrol*. 2019 jul 15; (7): 435-55.
2. Florenzano P, Gafni RI, Collins MT. Tumor-induced osteomalacia. *Bone reports*. 2017; 7: 90-7.
3. Kapelari K, et al. Iron Supplementation Associated with Loss of Phenotype in Autosomal Dominant Hypophosphatemic Rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. September 2015; 100 (9): 3388-92.
4. Vega RA, et al. Hypophosphatemic rickets and craniosynostosis: a multicenter case series. *J. Neurosurg Pediatr*, 2016, 17: 694-700.
5. Rothenbuhler A, et al. High incidence of cranial synostosis and Chiari I malformation in children with X-linked hypophosphatemic rickets (XLHR). *J Bone Miner Res*. 2018, 34: 490-6.
6. Anglani F et al. Dent disease: A window into calcium and phosphate transport. *J Cell Mol Med*. 2019, 00: 1-11.

CAPÍTULO III.

TRATAMENTO DO XLH

1. Manejo convencional (sais de fósforo e calcitriol)

Dr. Oscar Brunetto^a

OBJETIVOS

- Conhecer as bases fisiopatológicas e os objetivos a serem alcançados com essa modalidade de tratamento.
- Conhecer como se deve monitorar o tratamento do paciente.
- Poder reconhecer os benefícios e as complicações que podem estar associados ao tratamento.

Entre os objetivos gerais do tratamento pode-se mencionar o de melhorar a **sintomatologia dolorosa e as deformações do paciente**, o que também inclui os pacientes diagnosticados precocemente por *screening* nos quais ainda não se manifestou o raquitismo em forma clínica. A melhoria das deformações (por exemplo o genu varo) é considerada que deve ser de aproximadamente de 1 cm a cada seis meses e se associa com uma melhoria dos exames laboratoriais do paciente, especificamente a diminuição dos níveis de Fosfatase Alcalina Total (FAL).¹⁻³

O cuidado e a melhoria da saúde dental e um crescimento adequado do paciente representam um objetivo importante a tentar alcançar nestes pacientes sob tratamento.

A respeito dos controles de laboratório devemos ter em conta que a **normalização absoluta dos níveis de fósforo plasmático não representa um objetivo alcançável** na maioria dos pacientes. Para a interpretação dos níveis de fósforo plasmático se deverá ter em conta que, diferente do que acontece

com o cálcio plasmático, os mesmos são mais altos nos primeiros anos (entre 6,2 mg/dl em idade pré-escolar até 7,4 mg/dl em pacientes durante o primeiro ano de vida).^{1,4}

No paciente que inicia tratamento durante as primeiras semanas de vida o objetivo do mesmo será diminuir a dor óssea, entre os 6 a 12 meses de vida se esperará ir normalizando os níveis da FAL. Mais adiante, durante o primeiro ano de vida, se agregará a estes objetivos a normalização da velocidade de crescimento dos pacientes e antes dos 3 a 4 anos de idade é desejável que o paciente que apresente um genu varo/valgo vá corrigindo adequadamente o mesmo, através da diminuição da distância intercondilar e intermaleolar (1 cm de diminuição a cada 6 meses).

Com o intuito de compreender as bases do tratamento convencional, deve-se ter em conta, assim como já foi colocado em outras seções, que o excesso de FGF-23 desempenha um papel importante no aumento da excreção de fósforo pelos rins, assim como a diminuição da absorção intestinal de fósforo, associada a níveis reduzidos de 1,25 (OH)₂ D, levando o paciente à hipofosfatemia e a aparição das lesões ósseas características (raquitismo e/ou osteomalácia).

O tratamento farmacológico convencional dos pacientes afetados de XLH tem sido, há mais de vinte anos, a reposição de fosfatos mediante o uso de sais de fósforo associados a derivados da vitamina

a. Médico especialista em Endocrinologia Pediátrica. Chefe da Divisão de Endocrinologia, Hospital de Niños P. de Elizalde, Buenos Aires, Argentina.

D, sendo usado, em nosso país (Argentina), o calcitriol ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$), e em outros países é usado o calcidiol ($1\alpha\text{D}_3$).^{1-2,5}

Ainda que não forme parte do tratamento farmacológico é importante considerar que uma das chaves para um tratamento correto destes pacientes complexos é a avaliação e o tratamento por uma equipe multidisciplinar (ortopedia, nutrição, nefrologia, odontologia, etc.).

As doses de calcitriol e fosfato variam segundo a idade do paciente e a severidade de sua doença. Nos pacientes prepuberis se sugere, em geral, doses de calcitriol entre 20-30 ng/kg/dia, administrados a cada 12 horas e, a respeito da administração de sais de fósforo, as utilizadas com maior frequência são a solução de Joulie em pacientes menores (1 ml: 30 mg fósforo elementar) ou em comprimidos, para crianças maiores ou adultos, que contém aproximadamente 250 mg de fósforo elementar.^{1-3,5}

A administração de sais de fósforo se inicia de forma progressiva, se administrando a dose diária em 4 a 6 ingestões, juntamente com o calcitriol. As doses variam, segundo a idade dos pacientes e seu estágio puberal, entre 35 -60 mg/kg/dia. Os menores de 3 anos de idade vão receber doses mais altas, proporcionalmente por quilo, que os pacientes púberes porque nesta etapa o osso é excessivamente ativo e requer maiores aportes para poder normalizar o metabolismo.^{1-2,4}

A dieta recomendada é similar a uma dieta normal, mas deve-se ser persistente em algumas questões importantes. É necessário que estes pacientes busquem uma dieta variada, que contenha um bom consumo de frutas, verduras, cereais e cálcio. A dieta deve conter um nível baixo de sódio (quanto mais sódio contém a dieta, mais sódio excretará os rins e com isso arrastará cálcio e produzirá hipocalciúria, que é uma das alterações metabólicas que se deve evitar em especial). Também é importante diminuir o consumo de refrigerantes e açúcares por conta da saúde bucal destes pacientes (com maior predisposição para sofrer abscessos).

O tratamento com sais de fósforo permite melhorar os níveis plasmáticos do paciente em forma aguda e por isso se fraciona em 4 a 6 doses para poder tentar manter a estabilidade dos níveis adequados de fósforo no transcurso do dia, mas também devemos ter em conta que a administração de fosfatos vai produzir um aumento nos níveis já

elevados de FGF-23 do paciente, o que prejudica a efetividade do tratamento.⁶

Este tratamento é complexo e requer de muita colaboração das famílias e do paciente.

O controle desta patologia é fundamental, sendo que se recomenda uma frequência de visita ao médico entre 3 a 6 meses. Quanto menor de idade for o paciente, mais próximas as visitas devem ser, consistindo em um controle clínico que tem a ver com valorizar o crescimento do paciente, com a medição dos diâmetros, distâncias intercondilar e intermaleolar (que nos informam como está evoluindo o raquitismo destes pacientes) e a consulta oftalmológica (fundo de olho) já que estes pacientes podem apresentar craniossinostose.

Os controles de laboratório a serem solicitados incluem os níveis plasmáticos de cálcio, fósforo e fosfatase alcalina, que costuma estar elevada e se espera que diminua sob o tratamento. Função renal, em especial creatinina plasmática e sobretudo os níveis de paratormona e de 25 hidroxivitamina D são medidas ao início do tratamento e, em seguida, cada 3 a 6 meses, segundo a evolução do paciente. Na urina vai se medir os níveis de cálcio urinário, que são fundamentais na monitoração clínica destes pacientes.^{1-3,5-6}

Em relação à radiologia, sugere-se realizar controles anuais. Considerar que, se o paciente tem uma evolução clínica e bioquímica adequadas, o esperado é que a lesão raquítica também melhore radiologicamente.

A severidade das lesões raquíticas radiológicas pode ser medida segundo diferentes escores, como por exemplo, o de Thacher que avalia o punho e o joelho e pontua os pacientes com base nas lesões raquíticas em 0,1, 2 para o punho e 0,1,2 e 3 para o joelho. 0 é normal e 10 é a pontuação que denota maior severidade do raquitismo e essa análise, junto à clínica, nos permite medir a evolução do paciente sob tratamento.⁷

A distância intercondilar em uma criança acima de dois anos encontra-se em não mais de 2 cm e a distância intermaleolar deve ser menor de 6 centímetros em condições normais. Estes dados são importantes para o diagnóstico inicial dos pacientes e para o seguimento sob o tratamento.

Sugere-se como parte da monitoração do tratamento a realização da ecografia renal ao início do tratamento e em seguida a cada seis meses, a fim de descartar a presença de nefrocalcinose.

Um capítulo importante no seguimento clínico destes pacientes é a avaliação do crescimento. A maioria dos estudos coincidem que entre 60 % e 70 % destes pacientes menores podem melhorar seu crescimento sob tratamento convencional. Este problema do crescimento afeta predominantemente o segmento inferior (membros inferiores encurtados).

Alguns autores⁸ sugerem que os pacientes que começam precocemente (antes de completar um ano de vida) com o tratamento têm melhor resposta clínica e melhores estaturas que os que começam mais tarde. Os pacientes tratados antes de um ano de idade alcançaram estaturas próximas a -2,0 DS ao final do tratamento.

A coorte retrospectiva publicada por Cagnoli,⁹ avaliada sem tratamento, mostra claramente, respaldando a ideia do início precoce do tratamento, que os pacientes crescem relativamente bem durante o primeiro ano de vida e a partir daí começam a mostrar maior deterioração da estatura (até o terceiro ano de vida chegam a estaturas abaixo dos 3 desvios padrão para a idade). Segundo a publicação de Zivicnjak¹⁰ a estatura no início e na finalização foram praticamente iguais (ao início - 3,27 DS e ao final - 3,25 DS), somada a desproporcionalidade dos segmentos já comentada.

Dados similares se obtém da análise da coorte argentina na qual se observa um déficit de estatura entre - 2.5 e - 3 desvios padrão de estatura (em grande parte presente desde o início do tratamento). Este grupo descreve como principais fatores associados ao déficit de estatura: a idade ao início do tratamento e a aderência ao mesmo.¹¹

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Linglart A, Biosse-Duplan M, Briot K, et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocr Connect*, 14 mar., 2014; 3(1): R13-30.
2. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, et al. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res*. Jul., 2011; 26(7): 1381-8. doi: 10.1002/jbmr.340.
3. Elder CJ, Bishop NJ. Rickets. *Lancet*. 10 may., 2014; 383(9929): 1665-1676.
4. Kinoshita Y, Fukumoto S. X-Linked Hypophosphatemia and FGF23-Related Hypophosphatemic Diseases: Prospect for New Treatment. *Endocr Rev*. 2018; 39(3): 274-29.
5. Carpenter TO, Shaw NJ, Portale AA. *Nat Rev Dis Primers*, 21 dic., 2017; 3: 17101. doi: 10.1038/nrdp.2017.101.
6. Carpenter TO, Insogna KL, Zhang JH, et al. Circulating levels of soluble klotho and FGF23 in X-linked hypophosphatemia: circadian variance, effects of treatment, and relationship to parathyroid status. *J Clin Endocrinol Metab*, nov., 2010; 95(11): E352-7.
7. Thacher TD, Pettifor JM, Tebben PJ, et al. Rickets severity predicts clinical outcomes in children with X-linked hypophosphatemia: Utility of the radiographic Rickets Severity Score. *Bone*. 2019; 122: 76-81.
8. Mäkitie O, Doria A, Kooh SW, et al. Early treatment improves growth and biochemical and radiographic outcome in X-linked hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. Ag., 2003; 88(8): 3591-7.
9. Cagnoli M, Richter R, Böhm P, et al. Spontaneous Growth and Effect of Early Therapy with Calcitriol and Phosphate in X-linked Hypophosphatemic Rickets. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2017 nov, 15; (Suppl 1): 119-122.
10. Zivicnjak M, Schnabel D, Billing H, et al. Age-related stature and linear body segments in children with X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatr Nephrol*. 2011 feb.; 26(2): 223-31.
11. Fano V, del Pino M, Caletti MG, et al. Crecimiento a largo plazo de pacientes con Raquitismo Hipofosfatemico Familiar. *Medicina Infantil*. 2008; 15(3): 243-247.

2. Complicações e desafios do tratamento convencional

Dr. Oscar Brunetto^a

O tratamento convencional pode ser associado a algumas complicações, as quais devem ser detectadas precocemente para o manejo adequado.

HIPERPARATIROIDISMO PERSISTENTE

Se considera que o hiperparatiroidismo persistente pode ocorrer devido a causas gerais ou a causas relacionadas ao tratamento. Entre as causas gerais devem ser mencionadas a baixa ingestão de cálcio, a presença de doenças malabsortivas ou o déficit de vitamina D, e ao serem detectadas devem ser tratadas. Uma vez que são descartadas essas possibilidades, a causa pode estar relacionada ao tratamento farmacológico (desequilíbrio entre o aporte de fósforo e calcitriol), e, por isso, muitas vezes se diminui o aporte de fósforo e se ajusta a dose de calcitriol.

HIPERCALCIÚRIA

A presença de hipercalciúria costuma ser associada ao aporte de calcitriol no tratamento (podendo estar relacionada com uma hipercalcemia) e nesse caso será necessário diminuir sua dose. Também é de muita utilidade analisar os níveis de sódio urinário já que, se estão aumentados, também é aumentada a perda de cálcio urinário, situação que se corrige mediante o uso da dieta hipossódica.¹⁻⁴

NEFROCALCINOSE

Esta complicação está relacionada ao tratamento dos pacientes já que não deve ser encontrada anteriormente ao início do mesmo. No caso de existir a presença de nefrocalcinose anterior ao início do

tratamento, deve-se alertar sobre a possibilidade de outros diagnósticos alternativos ao XLH.^{1-3,5}

Sabe-se que no decorrer da doença entre 17 % e 45 % dos pacientes podem apresentar nefrocalcinose nos primeiros cinco anos da doença, e dentre os fatores relacionados com sua aparição durante o tratamento parece ser mais determinante (ainda que haja controvérsias) o aporte de fósforo mais do que o aporte de calcitriol.¹⁻⁶

No que diz respeito às limitações do tratamento, as mesmas estão relacionadas, por um lado, à aderência ao mesmo já que o paciente deve receber o fósforo diário em 4 a 6 doses diárias, o que pode não ser bem tolerado pela totalidade de pacientes (dor abdominal, diarreia, etc.). Por outro lado, a correção das deformações ósseas (genu varo ou valgo), mesmo com um tratamento correto e aderência adequada, pode não acontecer em sua totalidade, sucedendo algo similar a respeito do crescimento longitudinal do paciente, o qual pode não ser satisfatório.^{1-3,4}

A presença de alguns eventos adversos durante o tratamento convencional relacionados ao mesmo, como por exemplo nefrocalcinose, orientaram a busca de alternativas de tratamentos diferentes ao atual, e por isso provavelmente haverá uma nova etapa neste tratamento e no prognóstico dos pacientes portadores de XLH.^{5,7}

CONCLUSÕES

Pode-se afirmar que o tratamento atual do XHL se realiza baseado no aporte de calcitriol e sais de fósforo, sendo o objetivo a cura e/ou prevenção da aparição das lesões raquíticas, permitindo um cres-

a. Médico especialista em Endocrinologia Pediátrica. Chefe da Divisão de Endocrinologia, Hospital de Niños P. de Elizalde, Buenos Aires, Argentina.

cimento adequado e uma boa qualidade de vida.

Este tratamento, ainda que tenha contribuído para melhorar essas questões, apresenta algumas limitações e complicações que dificultam o manejo clínico e a avaliação destas crianças e adolescentes. A obtenção de resultados finais melhores sem dúvidas está relacionada a um diagnóstico e tratamento adequados e precoces, para os quais se requiere aderência familiar e uma supervisão estrita de uma equipe médica transdisciplinar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Linglart A, Biosse-Duplan M, Briot K, et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocr Connect*, mar., 2014, 3(1): R13-30. doi: 10.1530/EC-13-0103.
2. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, et al. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res*, jul. 2011, 26(7): 1381-8. doi: 10.1002/jbmr.340.
3. Penido MG, Alon US. Hypophosphatemic rickets due to perturbations in renal tubular function. *Pediatr Nephrol*, mar., 2014, 29(3): 361-73. doi: 10.1007/s00467-013-2466-z.
4. Carpenter TO, Shaw NJ, Portale AA, et al. Rickets. *Nat Rev Dis Primers*, 2017 dic., 3: 17101. doi: 10.1038/nrdp.2017.101. doi: 10.1038/nrdp.2017.101.
5. Kinoshita Y, Fukumoto S. X-Linked Hypophosphatemia and FGF23-Related Hypophosphatemic Diseases: Prospect for New Treatment. *Endocr Rev*. 2018, 39(3): 274-29. doi: 10.1210/er.2017-00220.
6. Colares Neto GP, Ide Yamauchi F, Hueb Baroni R, et al. Nephrocalcinosis and Nephrolithiasis in X-Linked Hypophosphatemic Rickets: Diagnostic Imaging and Risk Factors. *J Endocr Soc*, mar., 2019, 3(5): 1053-1061. doi: 10.1210/js.2018-00338
7. Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA, et al. Burosumab Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia. *N Engl J Med*. 2018, 378(21): 1987-1998. doi: 10.1056/NEJMoa1714641.

3. Novas alternativas de tratamento. Desenvolvimento clínico da nova molécula de burosumab e opinião clínica

Dr. Javier San Martín^a

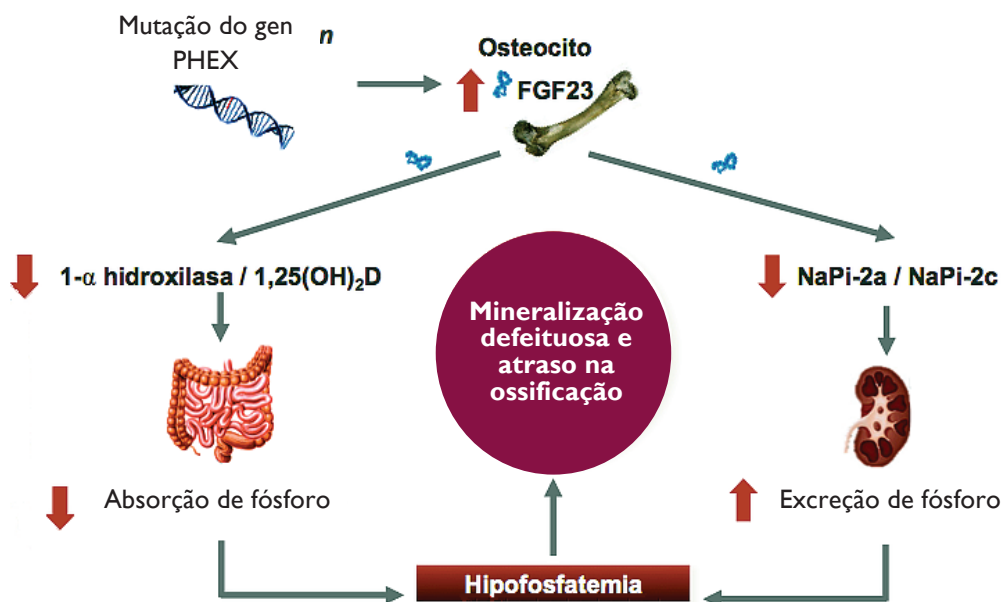
FISIOPATOLOGIA DE XLH E COMO SE DESENHA E SE DESENVOLVE O PROGRAMA CLÍNICO

O raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X (XLH), começa com a mutação do gene PHEX (*Phosphate-regulating Endopeptidase Homolog*), que leva o osteócito a produzir maiores quantidades de FGF-23.¹ O excesso de FGF-23 terá duras consequências importantes: a primeira é inibir a atividade da bomba de sódio e fósforo (NaPi) no túbulo proximal do rim, o que aumenta a excreção urinária de

fósforo e diminui o fósforo sérico. A segunda é a diminuição da ação da 1- α hidroxilase e, por tanto, da concentração de 1,25(OH) $_2$ D, diminuindo de forma significativa a absorção intestinal de fósforo. A consequência final da combinação de ambos efeitos é a **hipofosfatemia** sofrida pelos pacientes com XLH, e que é a causa pela qual se encontram falhas na mineralização do osso. No caso das crianças este quadro manifesta-se como raquitismo e no caso dos adultos como osteomalácia (*Figura 1*).²

Diante de uma doença cujo problema central é o excesso de uma proteína, uma abordagem efi-

Figura 1. O excesso de FGF-23 em XLH conduz à diminuição de absorção intestinal e à perda renal de fósforo, e à hipofosfatemia crônica. Adaptado de Razzaque MS¹



a. SVP, Head of Global Clinical Development, Ultragenyx Pharmaceutical Inc, Novato, California, USA.

cientista é desenvolver um anticorpo monoclonal que bloqueie o efeito dessa proteína. Desenvolveu-se um anticorpo monoclonal IgG1 humano que identifica, se une e bloqueia o excesso da atividade de FGF-23, e assim reverte o processo patológico, aumentando a reabsorção de fósforo e a produção de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. O resultado final é a melhoria da fosfatemia e, portanto, das doenças ósseas vinculadas a ela³ (Figura 2).

O programa de desenvolvimento do burosumab começou no ano de 2010 com os estudos de fase 1 em humanos, em pacientes adultos.⁴ Os estudos pediátricos começaram no ano de 2014 com o Estudo 201, em pacientes com diagnóstico de XLH e com idade entre 5 e 12 anos. Em paralelo, desenvolveu-se outro estudo em crianças de 1 a 4 anos. Os dados destes dois estudos estabeleceram as bases da aprovação desta molécula na Europa e nos Estados Unidos. **No ano de 2016 iniciou-se um estudo multicêntrico, aleatorizado, aberto, de grupos paralelos, comparando burosumab versus tratamento convencional, em crianças de 1 e 12 anos com XLH (Estudo 301).**

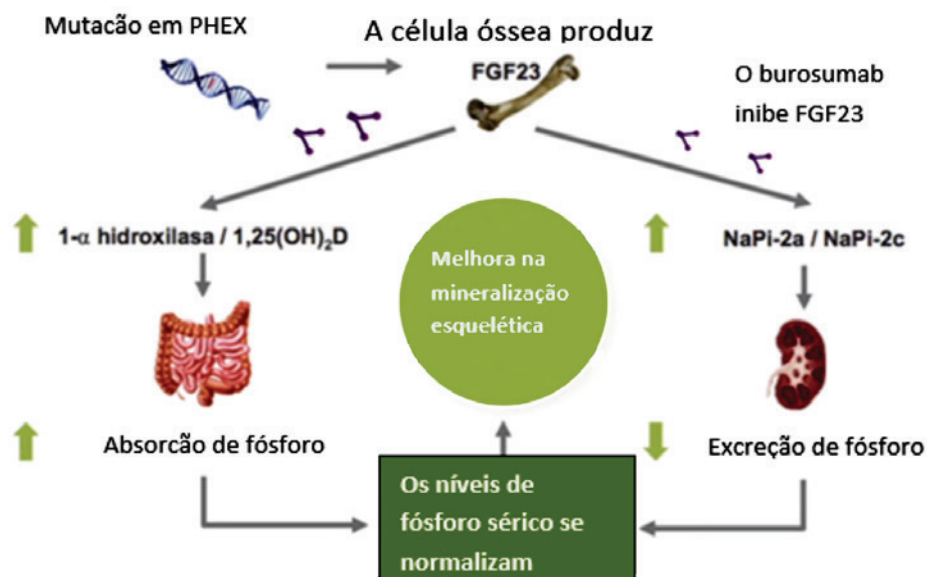
No caso dos adultos, desenvolveram-se estudos de fase 3 e um de fase 2,⁵ (ver capítulo de tratamento em pacientes adultos).

ESTUDO EM CRIANÇAS ENTRE 5 E 12 ANOS

Este ensaio foi aleatorizado, aberto, com grupos paralelos, de fase 2, onde investigou-se a eficácia e a segurança do burosumab em nove centros nos Estados Unidos e na Europa. A população (52 pacientes) foi dividida em dois grupos, um que recebia burosumab a cada duas semanas e outro que recebia a cada quatro semanas. Depois de administrar a dose inicial de burosumab (0.1 mg/kg a cada 2 semanas ou 0.2 mg/kg a cada 4 semanas), se não apresentavam efeitos secundários graves, os pacientes eram designados na sequência para receber doses crescentes (0.2 ou 0.3 mg/kg a cada 2 semanas, ou 0.4 ou 0.6 mg/kg a cada 4 semanas).⁶

As características basais dos participantes mostraram que a idade média foi de 8,5 anos, a metade dos pacientes eram do sexo feminino e a maioria de raça branca. Os escores-z de altura eram baixos, como era de se esperar nesta população (-1.72 no grupo a cada 2 semanas e -2.05 no grupo a cada 4 semanas, com uma média de -1,8). O escore de severidade de raquitismo mostrou que todos os pacientes ao início tinham raquitismo, com um valor médio em ambos grupos de 1,8.⁶

Figura 2. Burosumab se une e inibe o efeito de FGF-23, restabelecendo a homeostase do fósforo. Adaptado de Razzaque MS¹



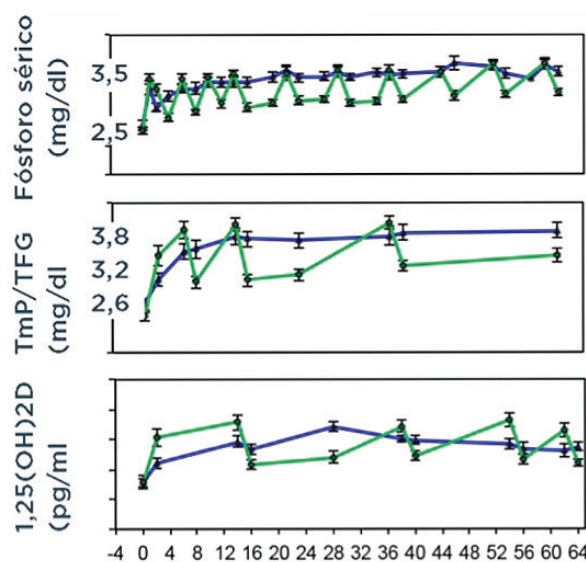
94% destes pacientes haviam recebido terapia convencional para XLH,⁷ em média durante 7 anos e até o momento de ingressar neste estudo.

Os resultados mostraram que os pacientes que recebiam a dose a cada 2 semanas tinham um perfil farmacodinâmico melhor, com um fósforo sérico sempre na margem inferior do normal (que foi o objetivo principal do tratamento), para prevenir qualquer caso de hiperfosfatemia. Pode-se observar a melhoria da capacidade máxima de reabsorção renal de fósforo, assim como também o aumento em $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. (Figura 3).

No XLH, há também alterações do metabolismo fosfo-cálcico em geral, e uma grande proporção de pacientes tem hiperparatireoidismo.⁸ De fato, neste estudo aproximadamente 20 % dos pacientes apresentava valores de PTH acima do valor normal.

O cálcio manteve-se estável ao longo das 64 semanas de estudo, assim como a PTH e a excreção de cálcio urinário, demonstrando que burosumab aumenta o fósforo sérico sem alterar nem a PTH e nem o cálcio (Figura 4).

Figura 3. Melhoria do fósforo sérico, do tempo máximo tubular para o fosfato em relação a taxa de filtração glomerular (TmP/TFG) e da $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Em azul estão os pacientes que recebiam burosumab a cada 2 semanas e em verde os que recebiam burosumab a cada 4 semanas

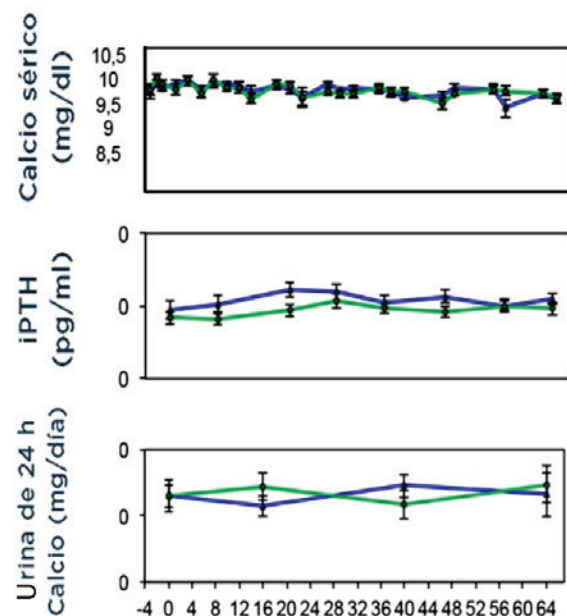


É importante agregar que em nenhum paciente detectou-se a aparição de litíase renal, não se evidenciou piora da nefrocalcinose na grande maioria deles e a função renal permaneceu estável em todos.

Neste estudo avaliou-se o raquitismo com metodologias diferentes. Um dos métodos foi o escore de Severidade de Raquitismo (RSS ou de Thatcher),⁹ que avalia o raquitismo com um escore de 0 a 4 para o punho, de 0 a 6 para os joelhos e um total de 0 a 10 (que aumenta com a gravidade). Neste caso, um especialista analisa a radiografia sem efetuar uma comparação entre a inicial com a correspondente pós-tratamento. Simplesmente avalia e descreve a severidade dos sinais de raquitismo que observa na imagem.

Por sua vez, o sistema chamado *Impresión Global de Cambios Radiográficos* (RGI-C),¹⁰ avalia a mudança desde o valor inicial, e o radiologista especialista vê as características basais, as descreve e em seguida analisa a radiografia posterior, e faz um escore de quanto melhorou. Se nenhuma mudança é observada, o escore é 0, se é notada uma melhoria

Figura 4. Evolução do cálcio sérico, da PTH e de calciúria durante o tratamento com burosumab. Em cor azul pacientes que recebiam burosumab a cada 2 semanas e em verde os que recebiam burosumab a cada 4 semanas



mínima, é 1; se há cura substancial é um escore de 2 ou mais. Se há piora, a escala vai em escala negativa. Se predefiniu ao início deste estudo que o escore de 2 na *Impresión Global de Cambio Radiográfico* é o que se considera uma cura substancial e responsiva ao tratamento.

Os resultados com o escore de Severidade de Raquitismo podem ser vistos na *Figura 5* e mostram que, ao início, os pacientes no grupo de burosumab a cada 2 semanas tinham uma pontuação aproximada de 2,5, diminuindo aproximadamente 58 % depois de 64 semanas. Os pacientes que recebiam burosumab a cada 4 semanas tiveram também uma melhoria de 44 %, e nos dos grupos combinados a melhoria foi de 51 %. Isto se considerou uma melhoria substancial do raquitismo, que foi observada tanto na semana 40 quanto na 64.

A fosfatase alcalina é um bom biomarcador da severidade do raquitismo (2). Os resultados mostraram uma diminuição significativa, chegando a estar dentro dos valores normais ao fim das 64 semanas.

Em relação ao crescimento, quando se avaliaram os centímetros por ano, pode-se ver que houve um aumento significativo na velocidade do crescimento. A mudança do escore-z foi muito mais marcada no grupo de burosumab a cada 2 semanas (0.2. 012), e ainda que tenha sido estatisticamente significa-

tivo ao final do estudo, começou a ser já após 40 semanas.⁶

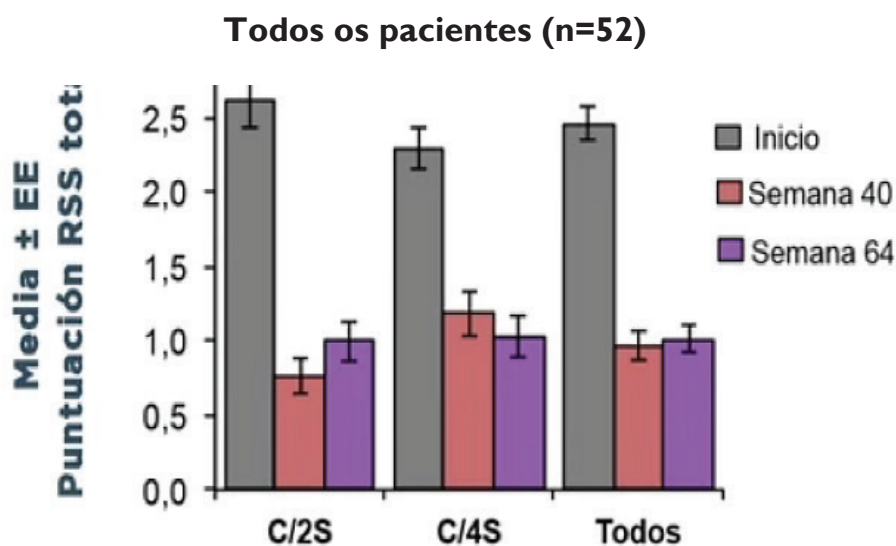
Também se mediu a habilidade de caminhar com um teste chamado Teste dos 6 Minutos de Caminhada (*Six Minutes Walking Test* - 6MWT), no qual a criança caminha por 6 minutos e deve-se contar quantos metros ela chega a alcançar.¹¹ Expressava-se o valor previsto porcentual do que podem caminhar, sendo inicialmente a média do grupo de 80.4, aumentando para 82.9 na semana 40 e 84.9 ao final do estudo.

Quando foram avaliados separadamente os 24 pacientes que ao início tinham um déficit na habilidade de caminhar (6MWT inferior ao valor normal), a melhoria foi bastante marcante.

Na semana 64 o 6MWT teve uma melhora de 4,5 % em todos os pacientes tratados com burosumab ($p < 0,0001$), e 10,4% nos pacientes com impedimento para caminhar no início ($p < 0,0001$).

A respeito dos sintomas e da mobilidade, neste estudo utiliza-se um escore chamado POSNA-PODCI (POSNA, já que foi desenvolvido pela Associação Americana de Ortopedia Pediátrica, e PODCI de sua sigla em inglês *Pediatric Outcomes Data Collection Instrument*). São avaliados 5 itens diferentes: 1) a extremidade superior, 2) transferência e mobilidade básica, 3) esportes e funcionamento

Figura 5. Pontuação de gravidade do raquitismo (RSS). Resultados basais, na semana 40 e na semana 64



físico, 4) dor- alívio e 5) funcionamento global.¹²

Nos primeiros 2 itens não houve diferenças significativas com o tratamento com burosumab, mas nos pontos relacionados com esportes e com dor foram os pontos onde foram vistos mais benefícios com o tratamento (*Figura 6*). Assim como com o 6MWT, aqueles 28 pacientes que ao início tinham um déficit (que foi definido como < 40 neste escore) a melhoria na habilidade de praticar esportes e na dor mostrou-se quase 2 desvios padrão. Por tanto o burosumab mostra melhoria nas habilidades esportivas e a diminuição da dor especialmente naqueles fisicamente mais afetados (*Figura 6*).

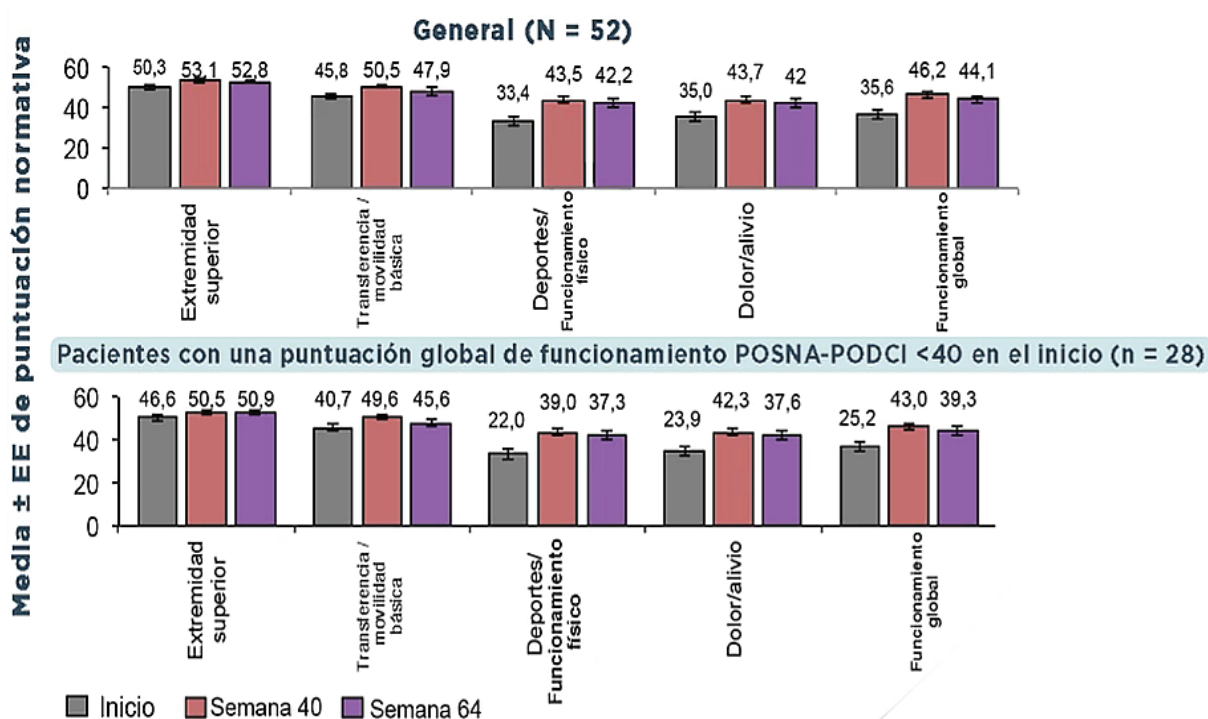
Os efeitos adversos mais frequentes foram as reações no local da injeção (58 % dos casos). Outros efeitos frequentemente observados foram dores nas extremidades (21/52, 40 %), que classicamente são observados em pacientes desta idade,¹³ as artralgias e mialgias (33 % e 14 %, respectivamente).

Em resumo, a maioria dos pacientes sofreu efeitos leves relacionados com o lugar da injeção, nenhum paciente descontinuou o tratamento por esses eventos e foram esporádicos.

Em relação a efeitos adversos graves, somente um paciente teve febre e mialgias, foi hospitalizado por 24 horas e teve alta. O quadro desapareceu em 48 horas, e no ano seguinte ao tratamento o episódio não se repetiu.

A conclusão deste estudo foi que o tratamento com burosumab administrado uma vez a cada 2 semanas proporcionou um aumento contínuo no nível de fósforo sérico a níveis normais ou quase normais depois de que a dose foi ajustada para aproximadamente 1 mg/kg, enquanto a dosagem a cada 4 semanas foi associada a níveis mais baixos de fósforo sérico. A dosagem a cada 2 semanas resultou em uma cura substancial do raquitismo em quase todas as crianças que tinham raquitismo mais severo ao início do estudo. Estes resultados indicam que o burosumab em uma dose de aproximadamente 1.0 mg por quilograma administrado a cada 2 semanas é um tratamento apropriado para melhorar a reabsorção de fosfato tubular renal e os resultados clínicos em crianças com hipofosfatemia ligada ao cromossomo X.⁶

Figura 6. Melhoria em sintomas e mobilidade segundo o escore POSNA-PODCI

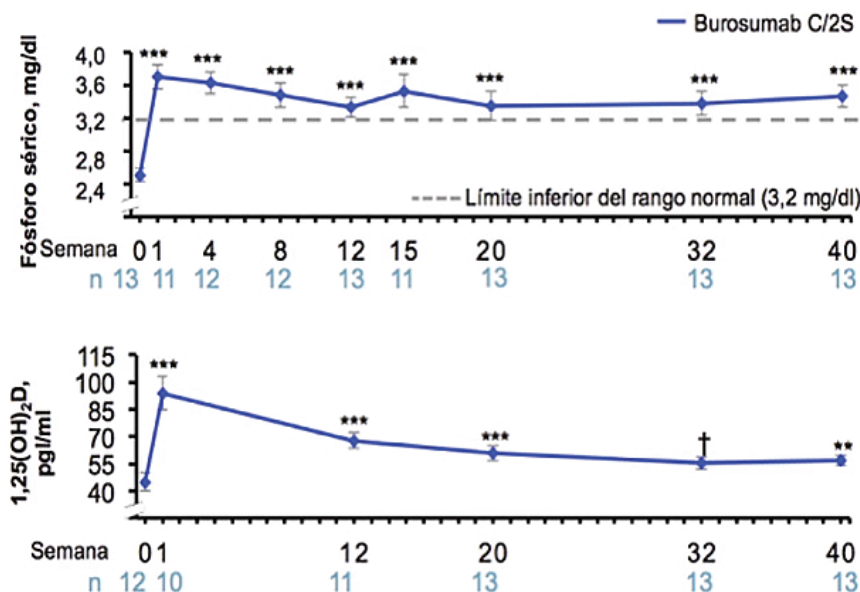


ESTUDO EM CRIANÇAS ENTRE 1 E 4 ANOS

Um estudo compreendeu 13 crianças entre 1 e 4 anos que receberam burosumab (0,8 mg/kg) mediante injeção subcutânea a cada 2 semana durante

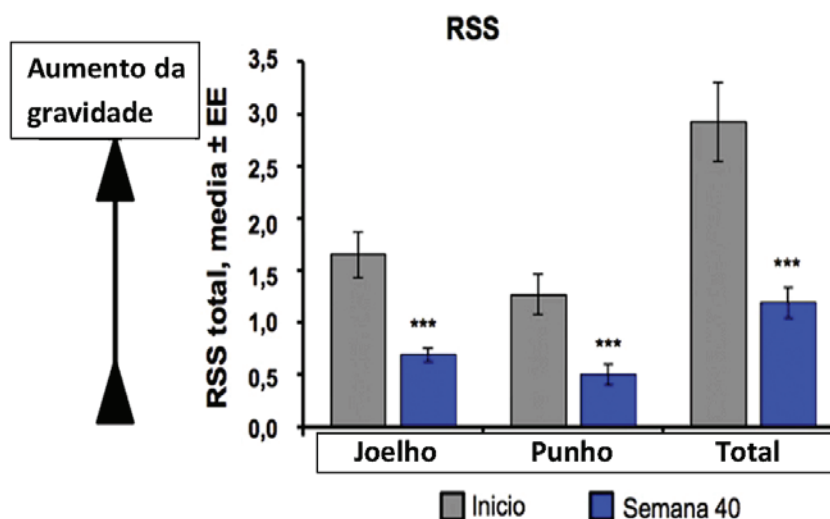
64 semanas. A dose foi aumentada para 1,2 mg/kg no caso em que as concentrações de fósforo sérica prévias fossem inferiores a 3,2 mg/dL ou se o fósforo sérico houvesse aumentado menos do que 0,5 mg/dL desde o início do estudo.¹⁴

Figura 7. Aumento do fósforo e da 1,25(OH)₂D ao longo do tratamento



Media ± EE. ***p < 0,0001, **p < 0,001, *p < 0,05 comparado com os valores iniciais baseados na Equação de Estimativa Generalizada.

Figura 8. Melhoria na severidade do raquitismo, utilizando o escore RSS



***p < 0,0001 c comparado com os valores iniciais baseados no modo de análise da covariância (ANCOVA)

A respeito das características basais, os pacientes tinham a média de 2.9 anos e eram 69% do gênero masculino. Outra característica basal foi uma média de fósforo sérico de 2.5, escore-z de estatura de -1.4. O escore de severidade de raquitismo (RSS) mostrou um valor inicial basal de 2.9.

No início do estudo, doze dos treze pacientes encontravam-se recebendo terapia convencional.

Na figura 7 pode-se observar que, depois da

primeira dose de burosumab, o fósforo sérico e a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ rapidamente aumentaram a valores normais, e se mantiveram assim na maior parte das 40 semanas. Este resultado é muito similar ao observado em crianças de 5 a 12 anos.

Outro parâmetro sérico útil para a avaliação da doença raquítica é a fosfatase alcalina e a maioria dos pacientes mostraram uma diminuição muito marcante de seus níveis.

Figura 9. Distribuição segundo a severidade dos pacientes antes e depois do tratamento

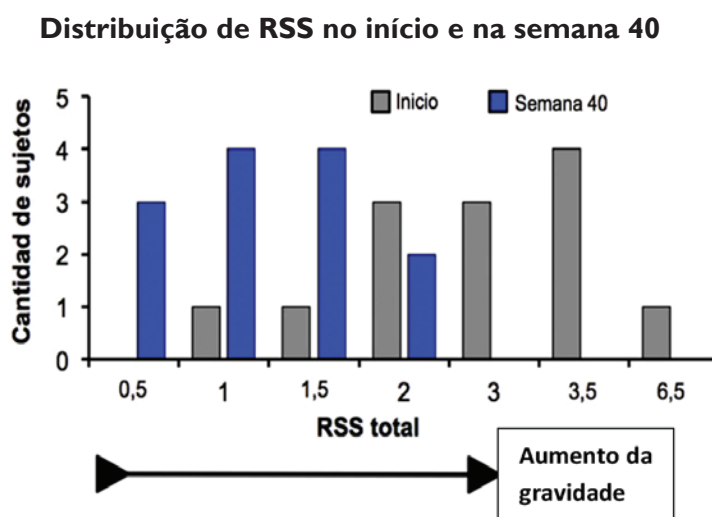
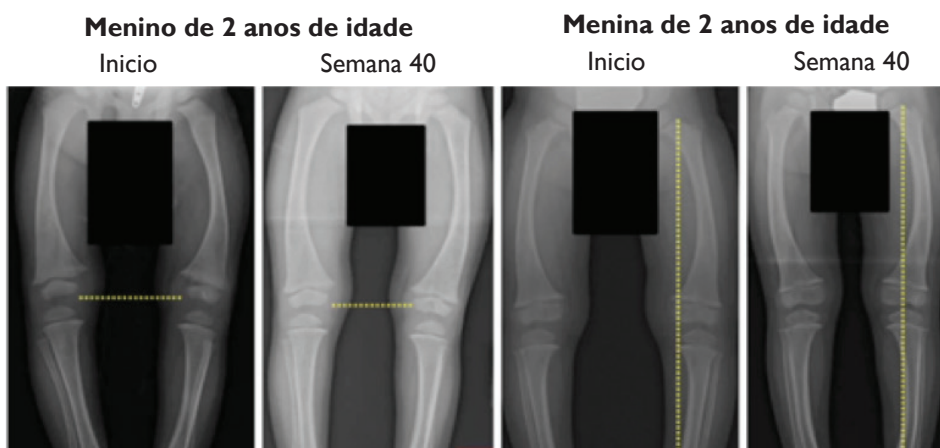


Figura 10. Pacientes que melhoraram o arqueamento com o tratamento com burosumab



Caso 1. Menino de 2 anos que em 40 semanas pode-se ver como a distância intercondilar e intermaleolar se aproxima a normalidade

Caso 2. Uma menina de 2 anos, onde se observa como o eixo da perna melhora

A respeito da severidade do raquitismo sobre as articulações observou-se uma melhoria significativa tanto nos joelhos, quanto dos punhos e do escore geral (*Figura 8*).

Na *Figura 9* pode-se observar claramente a melhoria do raquitismo com o tratamento. As barras em cinza mostram a frequência de pacientes com raquitismo no início do estudo, onde observam-se pacientes com graus de severidade muito altos. Na semana 40, as barras azuis estão deslocadas para esquerda, mostrando que já não há pacientes com o nível basal da doença, mas que a maioria dos pacientes melhoraram e se aproximaram de um nível muito baixo de raquitismo.¹⁴

Quando se avaliou o raquitismo utilizado o sistema RGI-C, a média do nível dos joelhos no escore foi de 2.2, o de punho de 2.2 e o nível global foi de 2.33 (um escore 2 significa cura substancial e um escore 1 uma cura mínima). 100 % dos pacientes deste estudo conseguiram um escore de pelo menos 2, ou seja, cura substancial. Quando se avaliou o arqueamento e a deformidade das pernas, em média a pontuação foi de 1.26, o que implica que houve uma melhoria mínima ou substancial (*Figura 10*).

Em relação a segurança, os efeitos adversos foram muito similares aos que descrevemos na população de crianças de 5 a 12 anos, mas predominaram a tosse, os episódios de febre e as infecções respiratórias (que são condições frequentes nas crianças desta faixa etária). A respeito das reações no lugar da injeção, neste estudo foram muito menos fre-

quentes (23 %), provavelmente porque receberam doses menores.

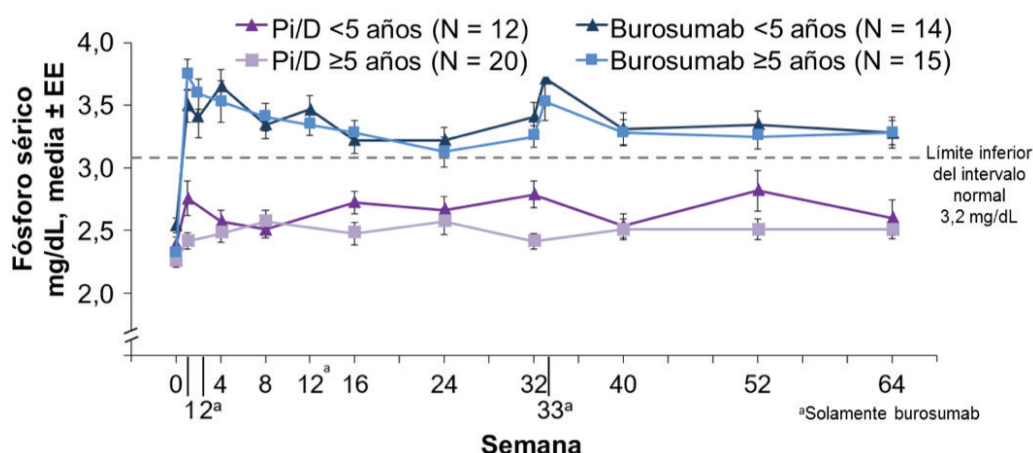
Houve somente 4 casos de hipersensibilidade leve, sem relação com o tratamento e nenhum caso de hiperfosfatemia.¹⁴

ESTUDO EM CRIANÇAS ENTRE 1 E 12 ANOS COMPARANDO BUROSUMAB VERSUS TRATAMENTO CONVENCIONAL DE XLH

Neste estudo aleatorizado, controlado de forma ativa, aberto, de fase 3 em 16 centros clínicos internacionais, incluíram-se crianças com XHL de 1 a 12 anos.¹⁵ Os pacientes selecionados foram escolhidos aleatoriamente (1:1) para receber burosumab SC a partir de 0,8 mg/kg a cada 2 semanas (grupo de burosumab) ou terapia convencional prescrita pelos pesquisadores (grupo de terapia convencional). Ambas intervenções duraram 64 semanas. O ponto final primário foi a mudança na severidade do raquitismo na semana 40, avaliado pela pontuação RGI-C. Os critérios de inclusão foram fósforo sérico em jejum <3 mg/dL, idade entre 1-12 anos, pontuação total RSS ≥ 2.0 , e haver recebido terapia convencional durante ao menos 6 meses consecutivos para crianças menores de 3 anos, ou ao menos 12 meses consecutivos para as crianças maiores de 3 anos.

Foram incluídos 61 pacientes, 32 foram designados para receber a terapia convencional (fosfato e

Figura 11. Evolução do fósforo sérico em pacientes sob burosumab versus o tratamento convencional (Pi/D). Pode-se observar por sua vez os resultados em crianças menores e maiores de 5 anos



vitamina D) e 29 para receber burosumab (0.8 mg/kg a cada 2 semanas). O grupo de controle ativo continuou a terapia convencional, certificada e individualizada pelo pesquisador sobre as bases das recomendações publicadas. A dose de fosfato oral recomendada foi de 20-60 mg/kg/dia dividida em três a cinco doses diárias, e de alfacalcidol 40-60 ng/kg/dia por dia ou calcitriol 20-30 ng/kg/dia.

Dependendo da formulação, a vitamina D ativa foi administrada de uma a três vezes ao dia.

Os pacientes foram separados segundo a severidade do raquitismo (pontuação total de RSS ≤ 2.5 vs > 2.5), idade (<5 vs ≥ 5 anos) e região (Japão vs. resto do mundo).

O aumento em fósforo sérico em jejum foi significativamente maior no grupo de burosumab que

Figura 12. Pontuação global RGI-C nos pacientes sob tratamento convencional vs. burosumab após 40 semanas. Pode-se ver os resultados de ambos grupos em geral e também divididos em maiores ou menores de 5 anos

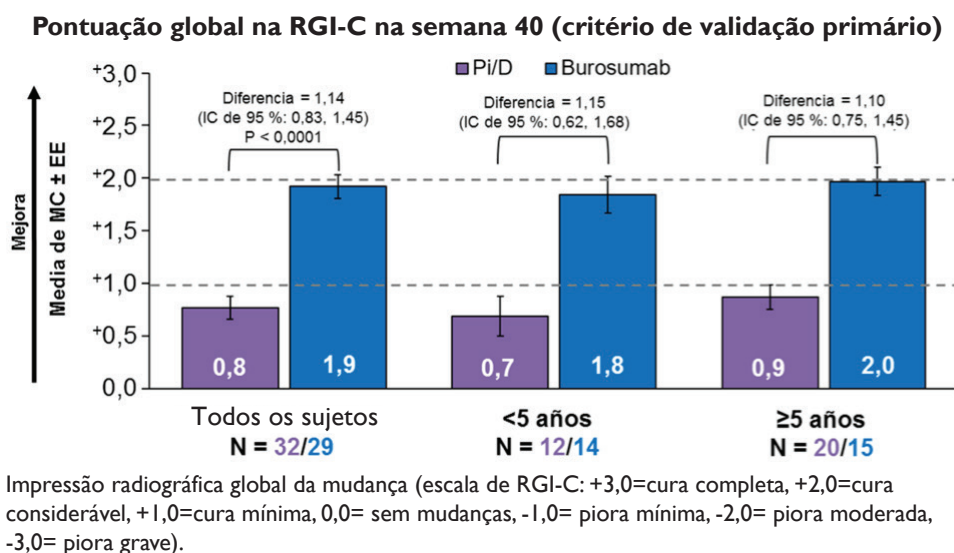
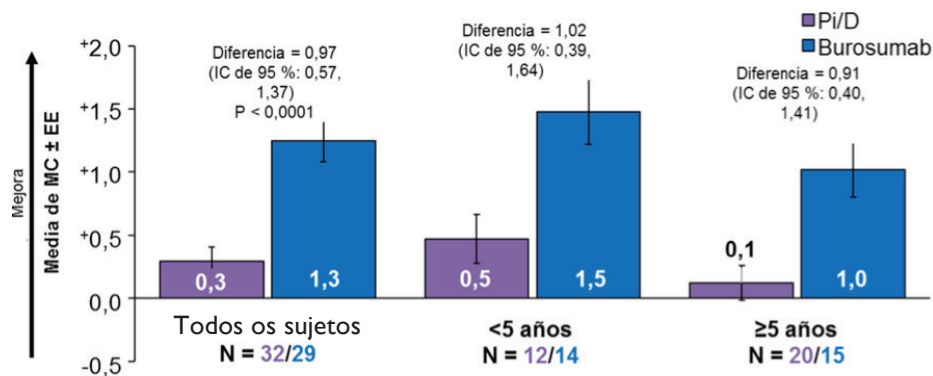


Figura 13. Pontuação global RGI-C nos pacientes sob tratamento convencional vs. burosumab depois de 64 semanas. Pode-se ver os resultados de ambos grupos em geral e também divididos em maiores ou menores de 5 anos

Pontuação de deformidade das extremidades inferiores na RGI-C na semana 64 (análise principal para este resultado)



no grupo de terapia convencional, tanto na semana 40 (0,92 mg/dL com burosumab contra 0,20 mg com terapia convencional; $p < 0.0001$) como na semana 64 (0,91 mg/dL com burosumab vs 0,21 mg/dL com terapia convencional; $p < 0.0001$), (Figura 11).

Na semana 40, os pacientes no grupo burosumab tiveram uma melhoria significativamente maior na pontuação RGI-C que os pacientes no grupo de terapia convencional (+ 1,9 com burosumab vs. + 0,8 com terapia convencional; $p < 0.0001$). (Figura 12). Quando foram analisados os subgrupos em relação a idade (maiores e menores de 5 anos), ambos mostraram melhoria similar sob o tratamento com burosumab.

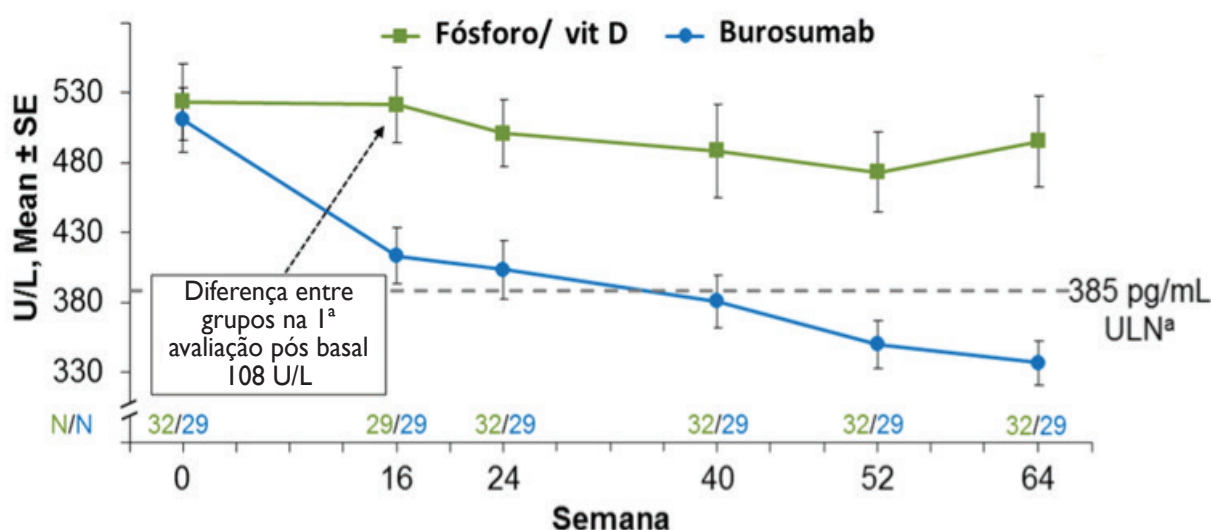
Na semana 64, ambos grupos continuaram mostrando uma melhoria na pontuação global, com burosumab mantendo uma melhoria signifi-

cativamente maior do que a terapia convencional (Figura 13).

Já na semana 16, a diminuição da atividade fosfatase alcalina foi significativamente maior no grupo de burosumab do que no grupo de terapia convencional (média -18 % com burosumab vs. 0 % com terapia convencional; $p < 0,0001$). Entre a semana 40 e a semana 64, esta diminuição seguiu sendo significativa: a diminuição média na semana 40 foi de -24 % no grupo de burosumab versus -7 % no grupo de terapia convencional ($p < 0,0001$), e na semana 64 foi -33 % no grupo de burosumab versus -5 % no grupo de terapia convencional ($p < 0,0001$) (Figura 14).

A maioria dos pacientes em ambos grupos de tratamento tiveram ao menos um efeito adverso. Aqueles relacionados ao tratamento aconteceram com maior frequência com burosumab (17 de 29

Figura 14. Burosumab normaliza os níveis de fosfatase alcalina, demonstrando a resolução do raquitismo



Variacão normal varia dependendo da idade e sexo, idades entre 1-15 anos, variedade de limite superior entre 297 e 385 U/L.

Visita	Phos./Vit. D Oral Mean (SD)	Burosumab Mean (SD)
Basal	523.44 (154.419)	510.76 (124.903)
Semana 40*	488.69 (189.070)	380.76 (99.464)
Semana 64*	495.41 (182.065)	336.86 (86.126)

* $P < 0.0001$ para mudança a partir da basal na semana 40 e na semana 64.

Figura 15. Resumo de segurança de burosumab vs. terapia convencional no estudo 301

O perfil de segurança do burosumab foi similar ao dos ensaios pediátricos prévios com burosumab, pois a maioria dos eventos adversos (EA) foi de gravidade leve a moderada

Avaliação	Pi/D (n = 32)	Burosumab (n = 29)
EA	27(84,4)	29 (100,0)
EA relacionados	7 (21,9)	17 (58,6)
EA sérios	3 (9,4)	3 (10,3)
EA sérios relacionados	0 (0,0)	0 (0,0)
EA de grau 3 ou 4	3 (9,4)	4(13,8)
EA de interesse		
EA no lugar da injeção	Não correspondente	15 (51,7)
EA de hipersensibilidade	6 (18,8)	11(37,9)
Pirexia	6 (18,8)	16 (55,2)
Abscesso dental	3 (9,4)	8(27,6)
Hiperfosfatemia	0 (0)	0(0)

EA sérios: Todos se resolveram, não se relacionaram com o tratamento, e foram de gravidade leve a moderada, exceto os que se indicam a seguir:

Três com burosumab: Craniossinostose, infecção viral e enxaqueca

Três com Pi/D: Craniossinostose (considerada grave), deformidades de genu varo bilateral e hematúria
Não houve mudanças destacáveis no cálcio sérico, cálcio urinário, hormônio paratireoide plasmática ou pontuação de nefrocalcinose.

Não houve diferenças notáveis no perfil de segurança entre os sujeitos de <5 e ≥5 anos.

Figura 16. Dados de eficácia e segurança de burosumab após 64 semanas

Eficácia Superior em crianças vs. TC para todos os critérios de avaliação
Restabelece significativamente a homeostase do fósforo sérico
Aumentos contínuos de fósforo sérico, TmP/TFG, 1,25(OH)2D sérica após 64 semanas
Melhoria na saúde esquelética em comparação com a terapia convencional
- Melhora significativa do raquitismo e da deformidade de membros inferiores por RSS e RGI-C, e no biomarcador fosfatase alcalina - Melhora significativa da velocidade de crescimento e do score-z de estatura
Melhoria na funcionalidade física e resultados reportados pelo paciente
- Aumento da distância na 6MWT e da distância porcentual prognosticada - Melhora da funcionalidade esportiva e física, assim como da dor e da comodidade (POSNA-PODCI) ao intervalo normal
Segurança para crianças
- Nenhum caso de hiperfosfatemia - Sem evidências de piora de nefrocalcinose - Nenhum efeito no cálcio sérico ou urinário, nem no hormônio paratireoide - As reações de hipersensibilidade foram pouco frequentes e de leves a moderadas - As reações no local da injeção (RLI) nas crianças foram leves e de curta duração - Sem formação de anticorpos contra o fármaco (ADA)
Relação geral de riscos-benefícios para crianças com XLH
- Burosumab melhora os principais aspectos clínicos da XLH, mais além do que a terapia convencional - A totalidade de dados respaldam uma relação de risco-benefício positiva de burosumab

pacientes que receberam burosumab [59 %] versus 7 de 32 pacientes que receberam terapia convencional [22 %]). Um resumo dos tipos e da gravidade dos efeitos adversos pode ser visto na *Figura 15*.

Três pacientes deram positivo para anticorpos anti-burosumab ao início do estudo. Os títulos de anticorpos antidrogas foram baixos para todas as amostras positivas (<1:2 o 1:4). Um paciente que foi positivo para anticorpos anti-burosumab ao início do estudo também deu positivo para neutralizar a atividade do anticorpo durante as avaliações posteriores ao início.

O perfil de segurança do burosumab foi similar ao dos ensaios pediátricos prévios com burosumab, pois a maioria dos eventos adversos (EA) foi de gravidade leve a moderada.

Os três pacientes que deram positivo para anticorpos antidrogas mostraram melhorias na pontuação de severidade do raquitismo, aumentos no fósforo sérico e nenhum experimentou reações de hipersensibilidade.

Os dados de eficácia e segurança de burosumab após 64 semanas (0,8 mg/kg a cada 2 semanas) versus o tratamento convencional com fosfato e vitamina D demonstraram os benefícios e estabeleceram o perfil de segurança em crianças entre 1 e 12 anos de idade com XLH (*Figura 16*).

Em conclusão, burosumab, um anticorpo monoclonal contra FGF-23, mostrou nestes três estudos em crianças que pode restaurar a homeostase do fósforo, normalizando seus valores séricos através da melhoria da reabsorção renal de fósforo e o aumento da produção de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Isso resulta na melhoria do esqueleto, na severidade do raquitismo, do arqueamento das pernas e, em consequência, do crescimento destes pacientes.

Paralelamente pode-se observar uma melhoria clínica substancial a respeito da habilidade para caminhar e fazer esportes, além de uma diminuição significativa da dor, principalmente nos joelhos.

A respeito da segurança, o mais importante a ser enfatizado é que não se observou nenhum caso de hiperfosfatemia, que é o efeito secundário potencial da droga. Não houve piora nas mineralizações ectópicas; o cálcio sérico e a PTH se mantiveram normais; e finalmente, houve muito poucas reações de hipersensibilidade (de leves a moderadas).

Burosumab reverte o efeito patológico, normaliza o fósforo sérico e através deste mecanismo melhora os sintomas clínicos com um perfil de segurança aceitável.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Razzaque M. The FGF23-Klotho axis: endocrine regulation of phosphate homeostasis. *Nat Rev Endocrinol*, nov., 2009; 5(11): 611-9. doi: 10.1038/nrendo.2009.196.
2. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, et al. A Clinician's Guide to X-linked Hypophosphatemia. *J Bone Miner Res*, may., 2011; 26: 1381-8. doi: 10.1002/jbmr.340.
3. Martin A, David V, Darryl Quarles L. Regulation and Function of the FGF23/KLOTHO Endocrine Pathways. *Physiol Rev*, ene., 2012; 92(1): 131-155. doi: 10.1152/physrev.00002.2011.
4. Carpenter TO, Imel EA, Ruppe MD, et al. Randomized trial of the anti-FGF23 antibody KRN23 in X-linked hypophosphatemia. *J Clin Invest*, abr., 2014; 124 (4): 1587-1597. doi: 10.1172/JCI72829.
5. Imel EA, Zhang X, Ruppe MD, et al. Prolonged correction of serum phosphorus in adults with X-linked hypophosphatemia using monthly doses of KRN23. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015; 100(7): 2565-2573. doi: 10.1210/jc.2015-1551.
6. Carpenter T, Whyte M, Imei E, et al. Burosumab Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia. *N Engl J Med*, 2018; 378(21): 1987-1997. doi: 10.1056/NEJMoa1714641.
7. Glorieux FH, Marie PJ, Pettifor JM, et al. Bone response to phosphate salts, ergocalciferol, and calcitriol in hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets. *N Engl J Med*, 1980; 303: 1023-31. doi: 10.1056/NEJM198010303031802.
8. Linglart A, Biosse-Duplan M, Briot K, et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocr Connect* 2014; 3: R13-R30. doi: 10.1530/EC-13-0103.
9. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, et al. Radiographic scoring method for the assessment of the severity of nutritional rickets. *J Trop Pediatr*, 2000; 46: 132-9. doi: 10.1093/tropej/46.3.132.
10. Whyte MP, Fujita KP, Moseley S, et al. Validation of a novel scoring system for changes in skeletal manifestations of hypophosphatasia in newborns,

- infants, and children: the Radiographic Global Impression of Change scale. *J Bone Miner Res*, 2018; (33): 868-74. doi: 10.1002/jbmr.3377.
11. Geiger R, Strasak A, Treml B, et al. Six-minute walk test in children and adolescents. *J Pediatr*, 2007; 150: 395-9. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.12.052.
 12. Daltroy LH, Liang MH, Fossel AH, et al. The POSNA pediatric musculoskeletal functional health questionnaire: report on reliability, validity, and sensitivity to change. *J Pediatr Orthop*, 1998; 18: 561-71. doi: 10.1097/00004694-199809000-00001.
 13. Hay AD, Heron J, Ness A. The prevalence of symptoms and consultations in pre-school children in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC): a prospective cohort study. *Fam Pract*, 2005; 22: 367-74. doi: 10.1093/fampra/cmi035.
 14. Whyte M, Carpenter T, Gottesman G, et al. Efficacy and safety of burosumab in children aged 1-4 years with X-linked hypophosphataemia: a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, mar, 2019; 7(3): 189-199. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30338-3.
 15. Imel E, Glorieux F, Whyte M et al. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2019 Jun 15; 393(10189): 2416-2427. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30654-3.

CAPÍTULO IV.

TRANSIÇÃO NO MANEJO DA HIPOFOSFATEMIA LIGADA AO X (XLH) DA CRIANÇA PARA O ADULTO

1. A importância da prevenção das complicações esqueléticas a longo prazo

Dra. Soraya Lopes Sader^a

INTRODUÇÃO

O raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X é uma doença crônica que requer cuidados contínuos para se evitar as complicações da própria doença, bem como as complicações decorrentes de seu tratamento. As complicações esqueléticas trazem morbidade importante com o decorrer do tempo de doença.

As crianças com XLH chegam aos serviços de saúde, geralmente, devido às deformidades dos membros inferiores, especialmente por genu varo e genu valgo. Entretanto, o arqueamento dos membros não é patognomônico da XLH e o diagnóstico diferencial se faz necessário.

Já os adultos passam a apresentar complicações como osteoartrite e entesopatias independentemente do tratamento que tenham ou não recebido.

A hipofosfatemia é o principal fator que leva ao defeito de mineralização na XLH. A atividade dos osteoclastos depende de ossos bem mineralizados. A hipomineralização óssea prejudica a função dos osteoclastos e, conseqüentemente, o turnover ósseo. Um osso com mineralização deficiente é propenso a deformidades e fraturas por fragilidade. Além disso, podem surgir outros distúrbios musculoesqueléticos.

Condições como o raquitismo nutricional e as

demaís formas genéticas de raquitismo, tibia vara de Blount, displasia metafisária e hipofosfatase, entre outras, podem se apresentar com quadro clínico semelhante. O exame físico não é suficiente para que se faça distinção entre estas condições e só a avaliação laboratorial e radiológica norteia o diagnóstico (*Figura 1*).

Figura 1.

A) Criança portadora de Tibia Vara de Blount



a. Endocrinologista Pediátrica. Doutorado em Pediatria pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP. Médica Assistente do Hospital das Clínicas - FMRP – USP. Responsável pelos Ambulatórios de Doenças Osteometabólicas Pediátricas do Hospital das Clínicas - FMRP - USP.

DIAGNÓSTICO

A presença de história familiar de raquitismo possibilita o diagnóstico mais precoce e os exames laboratoriais podem ser realizados já nos primeiros meses de vida, antes mesmo que as deformidades se instalem. Quanto mais cedo o diagnóstico da XLH for feito, melhor será a evolução e menores as complicações, tanto na infância quanto na vida adulta.

A avaliação bioquímica corrobora o diagnóstico clínico de raquitismo e permite identificar a etiologia na maioria dos casos. Essa avaliação costuma incluir determinação dos níveis séricos e urinários de cálcio e fósforo, dos níveis séricos de 25OHD, PTH e fosfatase alcalina, gasometria venosa e análise de urina tipo I. Nas formas hipofosfatêmicas, o fósforo sérico está diminuído e a caracterização da perda renal de fósforo é feita por meio da documentação da fração de excreção urinária de fósforo em 24 horas superior a 5%-15% e/ou pela diminuição do limiar de reabsorção máxima de fósforo por ritmo de filtração glomerular (TmP/GFR) (Figura 2).¹

$$TRP = 1 - (UP \times PCr)/(UCr \times PP)$$

A avaliação radiológica é importante no diagnóstico e seguimento do raquitismo. Alterações típicas na placa de crescimento, principalmente em punhos

e joelhos, incluem o alargamento da diáfise (aspecto em taça com concavidade para a articulação) e a irregularidade da linha diafisoepifisária (aspecto franjado ou em pente). As margens da cortical óssea estão mal definidas, e encurvamento diafisário e fraturas em galho verde podem estar presentes.²

A densidade mineral óssea dos pacientes com raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X é normal ou alta na coluna lombar, principalmente devido a entesopatias e outros artefatos que aparecem; no esqueleto apendicular a massa óssea pode estar reduzida.

TRATAMENTO

O tratamento convencional do raquitismo hipofosfatêmico requer administração diária de fórmulas de fosfato e calcitriol, devendo ser instituído precocemente para preservar o crescimento linear e impedir a progressão de deformidades ósseas.³ Utilizam-se 30 a 60 mg/kg/d de fosfato, fracionados em quatro a cinco tomadas diárias. O fosfato não é de fácil aceitação, provocando intolerância gastrointestinal e diarreia; assim, a introdução deve ser gradual para minimizar os efeitos colaterais. A administração do fosfato é fundamental durante o período de crescimento, nos adultos com sintomas algícos e de fraqueza muscular e nos meses que antecedem procedimentos ortopédicos. A administração

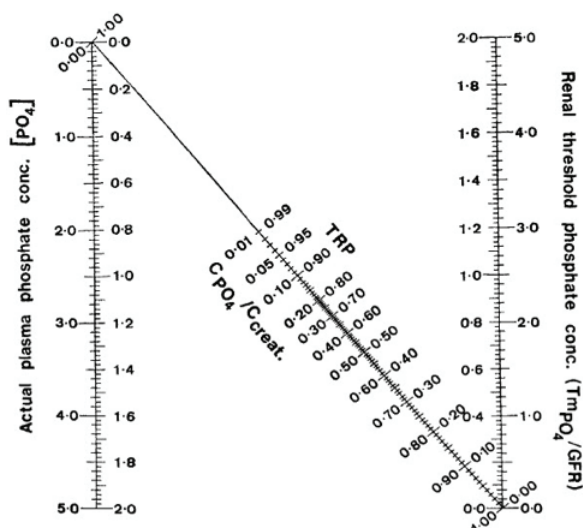
Figura 1.

B) Criança portadora de Raquitismo Hipofosfatêmico Ligado ao X. Nota-se aspecto do geno varo bastante semelhante entre elas. (Imagens de acervo pessoal)



Figura 2. Nomograma de Bijvoet¹

$$TRP = 1 - (U_p \times P_{Cr}) / (U_{Cr} \times P_p)$$



de fosfato, por mecanismos diversos, pode levar a hiperparatireoidismo secundário. Além disso, o excesso de FGF-23, característico de algumas formas hipofosfatêmicas, leva à diminuição da produção endógena de calcitriol. Assim, associa-se calcitriol (20 a 60 ng/kg/d) ao fosfato no tratamento convencional do raquitismo hipofosfatêmico. Essas doses devem ser individualizadas a fim de se manter cálcio, PTH, fosfatase alcalina e cálcio urinário dentro da normalidade. Não há normalização do fósforo sérico, o qual permanece diminuído, uma vez que as fórmulas de fosfato não corrigem a perda renal do mesmo. Este fator contribui para a ocorrência de complicações decorrentes da hipofosfatemia *per se*.

Atualmente, há disponível para o tratamento da XLH um anticorpo monoclonal anti-FGF23 (burosumabe), detalhado em outro capítulo.

Alguns estudos mostram benefício do uso da somatropina sobre a estatura final destes pacientes, mas não há unanimidade sobre esta terapêutica.⁴

Complicações da XLH

As complicações esqueléticas mais comuns são o alargamento metafisário observado clinicamente e em raios-X, genu varo e/ou genu valgo, torção da tíbia, baixa estatura e periodontites. A osteomalácia, que é um defeito da mineralização do osso cortical e trabecular, com acúmulo de tecido osteoide não mineralizado, está presente tanto nas crianças quanto nos adultos.

Craniossinostose deve ser considerada em crianças que não apresentam o aumento esperado da circunferência craniana e/ou que apresentem sinais neurológicos.

Além dessas complicações esqueléticas iniciais, outras, como osteoartrite, miopatia, dor difusa que compromete as atividades diárias de crianças, adolescentes e adultos, dor óssea, abscessos dentários e perda auditiva, poderão surgir.

As fraturas por insuficiência são possíveis complicações esqueléticas do raquitismo hipofosfatêmico e devem ser pesquisadas com radiografias quando houver queixas de dor. Se essa suspeita for importante mas as radiografias não tiverem identificado fratura, a investigação continuará com ressonância magnética da região. Esta é uma situação em que se considera reintrodução das medicações para tratamento do raquitismo, caso tenham sido interrompidas, as quais contribuem para a consolidação das fraturas.

A dor esquelética é bastante frequente nesses pacientes e o tratamento medicamentoso ajuda a reduzir sua intensidade, principalmente nos membros inferiores. Deve-se descartar fratura de insuficiência como causa da dor. Excluindo-se fratura, supõe-se que a dor seja devida à osteomalácia.

Entesopatias são calcificações de tendões e ligamentos que levam a dor importante e limitação dos movimentos. As entesopatias não apresentam melhora com o tratamento convencional. Em casos mais graves, como na entesopatia espinhal com compressão, são necessários outros recursos para controle da dor. Idade, sexo, peso e concentrações de PTH estão associados a tais calcificações. Por este motivo, é fundamental que se evite o ganho de peso e o hiperparatireoidismo secundário. As concentrações de PTH estão associadas positivamente a um maior número de locais de entesopatia – quanto maiores os valores de PTH, maior o número de sítios.⁵

As deformidades decorrentes do raquitismo frequentemente requerem abordagem ortopédica. Muito se discute sobre o momento da cirurgia no raquitismo hipofosfatêmico. Há grupos que defendem que a correção de tais deformidades ocorra ao final do crescimento e outros que preconizam técnicas de crescimento guiado, como a hemiepifisiodesse.⁶ Esta técnica depende do crescimento linear remanescente, pode evitar sobrecargas articulares e minimizar questões de autoestima durante a infância e a adolescência. Tratamento medicamentoso de 3 a 6 meses antes do procedimento cirúrgico pode reduzir o tempo de recuperação do mesmo.

Prevenção das complicações da XLH

A prevenção das complicações esqueléticas inclui terapêutica medicamentosa, controle do hiperparatireoidismo e controle do peso corporal.

O controle do hiperparatireoidismo secundário inclui elevação das doses de calcitriol, a qual deve ser ponderada quando se considera que esta elevação tende a causar hipercalcúria e nefrocalcinose.

Uma equipe multiprofissional com médico, dentista, nutricionista, fisioterapeuta e educador físico ajuda na condução desses pacientes. O exercício aeróbico regular, sempre que possível, é recomendado, embora os pacientes com miopatias e dor crônica nem sempre estejam dispostos a realizar atividade

física. Nesses casos, fisioterapia e hidroterapia auxiliam muito no processo de reabilitação.

O cuidado com a higiene bucal diária e visitas regulares ao dentista podem reduzir a frequência de lesões periodontais.

Curvas de crescimento e planilhas de controle dos exames laboratoriais e das doses dos medicamentos auxiliam muito na condução dos pacientes com XLH, permitindo identificação precoce de eventuais desvios da evolução desejada e os ajustes necessários.

Casos Clínicos (Figuras 3, 4 e 5)

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Walton RJ, Bijvoet OL. Nomogram for derivation of renal threshold phosphate concentration. *Lancet*. 1975; 2(7929):309-10.
2. Moreira CA, Sader SL. Raquitismo e Osteomalácia. In *Guia Prático em Osteometabolismo*. 2019; 2a. edição, Capítulo 31.
3. Menezes Filho HC, Correa PHS. Raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X. Projeto Diretrizes: Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina; 2006.

Figura 3. Evolução de 2 irmãs portadoras de XLH 1 ano após a regularização do uso das fórmulas de fosfato e do calcitriol (acervo pessoal)



Figura 4. Curvas de crescimentos das irmãs acima, na ordem em que aparecem na figura 3 (acervo pessoal)

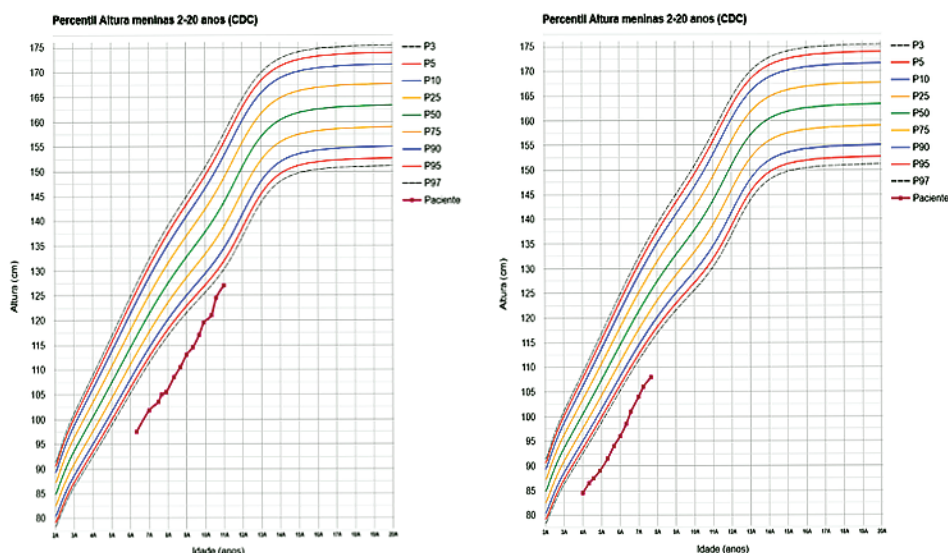
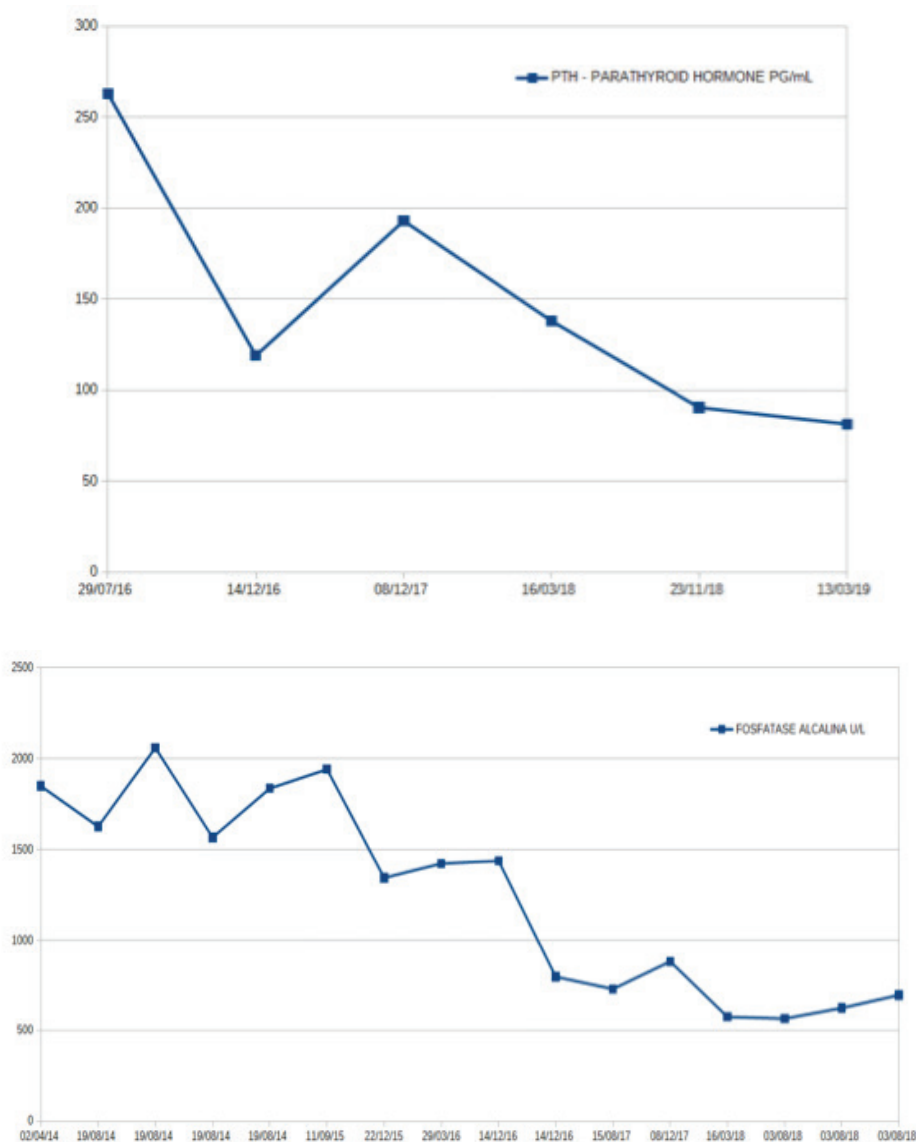


Figura 5a e 5b. Evolução do PTH e da fosfatase alcalina da irmã mais velha ao longo do seguimento, obtida a partir dos dados das planilhas de controle evolutivo (acervo pessoal)



4. Rothenbuhler A, Esterle L, et al. Two-year recombinant human growth hormone (rhGH) treatment is more effective in pre-pubertal compared to pubertal short children with X-linked hypophosphatemic rickets (XLHR), Growth Hormone & IGF Research. 2017; (36):11-15.
5. Connor J, Olear EA, Insogna KL, et al. Conventional Therapy in Adults With X-Linked Hypophosphate-

mia: Effects on Enthesopathy and Dental Disease. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Oct; 100(10):3625-32.

6. Haffner D, Emma F, Eastwood DM et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. Nature Reviews Nephrology. 2019; (15):435-55.

2. Transferência do cuidado do paciente pediátrico ao adulto

Dra. Virginia Fano^a

INTRODUÇÃO

Nas doenças pouco frequentes, como é o raquitismo de causa genética, a frequência é menor que um em dois mil recém nascidos. Devido a esta baixa prevalência, em muitas oportunidades o diagnóstico se dificulta e o seguimento torna-se muito trabalhoso. De modo que a formação de uma equipe multidisciplinar pode aliviar estas dificuldades e diminuir o peso da doença para os pacientes e suas famílias.

A equipe pediátrica acompanha a criança e sua família desde que nasce, passando por diferentes etapas e, quando se detecta uma doença pouco frequente, à sua tarefa habitual agrega-se a de coordenar e articular com os especialistas a atenção desta. Esse tipo de profissionais acompanha sempre a criança e a família até o momento em que é considerado que o paciente se beneficiaria do acompanhamento da clínica médica do adulto, iniciando-se assim o chamado processo de transferência.^{1,2}

TRANSFERÊNCIA

Para conseguir uma transferência adequada é necessário reforçar a independência e autonomia do jovem paciente, assim como também de seu entorno. Trata-se de um verdadeiro processo de transição.

Há muitos jovens que tiveram o acompanhamento adequado em sua infância, acompanhados por seus pais no recebimento dos cuidados pediátricos e com uma avaliação correta do crescimento, mas que no momento de encarar o processo de transição não têm os elementos necessários mencionados, gerando um fracasso que revela uma debilidade do sistema de saúde que não prepara o adolescente e sua família para seu seguimento como adulto.

Por isso é fundamental que a equipe se prepare

para esta transição e transferência do acompanhamento, mas não é possível esquivar-se do fato que a fragmentação do sistema de saúde também dificulta estes objetivos.

Uma publicação recente³ reporta que, mesmo em um sistema de saúde muito bem estruturado, tais dificuldades são encontradas no momento da passagem de um acompanhamento de uma criança para a clínica médica do adulto.

EXPERIÊNCIA

Nossa experiência foi realizada em um hospital pediátrico de referência, que tem um público composto aproximadamente por 30 % dos pacientes adolescentes.

Neste estudo realizaram-se questionários e entrevistas com pais, pacientes e médicos, e foram observados distintos modelos de transferência.²

Os resultados mostraram que somente 39 % dos profissionais tinham algum tipo de formação curricular específica para realizar a transferência. Também foi detectado que uma das dificuldades era a falta de estratégias e práticas que permitiam aumentar a autonomia dos jovens, tais como realizar entrevistas com eles sozinhos (somente 30 % das crianças haviam sido entrevistadas sozinhas) já que, em geral, estavam acompanhados por seus pais, que faziam as perguntas e cuidavam da informação.

Outro resultado interessante foi que muitos pacientes não contavam com um resumo da história clínica, quando se sabe que esse documento é fundamental e é um direito dos pacientes. É de suma importância que no momento da transferência prepare-se com antecedência essa documentação.

Desta experiência surgiu a possibilidade de

a. Médica especialista em pediatria. Chefe do Serviço de Crescimento e Desenvolvimento, Hospital Nacional de Pediatria J.P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina.

incluir na consulta perguntas simples ao paciente, tais como se conhece a condição que possui, o que é raquitismo, como se herda, com que frequência deve tomar a medicação, o que deve fazer no caso de participar de um acampamento ou de um evento que signifique uma mudança na rotina.

Esse tipo de perguntas aumenta a autonomia e a responsabilidade e permite que esse jovem adulto possa se cuidar.

Existem condições do paciente e de seu entorno familiar, como certas características do adolescente e de suas mudanças físicas e emocionais que também podem influir em como é tratada a sua doença.

Muitas crianças que cumpriram muito bem com a medicação quando chegam a puberdade entram em conflito com seus vínculos e isso pode influenciar em como cumprem as indicações da equipe de saúde.

As estratégias úteis são, então, planejar a transição, entregar um resumo da história clínica, reforçar o assessoramento genético e trabalhar com a equipe do adulto que se responsabilizará pelo acompanhamento.

Esta é uma condição que pode se repetir na descendência de modo que o paciente necessita de especialistas, os geneticistas clínicos, que vão reforçar o assessoramento genético quando o jovem esteja na idade de ser transferido para a clínica médica do adulto.

Sempre é conveniente trabalhar em conjunto com o seguimento do adulto e, obviamente, trabalhar com as sensações positivas e as dificuldades que esse processo vai produzindo tanto na equipe médica como na família e no paciente.

Algumas estratégias úteis para a consulta com o paciente adolescente são reconhecer que é uma idade de mudanças, que é necessário dispor de tempo para escutá-los e poder transmitir tranquilidade nessa etapa de tantas modificações biológicas, emocionais, familiares e de relações, e que o entendimento desta condição pode mudar. É necessário tempo para reforçar o conhecimento. Muitas vezes a informação provém dos pais, que, por sua vez, podem ter preconceitos ou ideias equivocadas, e por isso deve-se falar sem falta de quais cuidados são necessários e quais outros não são, para evitar que sejam limitados desnecessariamente, já que é muito comum que os jovens possam fazer mais coisas do que os adultos e eles mesmos acreditam que podem.

Incorporar na consulta do paciente aspectos da vida em geral, perguntar seus interesses, suas relações e suas amizades. Fazer isso alivia a tensão e coloca a condição em um lugar, em uma vida, e reforça a ideia de que uma condição física é uma parte da vida do paciente (muito frequentemente os médicos consideram ser toda a vida do paciente). No entanto, quando um profissional fala com um adolescente, deve-se poder quantificar, pois assim se ajuda a dar uma dimensão real e permite-se que o paciente passe para outra etapa.

CONCLUSÕES

A transição é um processo complexo que deve ser planejado e deve necessariamente incluir a perspectiva do jovem e de sua família, assim como deve-se conhecer as possibilidades do sistema de saúde. É imprescindível incorporar a comunicação com o paciente jovem e aumentar a consciência nos cuidados para melhorar a qualidade de vida.

As ferramentas úteis para se ter em conta são:

- Planejar a transição com 1 ou 2 anos prévios.
- Reforçar o assessoramento genético.
- Contar com um resumo da história clínica.
- Conhecer os pontos fortes do jovem e de sua família.
- Entrar em contato com o grupo de acompanhamento do adulto.
- Reforçar os aspectos positivos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fano V, del Pino M, Caino S. Ensayos sobre Crecimiento y Desarrollo presentado al Dr. Horacio Lejarraga por sus colegas y discípulos. 1ª edición, 2011.
2. González F, Rodríguez Celin MLM, Roizen M, et al. Status of the transition/transfer process for adolescents with chronic diseases at a national pediatric referral hospital in Argentina. Arch Argent Pediatr., dic. 2017; 115(6): 562-569. doi: 10.5546/aap.2017.eng.562. PubMed PMID: 29087110.
3. González F, Roizen M, Rodríguez Celin ML, Fano V, et al. Validation of the Argentine Spanish version of Transition Readiness Assessment Questionnaire for adolescents with chronic conditions, Arch Argent Pediatr., feb. 2017; 115(1): 18-27. doi: 10.5546/aap.2017.eng.18. PubMed PMID: 28097836.

3. Importância do manejo multidisciplinar

Dras. Gisela Lorena Viterbo,^a Mariana del Pino,^b y Alejandra Arenas^c

O raquitismo hipofosfatêmico hereditário (RHH) é o grupo de doenças congênitas e herdadas caracterizadas por raquitismo/osteomalácia secundários à hipofosfatemia crônica por perda renal de fosfatos e alteração no metabolismo da vitamina D.¹

Existem diferentes alterações genéticas que podem originar o RHH. Essas doenças compartilham entre si os mesmos parâmetros clínicos, bioquímicos, radiológicos e o mesmo tratamento, e por isso é complexo diferenciá-las.

Dos transtornos genéticos que produzem o RHH, o ligado ao X dominante é o mais frequente e é causado por mutações inativantes no gene PHEX (gene regulador de fosfato com homologia às endopeptidases ligado ao cromossomo X, presente no braço curto do cromossomo). Esse gene codifica para uma endopeptidase unida à membrana de 749 aminoácidos. Até o momento não foi possível identificar o substrato do PHEX e por isso a função exata dessa proteína segue desconhecida. No entanto, sabe-se que a perda de função de PHEX é acompanhada de defeitos na mineralização e aumento na síntese e secreção de FGF-23. A elevação de FGF-23 causa tanto a perda renal de fosfato (por ação sobre os co-transportadores renais) como a diminuição na produção de (OH)²D devido à ação supressora de FGF23 na 1- α hidroxilase renal.¹

As crianças com RHH geralmente procuram atendimento com baixa estatura desproporcional, deformidades dos membros inferiores, aumento do volume articular, dores ósseas, atraso na aquisição

da marcha, craniossinostose e abscessos dentais espontâneos.¹

O objetivo da apresentação é de compartilhar a experiência da equipe multidisciplinar dedicada ao manejo dos pacientes com RHH do Hospital de Pediatria Garrahan a respeito dos seguintes aspectos:

- Avaliação do crescimento longitudinal e das proporções corporais.
- Avaliação das características clínicas, auxológicas e tratamento dos pacientes com cranioestenose.
- Caracterização molecular do gene PHEX neste coorte de pacientes.

Em análise retrospectiva das histórias clínicas de 96 crianças (29 meninos e 67 meninas) com RHH atendidos pela equipe multidisciplinar entre os anos de 1992 e 2018 no hospital, verificou-se que os pacientes com RHH nasceram com uma longitude corporal adequada para a idade gestacional, mas que no momento da primeira consulta, já apresentavam estatura baixa e desproporções corporais (com membros curtos), que mantiveram-se estáveis durante a infância e puberdade nos pacientes com boa aderência ao tratamento, enquanto nos pacientes com má aderência ao tratamento convencional com sais de fósforo e calcitriol as características foram agravadas.

Como consequência, as proporções corporais e a estatura adultas foram significativamente melhores naqueles que aderiram ao tratamento (2 desvios padrão abaixo da média SDE) que nos que tiveram pouca aderência (4 desvios padrão abaixo da

a. Médica especialista em Endocrinologia Pediátrica, Hospital Nacional de Pediatria J.P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina.
b. Médica especialista em Pediatria, Hospital Nacional de Pediatria J.P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina.
c. Médica especialista em Pediatria, Hospital Nacional de Pediatria J.P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina.

média). Isso coincide com o reportado na literatura internacional a respeito dos pacientes com aderência adequada. O diagnóstico e o tratamento feitos precocemente e de forma adequada melhoram o prognóstico de estatura e a proporção corporal.^{2,3}

Os dados confirmam que 48 % dos pacientes que contavam com radiografias de crânio (50/96) apresentavam craniossinostose e/ou má formação de A. Chiari I. A fusão da sutura sagital foi a mais afetada. Somente dois pacientes apresentaram sintomas neurológicos e quatro requereram neurocirurgia. Habitualmente, a craniossinostose desenvolve-se tardiamente, **depois dos 18 meses de idade**, ou pode ser subclínica e seu desenvolvimento e evolução é **independente** do tratamento e sua aderência.¹

A frequência das mutações de PHEX encontrada foi similar à de outras coortes informadas (87 % dos casos familiares e 53 % dos casos esporádicos).

As recomendações para o manejo multidisciplinar dos pacientes com essa patologia encontram-se detalhadas nas “*Guías de Manejo de Niños con Raquitismo Hipofosfatémico Familiar*” de acesso gratuito na internet, disponível para consulta por profissionais que o requirem.^{1,4}

Como exemplo, apresenta-se um caso clínico de um menino de 4 anos e 9 meses de idade (Julián), criança levada a consulta por genu valgo progressivo

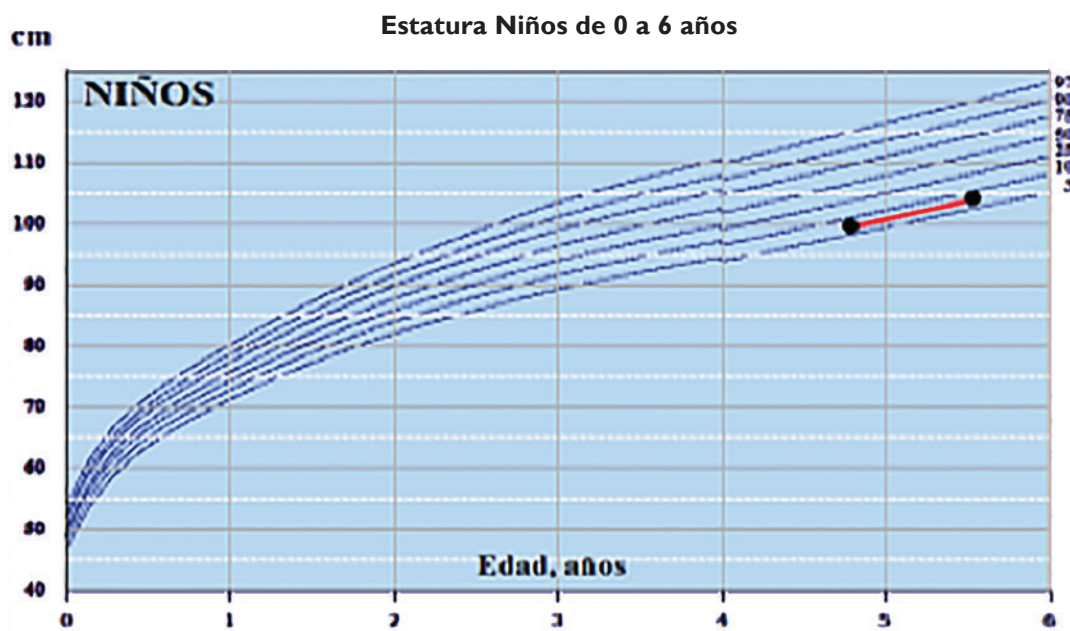
desde o primeiro ano de vida. Como antecedentes apresentava atraso na aquisição de pautas maturativas e escafocefalia por sinostose da sutura sagital, por conta da qual havia sido feita uma intervenção cirúrgica aos 13 meses de idade.

Na avaliação auxológica apresentava peso, altura e perímetro cefálico normais para a população a -1, -1.5 e 0 SDE respectivamente, com exame físico com leve assimetria craniana, hiperlaxidez articular e genu valgo bilateral com uma distância intermaleolar de 11 cm.

Para ser considerada fisiológica, a partir dos 2 anos a distância intermaleolar deve ser menor que 6 cm e a distância intercondilar menor que 2 cm.

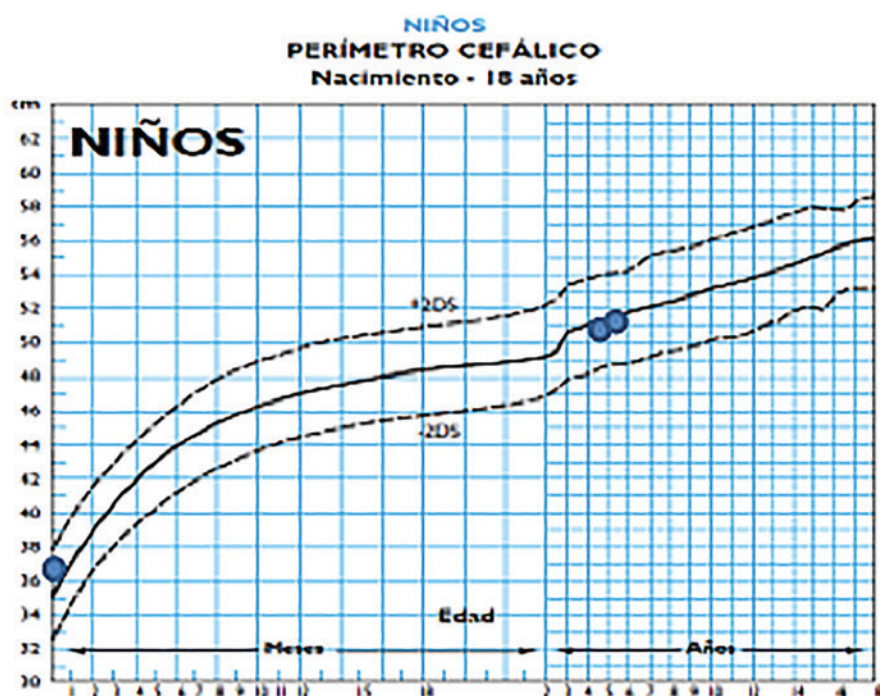
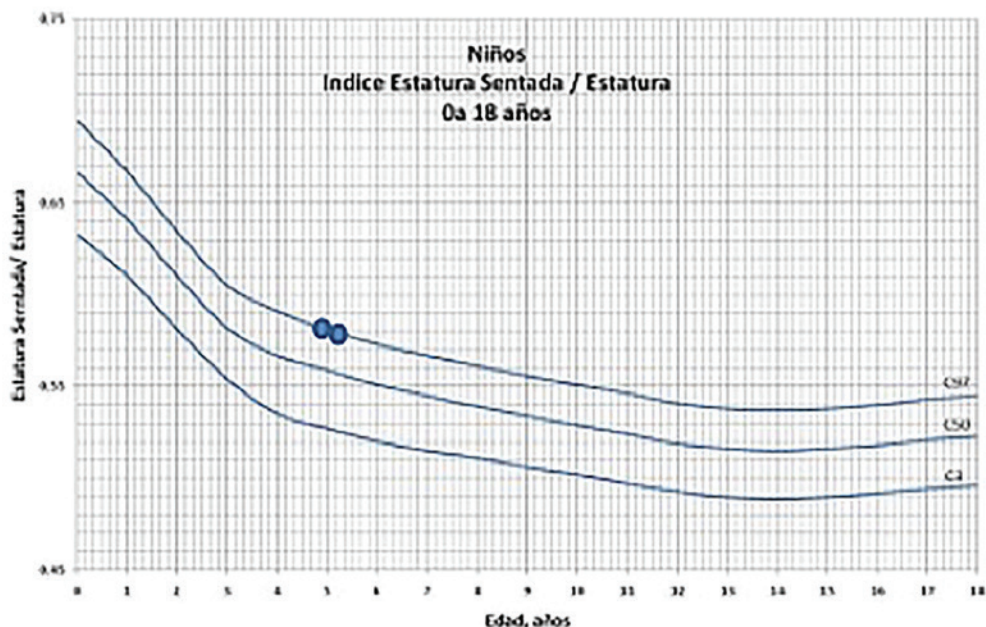
Os resultados do laboratório solicitados mostraram um hemograma, hepatograma e função tireoideana normais, anticorpos para perfil celíaco negativos com um metabolismo de cálcio e fósforo com PTH 58.2 (VN <70 pg/ml), FAL 466 U/L (VN: 110 - 286 para idade e sexo), fosfatemia 2.2 mg/dl (VN: 3,7 -5,7 para idade), 25-(oh) Vitamina D 32 (VN >30 ng/ml) e calcemia de 9.6 mg/dl (VN: 8,9 a 10,2 para idade), magnesemia 1.86 com uma reabsorção tubular de fósforo (RTP) 76 % (VN>85 %) com calciúria negativa. Estes exames confirmam o diagnóstico de RHH.

Tabela 1. Curvas de crescimento do paciente. Arch Argent Pediatr 2017;115(3): 234-240



Mostram-se as curvas de crescimento do paciente (*Tabela 1*). Na primeira consulta, o paciente apresentava um peso, um perímetro cefálico e uma altura normais para a população, no limite inferior da variação genética. Como iniciou o tratamento imediatamente à realização do diagnóstico e apresentou boa

aderência ao mesmo, o crescimento nos primeiros 9 meses de seguimento foi normal. A respeito das proporções corporais avaliadas com o índice estatura sentada/estatura em pé, a criança apresentava na primeira consulta no limite superior do normal para as referências argentinas por idade e sexo.



Mostram-se as imagens radiográficas do paciente aos 4 anos e 9 meses de idade (*Figura 1*).

Diante de uma criança com alteração do eixo dos membros inferiores os seguintes diagnósticos diferenciais devem ser propostos:

- Alteração do metabolismo fosfo-cálcico, que se apresenta com estatura normal ou baixa, desproporção corporal ou tendência a membros curtos e um exame de metabolismo patológico.
- Genu valgo fisiológico, que apresenta estatura normal, proporções corporais normais, radiografias com alteração do eixo sem alteração da densidade nem das epífises nem das metáfises.
- Displasia óssea metafisária, crianças com estatura normal ou baixa com desproporção corporal e exames de metabolismo fosfo-cálcico normais.

CONCLUSÕES

Pode-se concluir que o RHH é uma patologia com uma grande variabilidade fenotípica e afetação multiorgânica. Por tratar-se de uma doença pouco frequente e dada a complexidade desta doença, a ex-

celência do manejo da mesma implica a participação de uma equipe multidisciplinar formada por pediatras, endocrinologistas, geneticistas, traumatologistas, neurocirurgiões, nefrologistas, fisioterapeutas e odontologistas.^{1,2}

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Del Pino M (Servicio Crecimiento y Desarrollo - HG), Viterbo G (Servicio Endocrinología - HG), Fano, V (Jefe de Servicio Crecimiento y Desarrollo - HG). Manejo de Niños con Raquitismo Hipofosfatémico Familiar. 2017, GAP 2017.
2. Fano V, del Pino M, Caino S. Ensayos sobre Crecimiento y Desarrollo presentado al Dr. Horacio Lejarraga por sus colegas y discípulos. 1ª. edición, 2011; Cap. 18: 289-304.
3. Fano V, del Pino M, Caletti M. G, et al. Crecimiento a largo plazo de pacientes con raquitismo hipofosfatémico familiar. Medicina Infantil Vol. XV N° 3, 2008.
4. http://www.garrahan.gov.ar/images/docencia/materialeducativo/Raquitismo_c.pdf

Figura 1. Imagens radiográficas do paciente aos 4 anos e 9 meses de idade



CAPÍTULO V.

O PACIENTE ADULTO COM XLH

1. A apresentação clínica do paciente adulto com XLH.
Indicações de tratamento, manejo clínico e complicações potenciais do tratamentoDra. María Belén Zanchetta^a

OBJETIVOS

- Conhecer a apresentação clínica do paciente adulto com XLH.
- Conhecer o cuidado clínico e as indicações de tratamento.

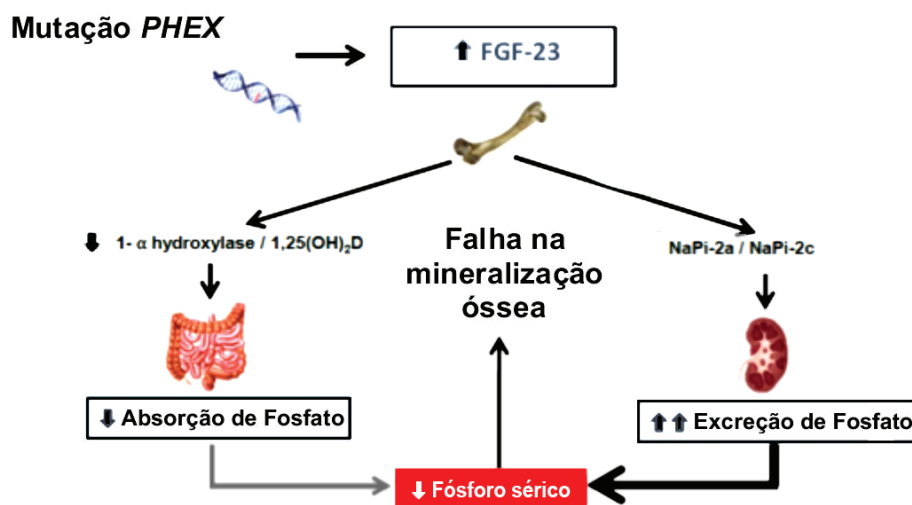
INTRODUÇÃO

Os raquitismos hipofosfatêmicos hereditários, que são caracterizados pela perda renal de fósforo, ocasionam atraso no crescimento, raquitismo nas crianças e osteomalácia nos adultos. A forma mais

comum desta doença é o raquitismo hipofosfatêmico ligado ao cromossomo X (XHL, de acordo com a sigla em inglês). Esta doença é causada por uma mutação pontual do gene PHEX que provoca um aumento significativo de FGF-23. O FGF-23 é uma fosfatonina, um hormônio fosfatúrico por natureza. Desta maneira, aumenta a excreção urinária de fósforo (hiperfosfatúria) e reduz o fósforo sérico (hipofosfatemia); e, além disso, diminui a produção de calcitriol (1-25 dihidroxi- vitamina D ativa)¹ (Figura 1).

Figura 1. Revisão fisiopatológica

O paciente adulto com XLH



a. Médica especialista em Endocrinologia e Osteologia. Diretora de Mestrado em Osteologia e Metabolismo Mineral, Universidad del Salvador; Buenos Aires, Argentina. Diretora médica de IDIM, Buenos Aires, Argentina.

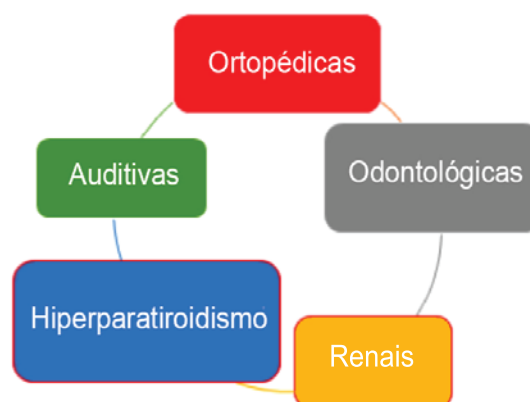
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DO PACIENTE ADULTO COM XLH

Devido a sua pouca frequência, os trabalhos que descrevem a história natural desta doença são escassos. Um dos trabalhos com maior número de pacientes descreve o seguimento de 60 pacientes em um centro de referência do Reino Unido.¹ A maioria (48 pacientes) tinha confirmada a mutação direta do gene PHEX e em onze pacientes não foi necessária a análise, porque eram familiares de primeiro grau de outro paciente confirmado. A idade média dos homens era de 36 anos e das mulheres 38 anos; uma população relativamente jovem (*Tabela 1*). Apresentavam baixa estatura, como se observa usualmente nesta doença. Os níveis de fósforo encontravam-se normais-baixos, os de PTH (paratormona) normais-altos e a fosfatase alcalina dentro do nível normal.

As complicações observadas nesta população foram em sua maioria ortopédicas e odontológicas, e em menor medida, auditivas. Também (devido sobretudo a complicações do tratamento) observaram-se complicações renais e hiperparatireoidismo (*Figura 2*). As complicações ortopédicas foram as mais frequentes e variadas (*Tabela 2*). 42% dos pacientes tiveram que realizar uma cirurgia corretiva ao menos uma vez em sua vida. Outros autores coincidem, reportando que entre 24 % e 65 % dos pacientes necessitarão correções cirúrgicas para as deformações dos membros inferiores.²

Outras intervenções cirúrgicas que se destacaram foram as artroplastias totais de joelho e quadril devido à artrose. As entesopatias (calcificação dos ligamentos) eram outra debilidade comumente observada, mais frequentemente no tendão de Aquiles

Figura 2. Complicações a longo prazo no adulto com XLH



(*Imagem 2*). Somente sete pacientes contavam com radiografias da coluna vertebral. Destes, em cinco evidenciava-se calcificação do ligamento. Constataram-se diversas cirurgias de coluna; laminectomia e/ou fixações na região torácica, lombar e/ou cervical. Cabe apontar que as cirurgias de coluna e as artroplastias de quadril e joelho ocorreram em pacientes maiores de 40 anos.

Observaram-se também fraturas por insuficiência (*Imagem 2*). As mesmas caracteristicamente têm muita reabsorção (calo), uma evidência da tentativa infrutífera de reparação. Por não possuir os minerais necessários (fósforo e cálcio), a fratura se perpetua e geralmente gera sintomas. Os autores concluem que a prevalência real de complicações nestes pacientes somente poderia ser conhecida em trabalhos prospectivos com screening sistemático.

Tabela 1. Características demográficas e exames de laboratório de pacientes. Indica-se a altura média deste país para demonstrar que os pacientes não haviam atingido a altura esperada (Adaptado de referência 1)

	Homens	Mulheres	Todos
Idade (anos) (variação)	36 [22–79]	38 [17–74]	37 [17–79]
Altura (cm)	162 (158–168)	153 (146–156)	155 (149–161)
Altura média UK	175.3 cm	161.9 cm	
Fósforo (0.87–1.45 mmol/L)	0.64 (0.58–0.73)	0.62 (0.58–0.70)	0.63 (0.58–0.72)
PTH (1.6–6.9 pmol/L)	6.4 (4.6–7.8)	6.9 (4.8–7.4)	6.6 (4.7–8.0)
FAL (40–129 U/L)	104 (86–124)	97 (69 – 115)	101 (80–121)

Complicações ortopédicas

Imagem 1. A) Imagem de uma fratura em um membro inferior já operado; observa-se uma fratura transversal de cortical a cortical. B) Fratura por insuficiência com um traço que afeta somente uma das corticais. C) Entesopatia severa, calcificação do tendão de Aquiles, que gera rigidez e alta morbidade.

Em relação as complicações odontológicas, 37 pacientes (63 %) tiveram pelo menos uma. As mais frequentes são: cáries, doença periodontal e perda de

peças dentárias. Além disso 24 (41 %) tinham histórico de abscessos dentais e 29 (49 %) requereram ao menos uma extração (Imagem 3). Os abscessos indicam prognóstico de novos abscessos. Melhoram com tratamento específico de XLH, higiene dental exaustiva, fio dental e restauração.³

(Imagem 2)

A respeito das **complicações auditivas**, não se conhece exatamente a sua prevalência devido à falta de avaliações sistemáticas com audiometria. Nes-

Tabela 2. Complicações traumatológicas observadas em um grupo de 60 pacientes adultos (adaptado de referência 1)

	Masculino	Feminino	Todos (%)
Comprometimento de membros inferiores			
- Osteotomia - tibial unilateral	-	4	4 (7)
- Osteotomia - tibial bilateral	6	3	9 (15)
- Osteotomia - unilateral femoral	-	5	5 (8)
- Osteotomia - bilateral femoral	1	2	3 (5)
- Osteotomia - femoral e tibial bilateral	3	1	4 (7)
- Número total de indivíduos com ao menos 1 osteotomia	10	15	25 (42)
- Crescimento guiado de fossa	2	2	4 (7)
- Osteocondrite dissecante de joelho/osteoartrite	2	5	7 (12)
- Artrose de quadril +/- coxa vara	3	9	12 (20)
- Artroplastia total de joelho	-	1	1 (2)
- Artroplastia total de joelho bilateral	1	1	2 (3)
- Artroplastia total de quadril	-	2	2 (3)
- Entesopatia do tendão de Aquiles (não cirúrgica)	3	3	6 (10)
- Artrite de tornozelo/osteocondrite dissecante astrágalo	2	5	7 (12)
Coluna vertebral			
- Ossificação do ligamento flavum (ligamento amarelo)	2	3	5/7
- Ossificação do ligamento longitudinal posterior	3	1	4/7
- Laminectomia/fixação - torácica	1	2	3 (5)
- Laminectomia/fixação - lombar	0	1	1 (2)
- Discectomia cervical e fusão	0	1	1 (2)
- Prolapso de disco cervical	0	1	1 (2)
- Má formação de Chiari	3	0	3 (5)
- Siringe da medula espinhal	1	0	1 (2)

Imagem 1. Complicações ortopédicas

- A) Imagem de uma fratura em um membro inferior já operado; observa-se uma fratura transversal de cortical a cortical. B) Fratura por insuficiência com um traço que afeta somente uma das corticais. C) Entesopatia severa, calcificação do tendão de Aquiles, que gera rigidez e alta morbidade.

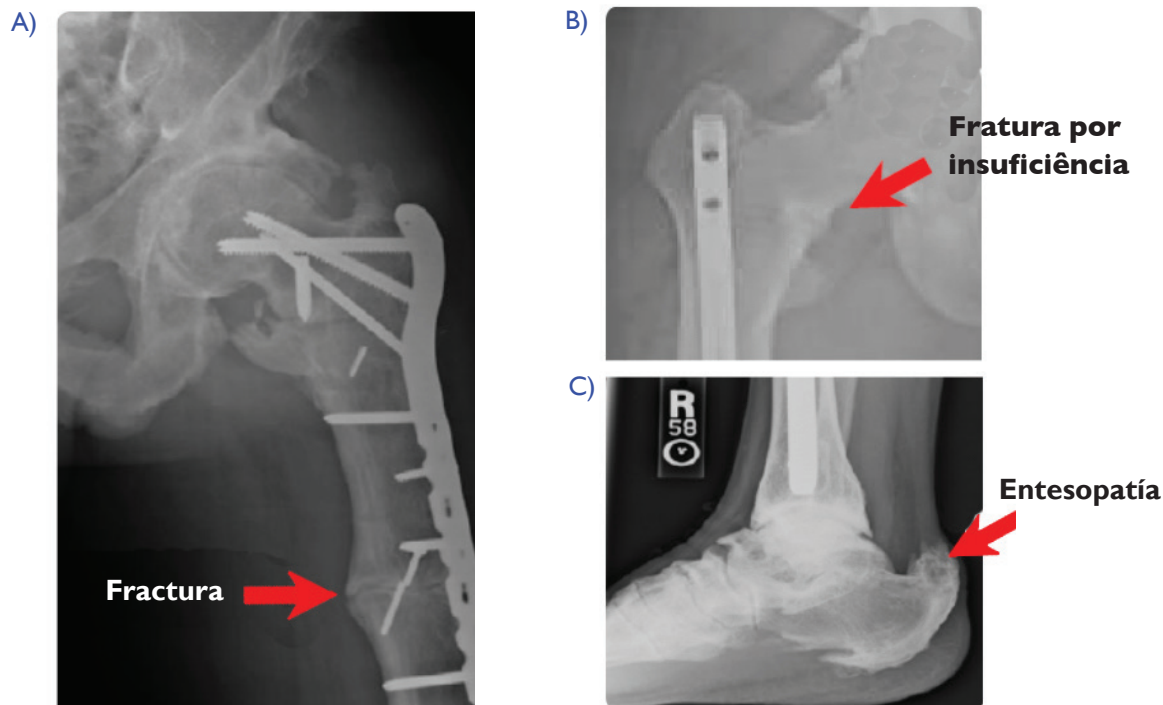


Imagem 2. Evidencia-se alteração na dentina, coloração escura dos dentes, doença periodontal, queda de peças e abscessos dentários em um paciente com XLH



te grupo de pacientes documentou-se a perda da audição mediante audiometria em oito pessoas (4 homens e 4 mulheres), sendo predominantemente sensorial, ainda que três pacientes tivessem também componente condutivo.

Em relação a **complicações renais**, documentou-se nefrocalcinose em 42% dos pacientes, nos quais realizou-se ecografia renal. A nefrocalcinose seria consequência do tratamento com calcitriol e fósforo. Além disso, três pacientes, dois jovens de 16 e 23 anos, e um homem de 69 anos, tiveram que ser operados por hiperparatireoidismo primário (hipercalcemia persistente).

RECOMENDAÇÕES PARA O CUIDADO CLÍNICO DOS PACIENTES ADULTOS COM XLH^{4,5}

- **Avaliação bioquímica** periódica (cálcio, fósforo, vitamina D, paratormona e calciúria 24 horas): para regular a dose e vigiar as complicações do tratamento.
- **Avaliação traumatológica:** é crucial trabalhar em equipe pela alta prevalência de complicações clínicas e cirúrgicas.
- **Avaliação otorrinolaringológica:** para monitorar e constatar a perda auditiva.
- **Avaliação odontológica:** prevenir e tratar desde o início da doença a perda de peças, a formação de abscessos e a doença periodontal.
- **Avaliação de qualidade de vida e da mobilidade.**
- **Monitoração das potenciais complicações re-nais do tratamento,** com ecografias periódicas.

Em relação à massa mineral óssea medida por DXA, observou-se que os valores na coluna lombar foram superestimados, por conta da presença de calcificações extra-esqueléticas e entesopatias. Na DMO de quadril não há diferenças e o rádio distal costuma apresentar menos volume. No entanto, os resultados de DMO devem ser tomados com cautela dada as interferências da forma anatômica e do menor tamanho dos ossos na medição.^{4,5}

Atualmente existem novas maneiras de medir o osso, como a tomografia computada periférica de alta resolução (XtremeCT).⁶ Shanbhogue et al. demonstraram, usando esta técnica, que a microarquitetura se encontrava alterada, com menor densidade e menor número de trabéculas.⁷ No entanto, a resistência óssea - medida pelo software de elementos finitos F.E.A - estava conservada. Os autores hipotetizam que a alteração microestrutural parece ser compensada pela maior espessura e tamanho do esqueleto.

TRATAMENTO DOS PACIENTES ADULTOS COM XLH

Cabe esclarecer que diante do paciente pediátrico o tratamento a escolha é o convencional, o de calcitriol (forma ativa da vitamina D) e sais de fósforo, sem nenhuma dúvida e sem exceções. No entanto, existem controvérsias em relação as indicações do tratamento nos adultos. O calcitriol provoca um aumento da calcemia de maneira significativa,

sendo esse o seu principal efeito adverso. Suprime os aumentos de PTH, que é muito útil nesta debilidade. Em relação ao fósforo, geralmente utilizam-se comprimidos de 200 mg de fósforo elementar. Este elemento químico pode gerar intolerância e diarreia como eventos adversos, e por isso recomenda-se a administração paulatina até chegar a 750 ou 1000 mg por dia. Outra característica é que o fósforo é absorvido em três horas e é eliminado pela urina rapidamente, e por isso são necessárias três ou quatro ingestões diárias. A dose deve ser ajustada a cada paciente de modo individual, segundo idade, índice de massa corporal, função renal e complicações.

Durante o primeiro ano, repete-se a avaliação bioquímica a cada 3 ou 4 meses. A medida que se “cura” a osteomalácia, os requerimentos podem diminuir, e a FAL aumentar transitoriamente. Assim que se cumpra um ano de controle, pode ser feita a cada 6 a 9 meses.⁸

Recomenda-se o tratamento em paciente adulto que tenha dor esquelética, evidência de osteomalácia (FAL elevada), fraturas recentes (para melhorar a consolidação) e nos pacientes que irão ser operados, para melhorar os resultados da cirurgia.⁸

Em um estudo recente, odontologistas reportaram que o fósforo e a vitamina D podem prevenir a periodontite ligada a essa doença.⁹ Os autores descrevem a maior amostra de pacientes com avaliação odontológica observando grande porcentagem de periodontite e doença periodontal severa. Destacam que os pacientes tratados desde a infância até a maturidade apresentavam menor porcentagem de doenças, inclusive ausência das mesmas. Concluem que o tratamento com fósforo e calcitriol é fundamental para prevenir e melhorar a saúde odontológica.

Não há ainda evidência clara sobre a ação do tratamento nas complicações osteoarticulares a longo prazo para a artrite e a entesopatia. O consenso atual é que não há piora dessas condições.

QUAIS SÃO AS COMPLICAÇÕES MAIS FREQUENTES DO TRATAMENTO?

- Hipercalcemia
- Hipercalciúria
- Hiperparatireoidismo
- Nefrocalcinose
- Nefrolitíase

O tratamento não é simples, e por essa razão muitos pacientes o abandonam ao alcançar a altura máxima esperada. Requer muita paciência e aderência do paciente e um alto compromisso da parte do médico, para conseguir, assim, um equilíbrio entre os resultados desejados e evitar o risco de complicações.

CONCLUSÕES

- Nos pacientes com XLH os problemas traumatológicos são muito frequentes e costumam requerer cirurgias.
- O paciente adulto tem maior risco de requerer artroplastia total de joelho ou quadril e de apresentar calcificações dos ligamentos.
- O cuidado odontológico deve ser realizado precocemente e continuar por toda a vida para reduzir o risco de abscessos e perdas de dentes.
- O tratamento convencional é a forma ativa da vitamina D (calcitriol) e os sais de fósforo. Deve-se indicar para melhorar a dor esquelética, a consolidação de fraturas, a resposta as cirurgias, a saúde bucal e diante da presença de osteomieloma. Deve ser monitorado frequentemente para prevenir as complicações.
- Os tratamentos disponíveis atualmente não parecem solucionar completamente as complicações a longo prazo da doença, e a isso se associa uma importante morbidade na idade adulta.

CASO CLÍNICO

Mulher de 28 anos procurou atendimento para seguimento de raquitismo hipofosfatêmico. Chega em cadeira de rodas e apresenta queixa de dor intensa que lhe impede de caminhar.

Antecedentes de doença atual

Diagnóstico aos 4 anos de raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X, apresentava deformidade nas tíbias e transtornos na marcha. Fez tratamento até a adolescência até de alcançar a altura definitiva, quando abandona seguimento e tratamento.

Saúde bucal ruim, com repetidas cáries e perda de peças dentárias.

Apesar da deformação severa dos membros inferiores, nunca havia feito nenhuma intervenção cirúrgica.

Exames complementares

Nas radiografias evidencia-se: vértebra transicional lombossacra com hemisacralização esquerda, escoliose sinistro-convexa. Desvio das tíbias: tíbias “em sabre”. Coxa vara no quadril com esclerose subcondral. Severo genu valgo bilateral. Encurtamento de 7mm do membro inferior direito. Lesões corticais externas dialisarias no nível da tíbia, linhas compatíveis com microfraturas.

Nos exames laboratoriais observava-se cálcio normal (9,5 mg/dl), hipofosfatemia marcada (1,5mg/dl), fosfatase alcalina óssea elevada (40 mg/dl valor normal até 21), 25OH Vitamina D deficiente 8 ng/dl, com hiperparatireoidismo secundário (73,9pg/ml (até 65 pg/ml) e hipocalciúria (28 mg/24 hs).

Plano de tratamento

Decide-se iniciar tratamento com calcitriol (dois comprimidos por dia: 0, 50 mcg), vitamina D 3 4800 UI diárias, somado a um reforço mensal de 100 000 UI e fósforo de maneira paulatina até chegar a um grama por dia.

Após um mês de tratamento constata-se correção do fósforo e da vitamina D. A paciente pode reiniciar a caminhada por melhoria clínica significativa da dor e irá submeter-se à cirurgia para poder corrigir a anatomia dos seus membros inferiores.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chesher D, Oddy M, Darbar U, et al. Outcome of adult patients with X-linked hypophosphatemia caused by PHEX gene mutations. *J Inherit Metab Dis*. sep. 2018; 41(5):865-876. doi: 10.1007/s10545-018-0147-6.
2. Horn A, Wright J, Bockenhauer D, et al. The orthopaedic management of lower limb deformity in hypophosphataemic rickets. *J Child Orthop*. Ag. 2017; 1;11(4): 298-305. doi: 10.1302/1863-2548.11.170003.
3. Linglart A, Biosse-Duplan M, Briot K, et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocr Connect*. mar. 2014; 14;3(1):R13-30. doi: 10.1530/EC-13-0103.
4. Beck-Nielsen SS, Brusgaard K, Rasmussen LM, et al. Phenotype presentation of hypophosphatemic rickets in adults. *Calcif Tissue Int*. ag, 2010, 87(2): 108-19. doi: 10.1007/s00223-010-9373-0.
4. Beck-Nielsen SS, Brixen K, Gram J, et al. High bone mineral apparent density in children with X-linked hypophosphatemia. *Osteoporos Int*. ag. 2013; 24(8): 2215-21. doi: 10.1007/s00198-013-2286-9.
5. Zanchetta MB. Evaluación de la microarquitectura ósea mediante tomografía computada periférica de alta resolución (HR-pQCT). *Aplicaciones clínicas*. Actual osteol. 2018; 8(1): 29-38.
6. Shanbhogue VV, Hansen S, Frost M, Jørgensen NR, Hermann AP, et al. Bone Geometry, Volumetric Density, Microarchitecture, and Estimated Bone Strength Assessed by HR-pQCT in Adult Patients With Type 1 Diabetes Mellitus). *J Bone Miner Res*. 2015 dic, 30(12): 2188-99. doi: 10.1002/jbmr.2573.
7. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, et al. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res*. Jul. 2011; 26(7): 1381-8. doi: 10.1002/jbmr.340.
8. Biosse Duplan M, Coyac BR, Bardet C, Zadikian C, Rothenbuhler A, et al. Phosphate and Vitamin D Prevent Periodontitis in X-Linked Hypophosphatemia. *J Dental Res*. 96 (4): 388-395.

2. Novas alternativas de tratamento em adultos: Burosumab, anticorpo monoclonal contra o FGF-23

Dr. Javier San Martín^a

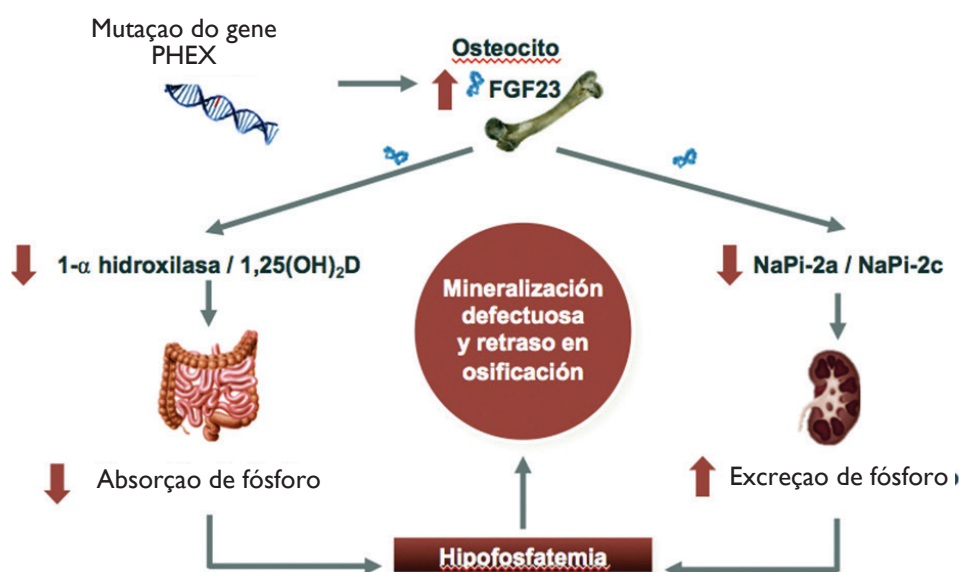
FISIOPATOLOGIA DO XLH E COMO SE DESENHA E SE DESENVOLVE O PROGRAMA CLÍNICO

O raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X (XLH), começa com a mutação do gene PHEX (*Phosphate-regulating Endopeptidase Homolog*), que leva o osteócito a produzir maiores quantidades de FGF-23.¹ O excesso de FGF-23 terá duras consequências importantes: a primeira é inibir a atividade da bomba de sódio e fósforo (NaPi) no túbulo pro-

ximal do rim, o que aumenta a excreção urinária de fósforo e diminui o fósforo sérico. A segunda é a diminuição da ação da 1- α hidroxilase e, por tanto, da concentração de 1,25(OH) $_2$ D, diminuindo de forma significativa a absorção intestinal de fósforo. A consequência final da combinação de ambos efeitos é a hipofosfatemia sofrida pelos pacientes com XLH, e que é a causa pela qual se encontram falhas na mineralização do osso. No caso das crianças este quadro manifesta-se como raquitismo e no caso dos adultos como osteomalácia (*Figura 1*).²

Figura 1. O excesso de FGF-23 em XLH conduz à diminuição da absorção intestinal e à perda renal de fósforo, e a hipofosfatemia crônica. Adaptado de Razzaque MS¹

O excesso de FGF-23 em XLH conduz a perda renal de fósforo e a hipofosfatemia crônica



a. SVP, Head of Global Clinical Development, Ultragenyx Pharmaceutical Inc, Novato, California, USA.

Diante de uma doença cujo problema central é o excesso de uma proteína, uma abordagem eficiente é desenvolver um anticorpo monoclonal que bloqueie o efeito dessa proteína. Desenvolveu-se um anticorpo monoclonal IgG1 humano que identifica, se une e bloqueia o excesso da atividade de FGF-23, e assim reverte o processo patológico, aumentando a reabsorção de fósforo e a produção de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. O resultado final é a melhoria da fosfatemia e, portanto, das doenças ósseas vinculadas a ela³ (Figura 2).

Em adultos, XLH é uma condição muito complexa que não está somente marcada pela osteomalácia e pela hipofosfatemia, mas também por complicações crônicas como a entesopatia, as fraturas e as pseudofraturas (denomina-se fratura quando a radiolucidez atravessa o córtex de um lado ao outro, e pseudofratura quando não chega a fazê-lo); assim como a aparição muito precoce de osteoartrite (Figura 3).

Figura 2. Burosumab se une e inibe o efeito de FGF-23, restabelecendo a homeostase do fósforo.
Adaptado de Razzaque MS¹

Burosumab se une e inibe o excesso de FGF-23 restabelecendo a homeostase do fósforo

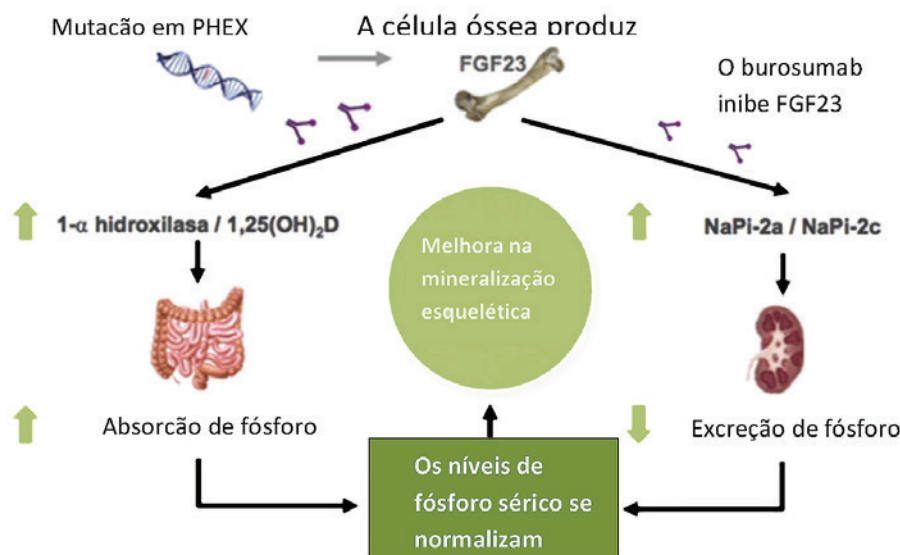
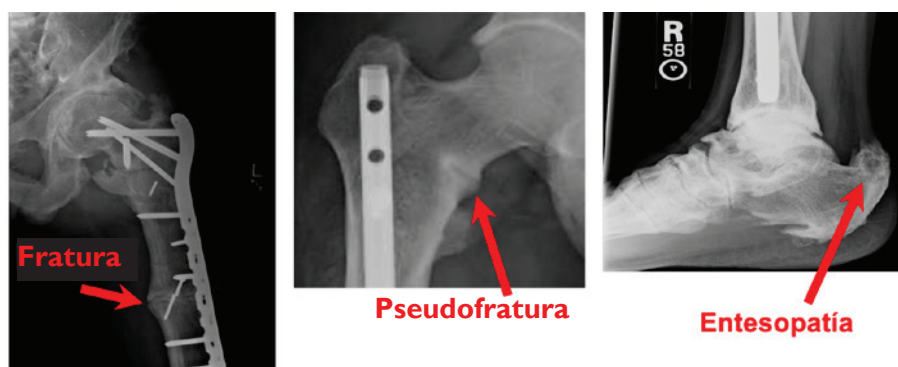


Figura 3. XLH em adultos, caracterizada por múltiplas complicações esqueléticas, em grande parte devida à osteomalácia. As lesões incluem fraturas, pseudofraturas e entesopatia

Hipofosfatemia ligada ao cromossomo X (XLH) em adultos



Nos estudos clínicos 100 % dos pacientes padecem de entesopatias, e em 20 a 25 lugares anômicos em média. 50 % dos pacientes sofria de osteoartrose e a média de idade era de 40 anos, de maneira que é uma condição que aparece de uma forma muito precoce. Metade dos pacientes ao início tinha fraturas e pseudofraturas.⁴

Na hipofosfatemia, o transtorno esquelético central nos adultos é a osteomalácia, que causa dor e fraturas, e atrasa a cura das mesmas. Ao mesmo tempo, estes pacientes adultos tem sintomas como rigidez e dificuldade na mobilidade. Algumas características, como a osteomalácia e as fraturas, são reversíveis, mas outras, como a osteoartrose e as entesopatias podem não ser, o que confere a essa doença uma maior complexidade.⁵

ESTUDO DE FASE 3 EM ADULTOS COM XLH

Este é um estudo de fase 3 em adultos, aleatorizado, controlado com placebo e duplo cego, no qual foram incluídos 134 pacientes entre 18 e 65 anos de idade com XLH e hipofosfatemia.⁶ Além disso todos os pacientes incluídos deviam ter uma dor mínima de 4 pontos na pergunta 3 (em que se perguntava

ao paciente qual havia sido sua pior dor nas últimas 24 horas) em um escore de dor denominado “*Brief Pain Inventory (BPI)*”.⁷

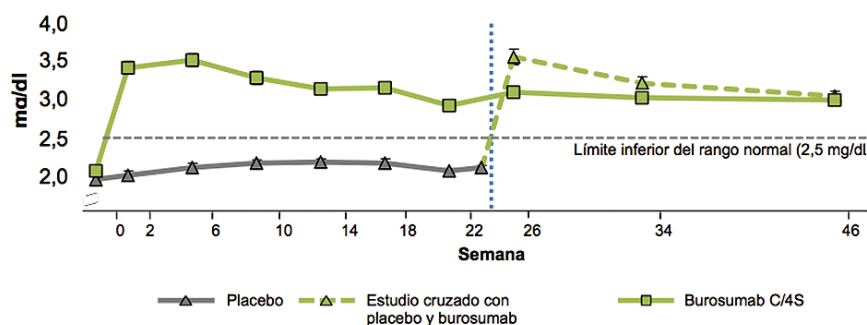
O grupo foi aleatorizado para receber o placebo ou burosumab (1mg/kg a cada 4 semanas) durante 6 meses. Ao final deste período, durante a continuação do estudo, os pacientes do grupo placebo cruzaram ao burosumab, e todos os pacientes continuaram tratamento com burosumab por mais 24 semanas.⁸

O objetivo primário foi avaliar fósforo sérico, o que foi feito calculando a média de fósforo no ponto médio do intervalo de doses ao longo dos 6 meses, e posteriormente ao observar a proporção de pacientes que obtiveram esse objetivo no grupo burosumab em comparação ao grupo placebo. Os objetivos secundários foram a avaliação de dor utilizando o *BPI*, a rigidez e a funcionalidade física medidas pelo escore *WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index)*, um escore utilizado em osteoartrose e que foi validado para ser utilizado em pacientes adultos com XLH.⁹ Outros objetivos importantes foram a avaliação de fraturas, a cura dessas e os marcadores de remodelação óssea (de formação P1NP e de reabsorção, CTx).

Figura 4. Mudanças no fósforo sérico nos pacientes adultos sob tratamento com placebo ou com burosumab. Depois de 24 semanas aqueles que se encontravam sob placebo passam a tomar burosumab.

LIN: limite inferior da normalidade

Aumento contínuo do fósforo sérico com burosumab no estudo em fase 3 em adultos Fósforo sérico. Concentrações máximas



Os pacientes alcançaram uma média de fósforo sérico > LIN no ponto médio do intervalo da dose, com a média feita através dos ciclos de dose

Período de tratamiento	Placebo → Burosumab	Burosumab
Semana 0 a 24	7,6 %	94,1 %
Semana 24 a 48	89,4 %	83,8 %

Dados expressados como média ± EE

As características basais dos adultos neste estudo informaram uma média de idade aproximada de 40 anos, sendo 65 % do sexo feminino e a maioria de raça branca. O índice de massa corporal era de 30, ou seja, elevado, provavelmente pela dificuldade de mobilidades destes pacientes, e a altura média foi de 152 cm. O fósforo sérico encontrava-se em valores baixos, e a maioria dos pacientes havia recebido fósforo e vitamina D, particularmente durante a infância.

Os resultados mostraram que o aumento de fósforo foi mantido até as 48 semanas de observação (Figura 4). Na parte esquerda pode-se observar (em cor verde) o aumento do fósforo sérico no grupo que recebeu burosumab, que a partir de um valor de 2 aumenta aproximadamente 3.5 mg/dl, e se mantém durante as 24 semanas de observação do período controlado com placebo.

O grupo sob placebo mostra mínimas mudanças, e quando na semana 24 são cruzados com burosumab, replica exatamente o aumento de fósforo sérico observado nas primeiras 24 semanas do grupo burosumab. Depois de 24 semanas, somente 7.6 % dos pacientes no grupo placebo tiveram aumento do fósforo sérico vs. 94 % dos pacientes que receberam

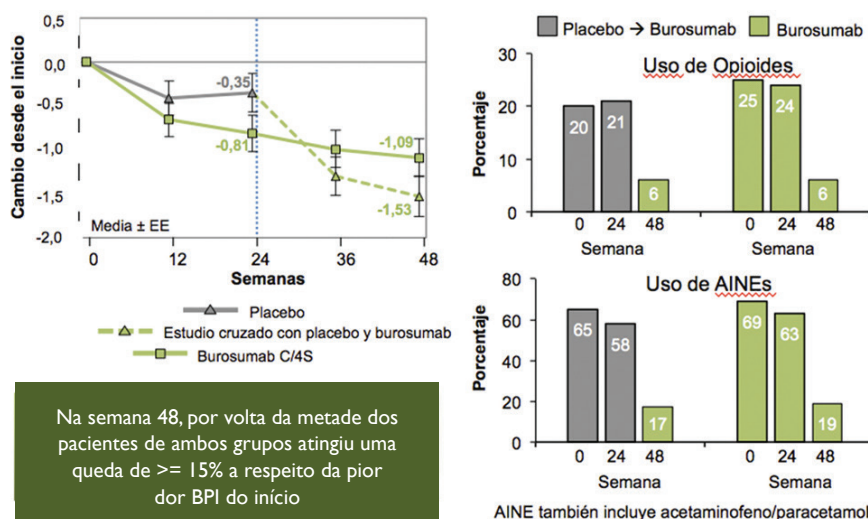
burosumab (uma diferença altamente significativa).

A respeito das condições clínicas, a evolução de dor foi medida através do *BPI* ao longo das 24 e 48 semanas. (Figura 5) Pode-se observar que nas primeiras 24 semanas há uma diminuição de 0,81 no grupo burosumab e de 0,35 no grupo placebo (que, ainda que não seja estatisticamente significativo, mostra uma tendência positiva). Quando esses pacientes passam ao burosumab, replica-se o efeito de melhoria da dor e a dor continua melhorando também nos pacientes que continuam com burosumab por longo período.

No início do estudo, aproximadamente entre 20 % e 25 % dos pacientes estavam recebendo opiáceos e aproximadamente 60% estavam recebendo anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs). Como sabemos, é uma patologia com muita dor e necessidade de abundantes medidas terapêuticas. Desde a semana 24 até a 48 diminuiu-se o uso de opiáceos quase em 65 % e na mesma magnitude o uso de AINEs. De maneira que, quando se combina o efeito de diminuição de dor e a redução no uso de terapia analgésica pode-se afirmar que a melhoria da dor sob o tratamento com burosumab é substancial (Figura 5).

Figura 5. Burosumab e melhoria da dor. A esquerda a dor avaliada pelo Brief Pain Inventory. À direita a redução do uso de medicação analgésica

Pior dor BPI. Porcentagem de sujeitos que recebeu medicação analgésica



A rigidez é um dos sintomas que mais causa impacto na vida dos pacientes com XLH. Está relacionada com as entesopatias e com a disfunção muscular devido a hipofosfatemia crônica. Na Figura 6 podemos observar que o grupo placebo não teve nenhuma mudança até as 24 semanas (linha de cor cinza), enquanto a linha verde representa os pacientes que receberam burosumab e que mostraram uma diminuição estatisticamente significativa e clinicamente relevante da rigidez na semana 24. Os pacientes que cruzaram de placebo a burosumab tiveram uma diminuição de 15 pontos na rigidez, e depois de 48 semanas os dois grupos mostraram melhoria importante, com 68 % de resposta.

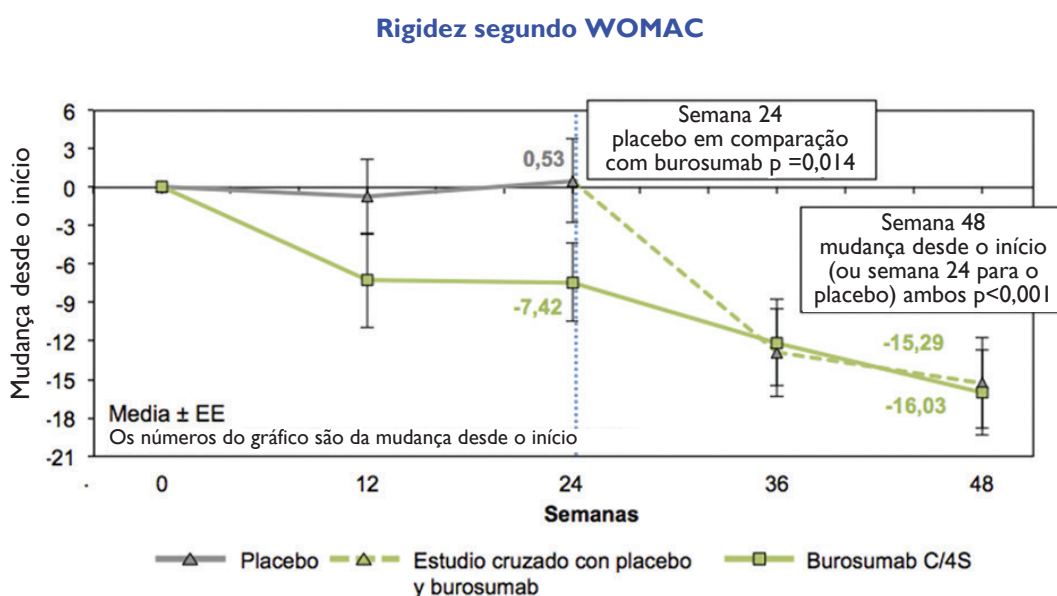
A respeito da funcionalidade física, a melhoria em ambos grupos foi similar, sem diferença estatisticamente significativa, mas pode-se observar que a tendência, tanto durante as primeiras 24 semanas como ao longo do estudo, foi significativa. Aproximadamente 50 % dos pacientes com burosumab tiveram uma resposta clínica relevante.

No início deste estudo foram realizadas radiografias esqueléticas de todos os pacientes e verificou-se que aproximadamente 50 % dos pacientes tinham

fraturas. 95% delas estavam localizadas nos membros inferiores (predominantemente fêmur e tíbia). No grupo placebo, 38 dos 62 pacientes tinham 91 fraturas no início, ou seja, os pacientes que tinham uma fratura tendiam a ter mais de uma. E em 32 pacientes dos 62 no grupo burosumab tinham 65 fraturas. Isto significa que houve um desequilíbrio no início do estudo na quantidade de fraturas entre os 2 grupos. Na semana 24, no grupo que recebeu burosumab (linha verde), 42 % das fraturas e pseudofraturas iniciais estavam completamente curadas versus somente 7 % no grupo placebo. Esta diferença significa uma probabilidade 17 vezes maior de cura nas fraturas do grupo burosumab. (Figura 7) No decorrer do estudo, nas 24 semanas seguintes a cura das fraturas continuou e, no final do estudo de 48 semanas, 63 % das fraturas e pseudofraturas no grupo burosumab estavam completamente curadas, e 16 % com cura parcial, de maneira que houve uma melhoria de 85 %.

No grupo que estava com o placebo, com pouca resposta durante as primeiras 24 semanas, ao cruzar ao grupo burosumab e seguir 24 semanas de tratamento, foi mostrado que 35 % de fraturas foram

Figura 6. Burosumab e melhoria da rigidez



Sujeitos que obtiveram uma diferença minimamente importante (DMI) especificada

Semana 48	Placebo → Burosumab	Burosumab
Rigidez (queda de DMI ≥ 10)	68,2 %	68,2 %

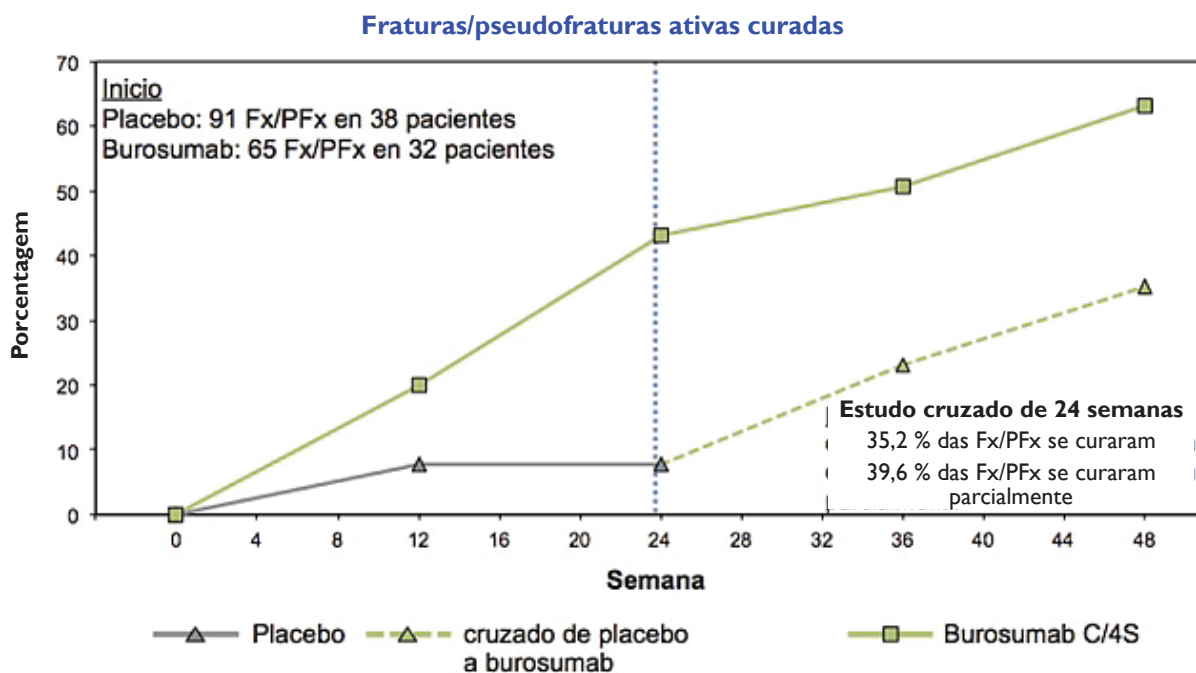
completamente curadas e 39 % estavam parcialmente curadas (a caminho da cura total), de maneira que a efetividade a respeito da cura de fraturas e pseudofraturas foi significativa.

Na continuação, mostramos 2 exemplos de cura de pseudofraturas em pacientes que receberam bu-

rosomab (*Figuras 8 e 9*).

A respeito do perfil de segurança, descreveremos os dados do estudo de 24 semanas, controlado com placebo, que é a melhor forma de determinar, definir e descrever a segurança de um novo fármaco. No total 92 % dos pacientes no grupo placebo e 94 %

Figura 7. Efeito do Burosumab sobre a cura de fraturas e pseudofraturas



Cura de pseudo/fratura em uma mulher de 24 anos tratada com burosumab

Figura 8. Mulher de 38 anos de idade tratada com burosumab tem inicialmente uma pseudofratura ativa que se distingue na ampliação da radiografia. Após 24 semanas pode-se observar como está consolidada, com uma clara calcificação no lugar da pseudofratura

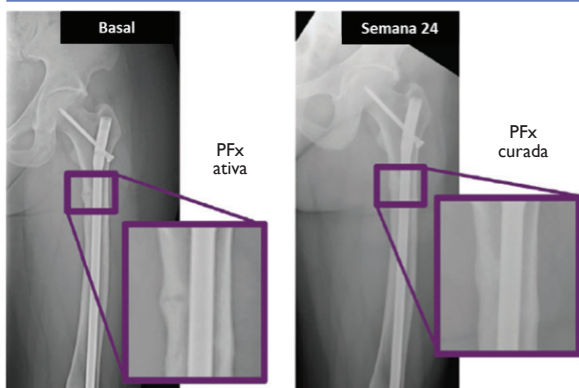
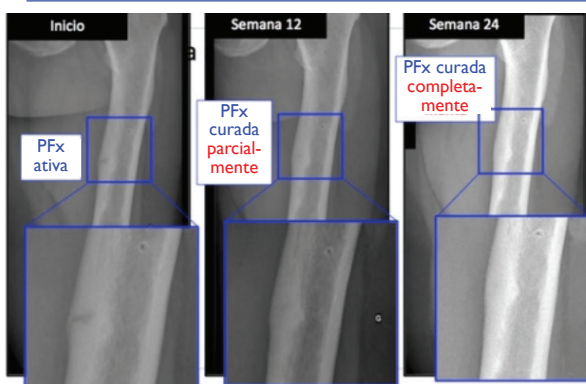


Figura 9. Mulher de 24 anos de idade, em tratamento com burosumab. Inicialmente tem uma pseudofratura ativa no eixo femoral, após 12 semanas cura-se parcialmente e após 24 está completamente curada



no grupo burosumab tiveram algum efeito adverso durante o estudo, mas nenhum descontinuou o tratamento por isso. Os efeitos mais importantes vinculados ao fármaco foram as reações no local da injeção, que neste caso foram muito similares entre placebo e burosumab (12 % em cada grupo), dado que sugere que estas reações não tem a ver com um processo alérgico, mas sim com uma reação mecânica da aplicação de uma substância relativamente viscosa no tecido celular subcutâneo.

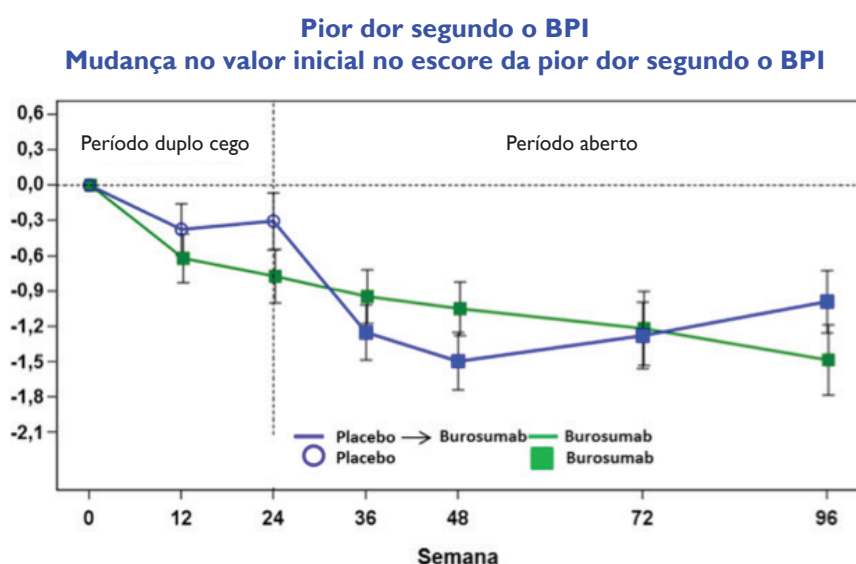
A incidência nos adultos foi muito menor do que as observadas nos estudos pediátricos. A respeito da imunogenicidade, descreveram-se 4 casos tanto em placebo quanto em burosumab. Os níveis de fósforo acima do limite normal foram vistos em 4 pacientes no grupo burosumab, e em todos eles esses níveis reduziram-se a valores normais assim que a dose foi reduzida para metade. Não houve mudanças nos níveis de PTH nem em outras determinações do metabolismo cálcico em nenhuma das populações estudadas, assim como tampouco houve casos de mineralização ectópica. A síndrome de pernas inquietas foi observada com mais frequência naqueles que recebiam burosumab do que naqueles com placebo (8 versus 5 casos). Este efeito adverso

já havia sido descrito em outros estudos em adultos. Por último, observaram-se 15 efeitos adversos sérios, nenhum deles vinculados ao tratamento.

O burosumab normaliza o metabolismo do fósforo, mas também o faz mantendo a homeostase das paratireoides e da PTH. O aumento da PTH é uma condição associada a XLH e é potencializada pelo tratamento convencional, o que complica o manejo clínico destes pacientes a longo prazo. Neste estudo pode-se observar que inicialmente, 60 % dos pacientes tinha uma PTH acima do valor normal e, após 24 semanas, uma diminuição significativa naqueles que receberam burosumab. Não houve mudanças significativas no grupo que recebeu placebo. Poder corrigir o mecanismo da doença e da homeostase do fósforo sem causar impacto no eixo da PTH e do cálcio é um dado muito importante para o manejo clínico destes pacientes no futuro.

Após as 48 semanas, os pacientes continuaram o tratamento. Após 96 semanas sob tratamento com burosumab pode-se observar uma melhora contínua e estável na pontuação da pior dor segundo o BPI (*Figura 10*); melhoria na funcionalidade física e da rigidez avaliados por WOMAC (*Figuras 11 e 12*).

Figura 10. Burosumab demonstrou uma redução significativa no escore de dor de forma contínua no decorrer das 96 semanas



ESTUDO DE FASE 3 EM ADULTOS COM XLH, COM COLETA DE BIÓPSIAS ÓSSEAS E AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA E HISTOMORFOMÉTRICA

Este é um estudo aberto no qual participaram 14 pacientes adultos com XLH, todos com hipofosfatemia e dor no início do estudo, e sem tratamento dois anos antes de entrar no estudo.¹⁰ Inicialmente realizou-se a marcação com tetraciclina durante 28 dias, seguida da biópsia óssea

basal. Iniciou-se o tratamento com burosumab 1 mg/kg a cada 4 semanas, que continuou por 48 semanas. Neste ponto marcou-se novamente com tetraciclina e foi obtida uma segunda biópsia, e comparou-se ambas. O objetivo primário do estudo foi quantificar a quantidade do volume de osteóide em relação ao volume total ósseo (OV/BV). Outros índices histomorfométricos adicionais que foram observados foram a espessura do osteóide, a superfície do osteóide em relação a superfície óssea e o lapso de tempo de mineralização.

Nos resultados das primeiras biópsias (dos 11

Figura 11. Burosumab demonstrou uma melhoria significativa e contínua no escore de funcionalidade física até a semana 96

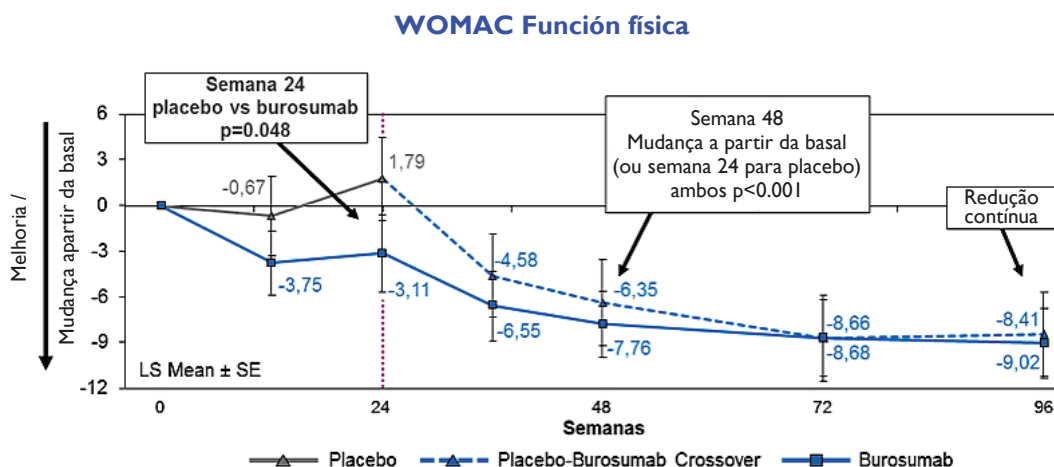
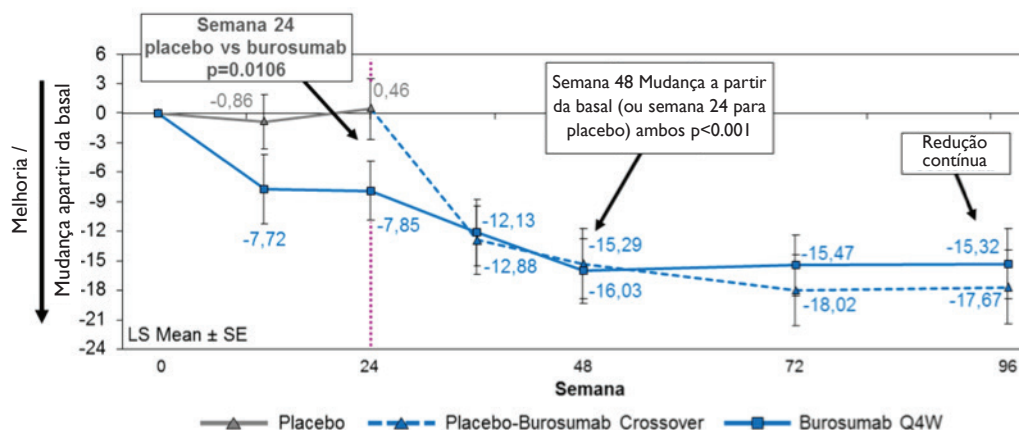


Figura 12. Burosumab demonstrou uma redução significativa e contínua no escore de de rigidez até a semana 96

Melhora contínua e estável na pontuação de rigidez do WOMAC (mudança na média de MC+/- EE a respeito do valor inicial)



pacientes que tiveram biópsias no início e no final do estudo) pode-se observar que o volume osteóide no início foi de 25 % (valor normal < 5 %), e no final das 48 semanas observou-se 57 % de diminuição (Figura 13).

A espessura do osteóide também diminuiu de maneira significativa. O lapso de tempo da mineralização em dias (quantifica desde o início da síntese

de material osteóide até a calcificação ou mineralização do mesmo) normalmente é um processo que dura de 14 a 28 dias. Neste estudo pode-se observar que, inicialmente nos pacientes com osteomalácia severa, este período de tempo foi de mais de 500 dias, e logo após o tratamento encurtou-se para 114 dias aproximadamente, o que representa uma diminuição de 74 %. Isso demonstra que o burosumab

Figura 13. Resultados histomorfométricos sobre qualidade óssea em 7 dos 11 pacientes que fizeram ambas biópsias

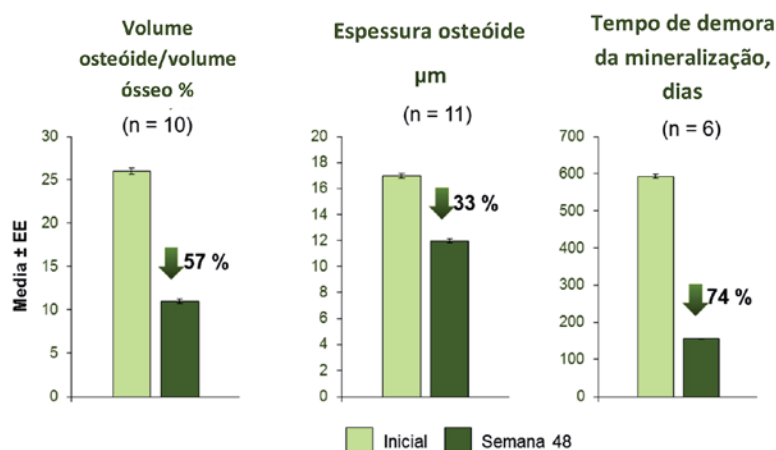
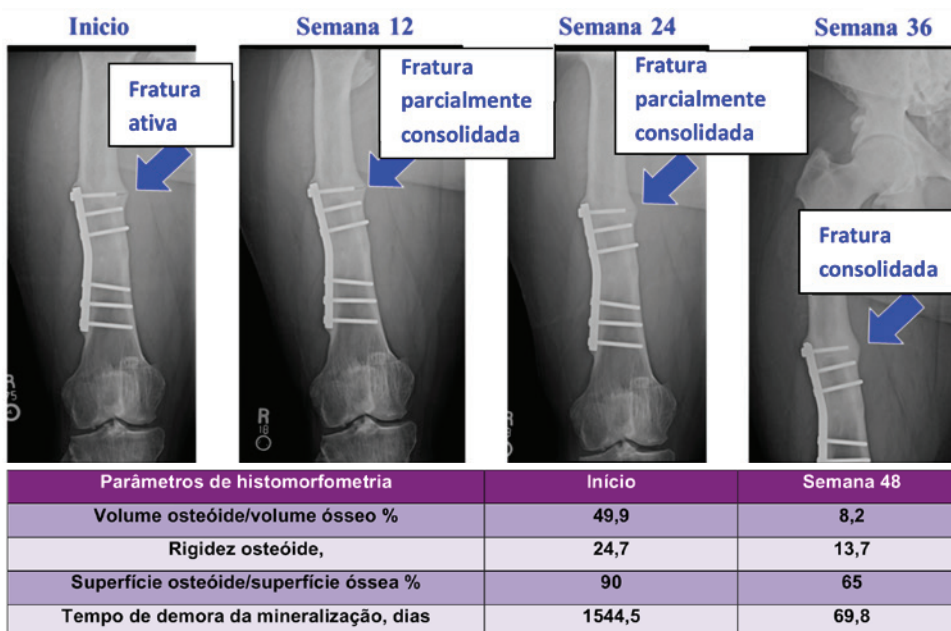


Figura 14. Melhoria da osteomalácia e consolidação de uma fratura em um homem de 39 anos tratado com burosumab.



melhora o fósforo sérico e corrige a doença de base óssea que é a osteomalácia.

Na *Figura 14* podemos ver um dos casos com doença mais severa no início do estudo. Na biópsia inicial observava-se 49,9 % de volume osteóide que diminuiu para 8 % ao final das 48 semanas. Todos seus parâmetros melhoraram de forma muito significativa e paralelamente observou-se como a fratura consolidou-se ao longo das primeiras 36 semanas. Na primeira chapa, a radiografia mostra claramente a fratura no eixo médio do fêmur, e em seguida o princípio da cura da fratura e, ao final da semana 36, a fissura está completamente fechada e a fratura consolidada.

Na *Figura 15* podemos ver um resumo dos riscos-benefícios do uso de burosumab em adultos.

Burosumab, um anticorpo IgG1 contra o FGF-23, bloqueia a sua atividade, restabelece a homeostase do fósforo sérico, aumenta a reabsorção tubular do fósforo e a produção de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Através deste mecanismo melhora-se o tecido ósseo, soluciona-se a osteomalácia e as fraturas são consolidadas. Também se observa clinicamente que melhora na dor de forma substancial, diminuindo o uso de analgésicos e particularmente de opiáceos, e melhora na rigidez e na mobilidade que são benefícios

importantes para pacientes com XLH, em particular adultos. O perfil de segurança é positivo, foram vistos aumentos em fósforo sérico acima do valor normal em 4 casos, que diminuíram simplesmente baixando para metade a dose e não houve mudanças significativas em PTH, ou certa diminuição, nem houve reações infamatórias ou anafiláticas e tampouco houve evidência de mineralizações ectópicas (outro efeito adverso a ser monitorado).

Burosumab representa um tratamento promissor para pacientes adultos com XLH.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Razzaque M. The FGF23-Klotho axis: endocrine regulation of phosphate homeostasis. *Nat Rev Endocrinol.*, nov., 2009; 5(11): 611-9. doi: 10.1038/nrendo.2009.196.
2. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, et al. A Clinician's Guide to X-linked Hypophosphatemia. *J Bone Miner Res.* 2011; 26: 1381-8. doi: 10.1002/jbmr.340.
3. Martin A, David V, Darryl Quarles L. Regulation and Function of the FGF23/KLOTHO Endocrine Pathways. *Physiol Rev.*, ene., 2012; 92(1): 131-55. doi: 10.1152/physrev.00002.2011.
4. Linglart A, Blosse-Duplan M, Briot K, et al. The-

Figura 15. Os dados de eficácia e segurança de burosumab demonstram os benefícios e estabelecem o perfil de segurança em pacientes adultos com XLH.

Eficácia em adultos
Êxito na homeostase dos fosfatos
Melhoria significativa e contínua no fósforo sérico TmP/TFG, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$
Melhora da consolidação de fraturas e pseudofraturas e resolução da osteomalácia
Melhora dos sintomas medidos segundo os resultados informados pelo paciente (RIP)
- Redução significativa da rigidez em comparação com o placebo - Melhora direcional da dor e da função física
Segurança em adultos
- Baixo risco de hiperfosfatemia ou mineralização ectópica - Nenhum efeito no cálcio sérico ou urinário ou no hormônio paratireoide - As reações de hipersensibilidade foram pouco frequentes e se distribuem equitativamente entre burosumab e placebo - Reações no local da injeção foram equilibradas entre burosumab e o placebo - Pequeno aumento de eventos de síndrome de pernas inquietas (SPI; geralmente leves a moderadas e com frequência em pacientes com antecedentes médicos ou familiares de SPI) - Sem formação de anticorpos contra o fármaco (ADA)
Riscos/Benefícios em geral
- Burosumab atende uma necessidade médica importante insatisfeita em pacientes adultos com XLH - A totalidade dos dados respaldam uma relação de riscos-benefícios positiva com burosumab

- therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocr. Connect.* 2014; 3(1): R13–30. doi: 10.1530/EC-13-0103.
5. Kinoshita Y, Fukumoto S. X-Linked Hypophosphatemia and FGF23-Related Hypophosphatemic Diseases: Prospect for New Treatment. *Endocrine Reviews.*, June 2018; 39(3): 274-91. doi: 10.1210/er.2017-00220.
 6. Insogna K, Briot K et al. 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 Miner Res.*, Aug. 2018; 33(8): 1383-93.
 7. Daut RL, Cleeland CS, Flanery RC. Development of the Wisconsin Brief Pain Questionnaire to assess pain in cancer and other diseases. *Pain.* 1983; 17(2): 197-210.
 8. Portale A, Carpenter O, Brandi ML, et al. Continued Beneficial Effects of Burosumab in Adults with X-Linked Hypophosphatemia: Results from a 24-Week Treatment Continuation Period After a 24-Week Double-Blind Placebo-Controlled Period. *Calcif Tissue Int* 2019 Sept; 105 (3) 271-284. doi: 10.1007/s00223-019-00568-3.
 9. Bellamy N. WOMAC osteoarthritis index user guide. Version X. Brisbane, Australia; 2012.
 10. Insogna K, Rauch F, Kamenický P, et al. Burosumab Improved Histomorphometric Measures of Osteomalacia in Adults with X-Linked Hypophosphatemia: A Phase 3, Single-Arm, International Trial. *J Bone Miner Res.* 2019 Aug 1 [Epub ahead of print]. doi: 10.1002/jbmr.3843.

CAPÍTULO VI.

TRATAMENTO ORTOPÉDICO DO XLH

Complicações traumatológicas e
manejo ortopédico do XLHDr. Eduardo Stéfano^a

RESUMO

As alterações do aparato locomotor na infância no raquitismo estão determinadas pela dificuldade de calcificação óssea e suas implicações na forma e no crescimento principalmente dos ossos longos nas zonas de carga. Consideram-se distintos tratamentos para corrigir as ditas deformidades fazendo ressaltar as vantagens da modulação fisária em seu aspecto preventivo e corretivo.

A não intervenção é proposta em casos de boa resposta terapêutica, mas observa-se a aparição de deformidades secundárias ósseas a distância em casos de genu varo e genu valgo e, se necessário, essas são corrigidas precocemente.

MATERIAL E MÉTODO

Os pacientes com raquitismo na infância mostram alterações características em seus membros superiores e inferiores.¹ Aumento do volume metafisário muito evidente de forma precoce nos punhos junto à radiolucidez na zona fisária.²

Genu varo: nos membros inferiores durante os primeiros 2 anos a forma arqueada em varo de fêmures e tíbias costuma ser fisiológica, mas em casos de transtornos do metabolismo fosfocálcico se nota muito aumentada e persiste para além dos 3 anos de idade.

Genu valgo: em crianças de idade maior ou por correções parciais, a forma dos membros inferiores exagera o valgo.

Más formações tardias: baixa estatura, escoliose, cifose e lordose.³ Os pacientes com raquitismo na infância mostram alterações características em seus membros superiores e inferiores.

(Imagem 1, 2)

- **Tratamento ortopédico:** o uso de talas ou suportes externos demonstraram não ter utilidade nessa afecção.
- Em caso de boa resposta ao tratamento médico endocrinológico observou-se a correção rápida da deformidade metafisária e lenta das alterações axiais como encurvamento femoral e tibial.
- Devem ser observadas as deformidades secundárias menos evidentes, como a distância do varo ou valgo mencionados que poderiam determinar um problema de difícil correção ainda ao final do crescimento (valgo de pé e tornozelo; fêmur antecurvato).

Ao ser constatada, a deformidade inicial de tentar ser corrigida precocemente (genu varo ou valgo).

(Imagem 3, 4, 5, 6)

- Modulação fisária: consiste em dirigir o crescimento dos ossos longos de modo a evitar maior angulação e corrigir deformidades já instaladas. Existe como método cirúrgico há décadas, mas somente nos últimos 10 anos voltou a ser de alta confiabilidade graças ao desenvolvimento de um dispositivo denominado Placa em 8 ou Método Stevens (por conta de seu criador, Dr. Peter

a. Médico especialista em Traumatologia. Chefe do Serviço de Ortopedia Infantil, Hospital de Niños R. Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina.

Stevens, dos EUA), e se permite o uso precoce seguro desta técnica.⁴

- Osteotomias corretivas: trata-se de uma cirurgia de médio porte de alta complexidade em casos de raquitismo, pois costumam ser de planeja-

mento complexo e consolidação lenta.⁵ (*Imagem 7*)

RESULTADOS

A deformidade óssea mais frequente associada ao raquitismo em um serviço de ortopedia infantil de Buenos Aires, foi o genu varo 76 % (20\26), e deste grupo 14 pacientes apresentavam baixa estatura (53 %).

O tratamento de escolha até a implementação da modulação fisária com método Stevens ou placa em 8 foi a osteotomia de correção com osteossínteses diversas. Em 7 pacientes optou-se por esperar até a maturidade puberal resultando na alteração de eixo residual por deformidade secundária (fêmur em antecurvato; valgo de tornozelos). Em pacientes se procedeu realizando osteotomia corretiva precoce associada, além disso, em 3 deles, à modulação fisária. Em três pacientes se recorreu a correção com tutores externos para conseguir solucionar sua baixa estatura. Finalmente no grupo mais recente procedeu-se realizando modulação fisária precoce e assim se conseguiu nos seis paciente avaliados uma correção de eixo aceitável com um índice de complicações menor.^{6,7}

O genu valgo foi tratado em 4 pacientes com osteotomia precoce² e modulação fisária² com resultados muito bons. (*Imagem 8, 9, 10, 11*).

Imagem 1. Genu varo: deformidade secundária nos tornozelos

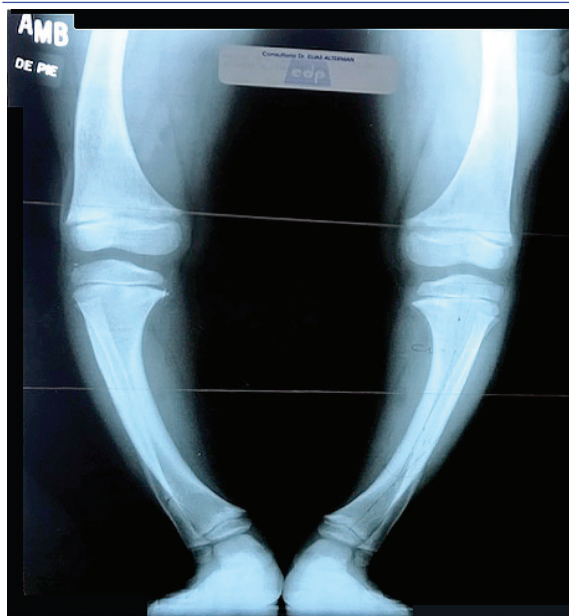


Imagem 2. Deformidade óssea no raquitismo. Aumento do volume metafisário. Genu varo e genu valgo

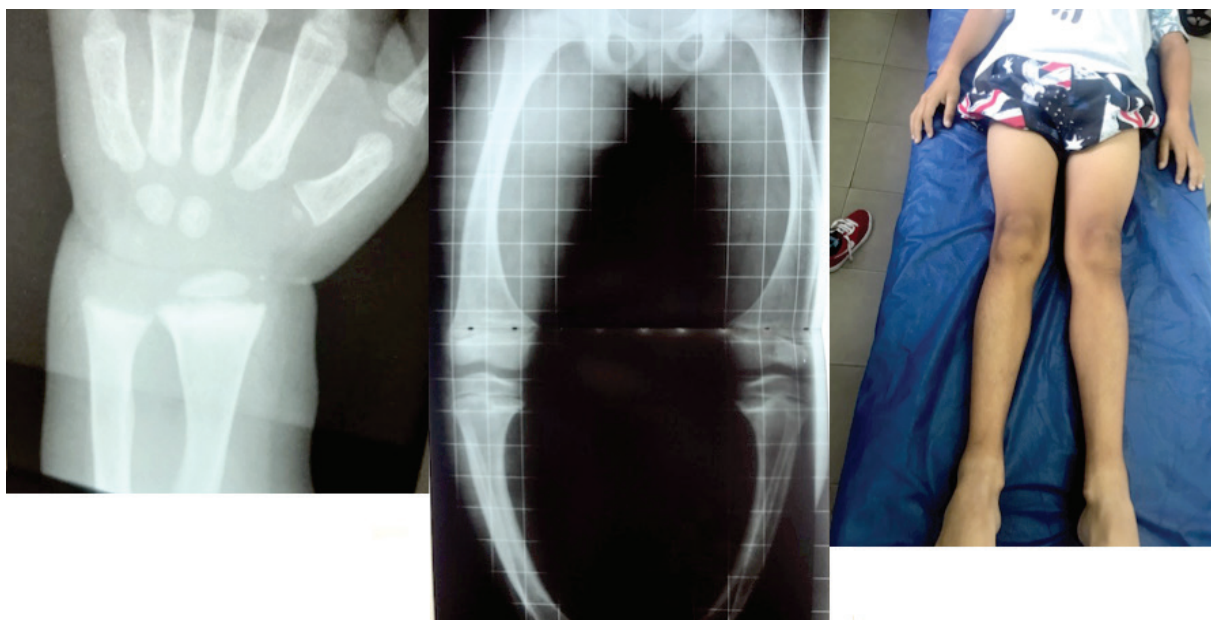


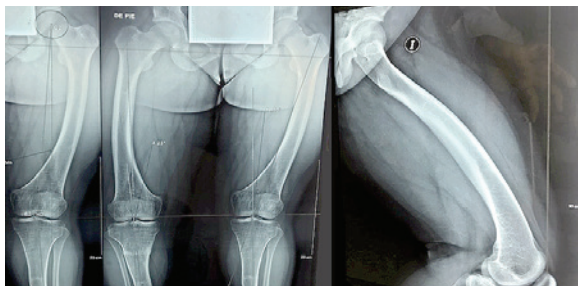
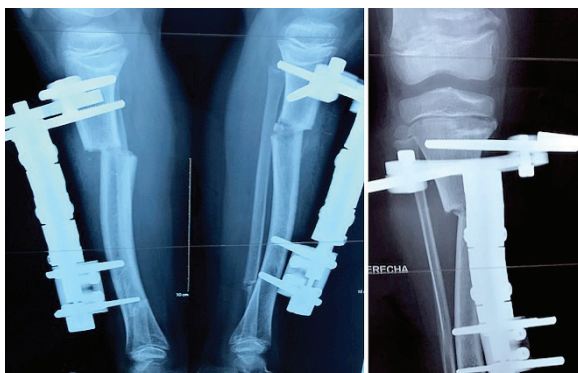
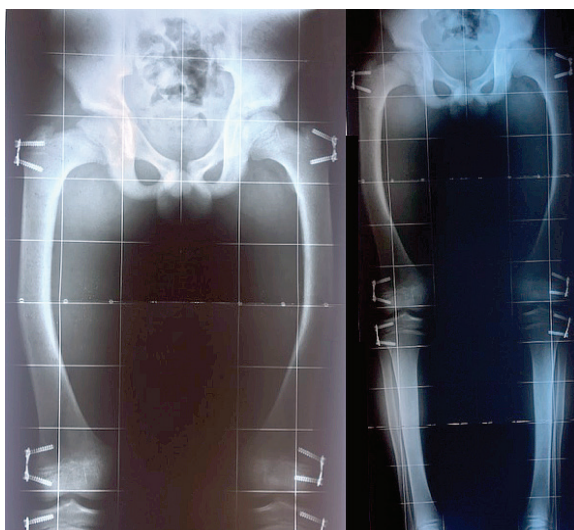
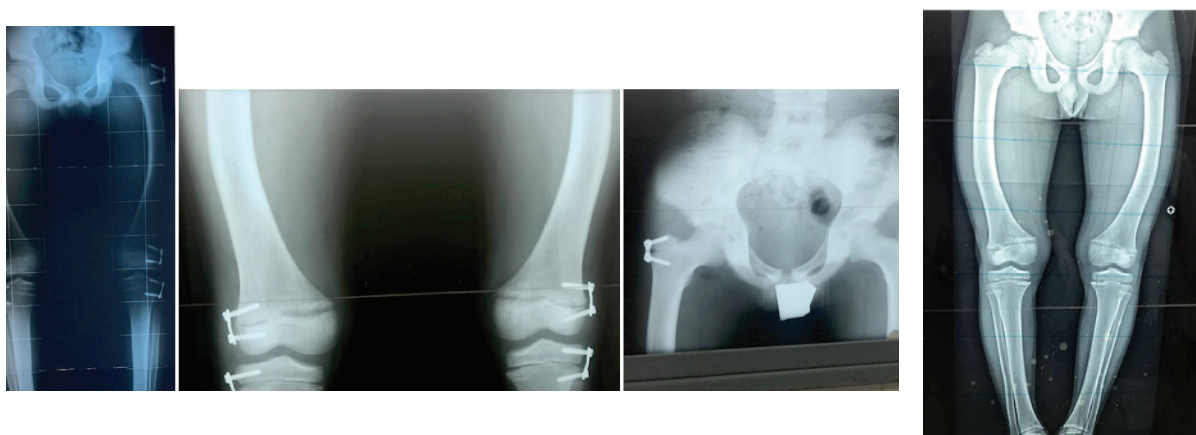
Imagem 3. *Antecurvatum femoral***Imagem 4.** Correção por osteotomias**Imagem 5.** Osteotomias ao final do crescimento**Imagem 6.** Correção por osteotomias**Imagem 7.** Correção por osteotomias

Imagem 8. Raquitismo tratado em décadas anteriores. Artrose e baixa estatura**Imagem 9 y 10.** Raquitismo atual

ALTERAÇÕES ESPINHAIS NO RAQUITISMO

- Lordose lombar aumentada.
- Cifose.
- Escoliose.
- Frequentemente corrigem-se parcialmente somente com o tratamento médico.

BAIXA ESTATURA NO RAQUITISMO

- Alongamento ósseo e correção do eixo com fixadores externos.
- Atual: correção do eixo e alongamento intramedular magnética.

CONCLUSÕES

- As deformidades ósseas no raquitismo durante as últimas décadas do século passado foram tratadas cirurgicamente perto do final do crescimento mediante osteotomias para evitar reabordagens cirúrgicas por recidivas.
- Esse método terapêutico determinava frequentes alterações secundárias não corrigidas e deformidade residual.
- O esquema terapêutico cirúrgico atual utiliza **modulação fisária transitória** como ferramenta de correção precoce ou osteotomias iniciais se o eixo desalinhado era muito marcado, evitando deformidades a distância da deformidade inicial.

Imagem 11. Lordose lombar. Escoliose



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Heath Ch, Staheli Lt. Normal limits of knee angle, J. Pediatric Orthopedics. 1993; 13, 259-26.
2. Bishop N, Sprigg A, Dalton, Unexplained fractures in Infancy Arch. dis. Child. 2007; 92: 251-56.
3. Chapman T, Sugar N, Done S, et al. Fractures in infants with rickets Pediatric Radiology. 2010; 40(7): 1184-89. doi: 10.1007/s00247-009-1470-8.
4. Burghardt R, Temporary Hemiepiphysiodesis with eight plate, J. Orthopedic SCI. 2010; 15(5): 699-704. doi: 10.1007/s00776-010-1514-9.
5. Funk SS, Schoeneker Hemiepiphysiodesis J. Pediatric Orthopedic. 2016; 361.
6. Stevens PM. Guided Growth for angular correction, J. Pediatric Orthopedic. 2007; 27: 253-9.
7. Novais E, Stevens PM. Hypophosphatemic Rickets: The Role Of Hemiepiphysiodesis, J. Pediatric Orthopedic. 2006; 26(2): 238-44. doi: 10.1097/01.bpo.0000218531.66856.b7.

CAPÍTULO VII.**ENFOQUE E TRATAMENTO
ODONTOLÓGICO DO XLH****Complicações odontológicas do XLH**

Dra. Virginia Preliasco^a

INTRODUÇÃO

A hipofosfatemia ligada ao cromossomo X (XLH) é uma doença genética com distúrbio metabólico do cálcio e do fósforo, que são elementos básicos para a formação e para a calcificação dentárias. Apresenta-se na hipofosfatemia e hiperfosfatúria. Observa-se alterações específicas dos ossos e dos dentes.

Foi descrita por Albgrith em 1937. Epidemiologicamente, é o tipo mais comum de raquitismo e considera-se que pode afetar 1 em cada 20000 indivíduos.¹

Na clínica adverte-se que no momento de começar a caminhar, por volta dos 18 meses, as pernas da criança se arqueiam, já que os ossos não suportam carregar o peso da criança. Produz-se uma forma de caminhar chamada de “pato” ou cambaleante. Por outro lado, a sutura média frontal não está totalmente unida e produz um abaulamento na zona inferior da frente. Este quadro é acompanhado por baixa estatura e um aumento do volume da articulação costochondral chamado de “peito de pomba”.^{2,3}

Na cavidade bucal observa-se defeito que provoca alterações em algum dos tecidos dentários, sobretudo na dentina.

**PROCESSO DE FORMAÇÃO
NORMAL DOS DENTES**

Para entender o processo pelo qual os dentes dos pacientes com XLH se alteram, deve-se compreender como é um dente normal (*Figura 1*). O dente normal está coberto por esmalte, que é o tecido mais mineralizado do corpo humano, com 98 % de matéria inorgânica protegendo do meio bucal ao sistema dentinopulpar. Na raiz a dentina está rodeada pelo cimento. A dentina é o eixo estrutural do dente e constitui o tecido mineralizado que forma o maior volume da peça dentária. Dentro dessa encontra-se a câmara pulpar que contém a polpa dentária. Na estrutura da dentina podem-se distinguir: a matriz mineralizada e os túbulos dentinários (*Figura 2*) que atravessam toda a espessura da estrutura e alojam os processos odontoblásticos (*Figura 3*).

A dentina e a polpa formam o complexo dentinopulpar que constitui uma unidade estrutural e funcional: os corpos dos odontoblastos encontram-se na polpa e suas prolongações na dentina dentro dos túbulos dentinários. Também compartilham uma origem embrionária comum, a ectoderma.⁴

O odontoblasto secreta a matriz dentinária. As proteínas da matriz extracelular do osso e da dentina

a. Médica especialista en Odontología. Profesora consulta titular de la Cátedra de Odontología Integral Niños, FOUBA, Buenos Aires, Argentina.

são similares e estão formadas por colágeno tipo I, proteínas ácidas e proteoglicanos.⁵

O colágeno forma a estrutura que será a matriz para o depósito de cálcio e fosfato e para a formação de cristais de hidroxiapatita.⁴ Essa calcificação realiza-se através de núcleos de calcificação, os calcosferitos, que vão crescendo e, à medida que o fazem, vão fundindo-se entre si.² Na dentina normal já não há calcosferitos, mas uma estrutura uniforme na qual todos estão unidos formando túbulos dentinários pelos quais ocorrem os processos odontoblásticos e zonas intertubulares calcificadas (*Figuras 2 e 3*).

A vitamina D está presente em todas as etapas do desenvolvimento dentário.⁶

Figura 1. Tecidos que formam o dente.

Fonte: Ten Cate⁵

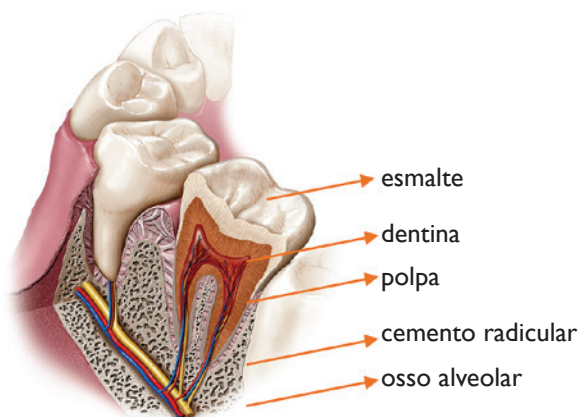
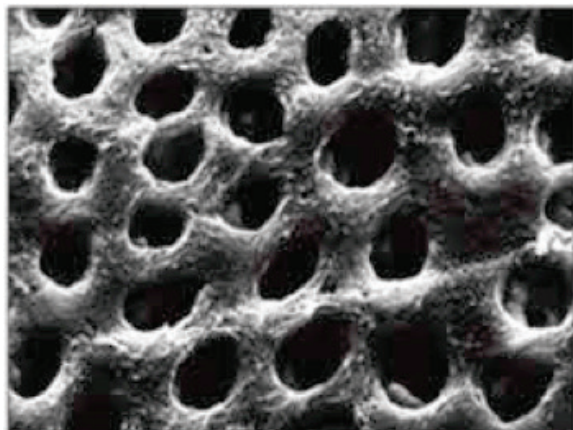


Figura 2. Túbulos dentinários normais⁵



ALTERAÇÃO DENTÁRIA NA XLH

Na XLH, observa-se clinicamente hipoplasia do esmalte dos dentes permanentes com uma coloração amarela-amarronzada. O exame ultra-estrutural mostra também anomalias na dentina. Estas anomalias expressam-se nos osteoblastos, osteócitos e odontoblastos, com alteração da osteogênese e da odontogênese.⁷

Ambas dentições apresentam alterações tanto histológicas como radiográficas (*Figura 5*). Verifica-se histologicamente fissuras na dentina que se estendem desde a união amelodentinária até a polpa. Na hipofosfatemia ligada ao cromossomo X, os calcosferitos (*Figura 4*) não se fundem entre si e fica

Figura 3. Dentina normal. Abaixo, a polpa com a barreira violeta de odontoblastos e na zona superior, os processos odontoblásticos. Fonte: ⁵

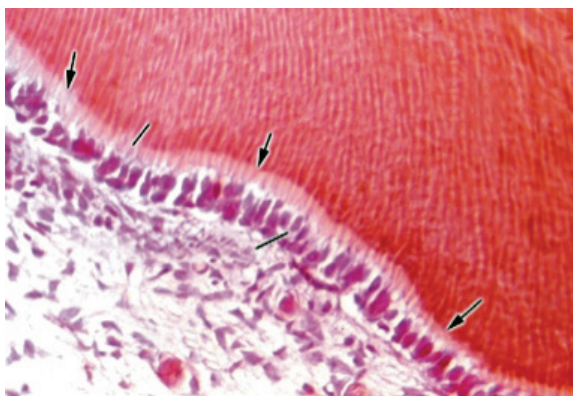
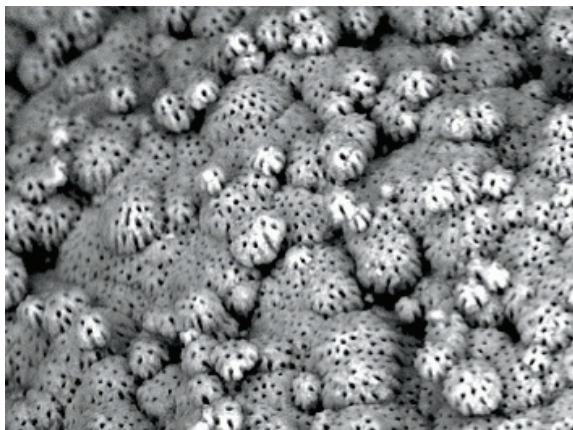


Figura 4. Estrutura de calcosferitos. Fonte: ²



matéria orgânica entre eles, denominada dentina interglobular, que não está calcificada. Forma-se uma estrutura irregular com tecido pulpar entre as zonas calcificadas. Nesta enfermidade as prolongações dos odontoblastos que estariam dentro dos túbulos podem alcançar, através de fissuras, a zona de união com o esmalte, que é fino. Esta alteração estrutural pode desencadear diferentes problemas clínicos.⁸

O esmalte, por ser mais fino e pouco calcificado, se fricciona e erode através dos contatos dentários durante a mastigação ou o bruxismo, e as bactérias bucais podem invadir a polpa e produzir abscessos múltiplos de origem dentária nos incisivos inferiores permanentes, que tem uma espessura mais fina.

Na dentição primária podem-se produzir fistulas nas zonas dos incisivos e molares em pacientes com bocas saudáveis (*Figura 5*). Na radiografia observam-se câmaras pulpares extensas, raízes curtas, lâmina dura (osso alveolar) pouco definida e densidade similar no esmalte e dentina. O atraso da erupção dentária é frequente (*Figura 6*).

O cimento e o osso normais sustentam o dente no alvéolo. Se o cimento está hipomineralizado e o osso também, as fibras periodontais, sobretudo nos dentes adultos, vão estar mais frouxas e, assim, pode-se gerar a entrada de microrganismos que pro-

vocam enfermidade periodontal.⁸ A severidade dos problemas periodontais dos pacientes se relaciona diretamente com haver recebido ou não tratamento durante a infância e não o haver interrompido.⁹

Já nos primeiros meses de vida podem-se observar sinais radiológicos da mineralização defeituosa nas zonas de crescimento (raquitismo) e alterações na homeostase fosfocálcica. Também se observam deformidades ósseas nas extremidades inferiores.

CLASSIFICAÇÃO DOS TIPOS DE DENTINA NA XLF

Seow et al.,⁹ realizaram um agrupamento dos diferentes tipos de dentina dos dentes de pacientes com XLH.

Tipo 1: dentina globular que não chega a ter a metade da quantidade de dentina da peça dentária. Pode não haver problemas dentais.

Tipo 2: com aproximadamente metade de dentina interglobular e metade de dentina normal.

Tipo 3: mais da metade da dentina é interglobular e pode apresentar fissuras. O que ocorre ao dente é mais grave, com formação de abscessos e fistulas. A suscetibilidade aos abscessos dentais produz-se por uma falha na mineralização dentária e também da integridade do esmalte, e isso se verifica histologicamente.⁹

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Recomenda-se fazer um diagnóstico diferencial com outra patologia que também apresente câmaras pulpares amplas, como é o caso da hipofosfatase (*Figura 7*). Na XLH observa-se cornos pulpares muito amplos, mas o dente mantém-se em seu lugar. Podem-se formar abscessos, mas é possível revertê-los com o tratamento de canal (*Figura 7*).¹

Figura 5. Fístulas em dentes primários saudáveis
Fonte: ²

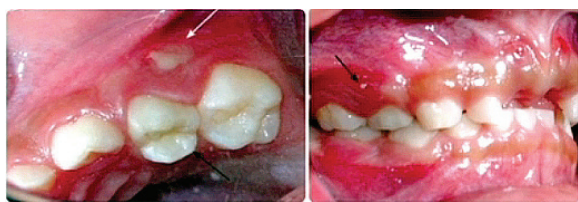
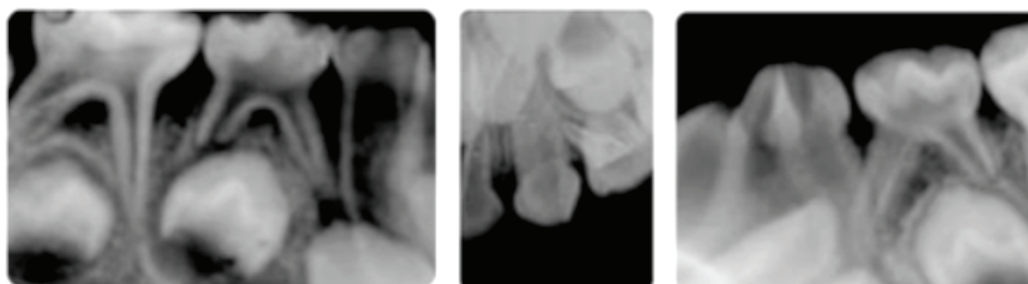


Figura 6. Câmaras pulpares amplas. Fonte: ²



Na hipofosfatasia alcalina os canais aparecem muito amplos e, como se vê na radiografia (*Figura 7 (2 e 3)*), a câmara pulpar chega praticamente a base da peça dentária. Na radiografia 3 observa-se que as raízes são muito curtas nos dentes permanentes e também que a câmara pulpar é ampla. Através da radiografia 4, que corresponde a um dente normal, pode-se comparar à câmara pulpar mais estreita. Além disso, na hipofosfatasia alcalina os dentes primários se esfoliam de maneira prematura por falta de cimento em suas raízes.

TRATAMENTO

Se são produzidos abscessos de origem dentária o procedimento indicado é o tratamento de canal. Nos dentes primários não se deve utilizar drogas agressivas para os tecidos que rodeiam o dente porque, por ser porosa a dentina, sobretudo na base, pode ser que as drogas atinjam e afetem o germe do

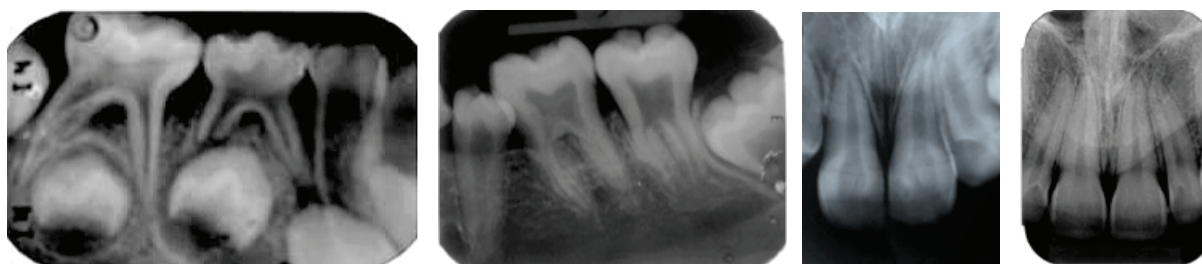
dente permanente ou entrem no sistema circulatório da criança. Aconselha-se a fazer os tratamentos de canal eliminando o tecido pulpar, lavando muito bem a câmara pulpar e os canais, e em seguida restaurá-los com MTA ou hidróxido de cálcio. Para proteger o dente e conservar a dimensão vertical coloca-se coroas de aço inoxidável.

Por outro lado, há autores que recomendam que, no caso de haver três ou mais abscessos, deve-se fazer tratamentos pulpares em todos os dentes da boca.

Pelo ponto de vista preventivo, deve-se realizar aplicações tópicas de fluoreto de forma regular, e não utilizar o gel de fluoreto de pH 3,5, porque esse é muito ácido para os dentes, mas o verniz de flúor de pH 7, possibilitando a remineralização dos tecidos dentários. Deve-se realizar controles odontológicos com uma periodicidade de três a seis meses.

(*Figuras 8 e 9*). Observam-se imagens de uma

Figura 7



1. Câmaras amplas na XLH2²

2 e 3. Câmaras amplas na hipofosfatasia alcalina

4. Câmara pulpar normal

Figura 8. FTC de uma adolescente de 16 anos com hipofosfatemia e boca saudável. Observa-se processo pulpar no incisivo inferior, clinicamente apresentava abrasão

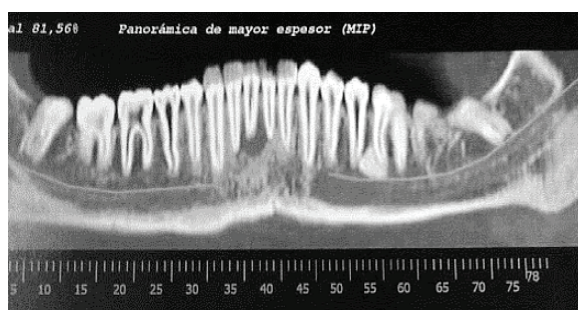


Figura 9. Radiografia panorâmica da mesma adolescente. Abriu-se o canal pulpar para permitir a drenagem. Posteriormente colocou-se hidróxido de cálcio por um mês e em seguida foi feita a obturação definitiva



adolescente com XLH que foi à consulta apresentando queixa de dor e edema na parte inferior do rosto. A boca estava saudável e somente observou-se desgaste dentário na zona dos incisivos. Realizou-se a abertura do incisivo central inferior, drenagem e obturação com hidróxido de cálcio, administrou-se antibiótico e um mês mais tarde o canal foi obturado de forma convencional.

CONCLUSÃO

O odontologista tem uma participação relevante na avaliação da XLH. Pode ser o primeiro a ver a criança com a boca saudável com presença de fistulas não cariogênicas.

As enfermidades genéticas e metabólicas requerem uma equipe multidisciplinar para facilitar o diagnóstico e tratamento do paciente e, assim, melhorar a sua qualidade de vida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Demay MB, Sabbagh Y, Carpenter TO. Calcium and vitamin D: what is known about the effects on growing bone. *Pediatrics*. 2007; 2 (192): 141-4.
2. Godina Hernández G, Belmont Laguna F. Características dentales del raquitismo hipofosfatémico. Reporte de un caso. *Rev Odont México*, abr./jun. 2013; 17 (2).
3. Goodman JR, Gelbier MJ, Bennett JH, Winter GB. Dental problems associated with hypophosphataemic vitamin D resistant rickets. *Int J Paediatr Dent*. 1998; 8 (1): 19-28.
4. Hargreaves K, Goodis H. "Seltzer and Bender's dental pulp". Editorial Quintessence publishing, 2002, Capítulo 6.
5. Ten Cate; Oral Histology, Mosby, Canadá. 2008.
6. Martín-González J, Sánchez-Domínguez B, Tarilonte-Delgado ML, et al. Anomalías y displasias dentarias de origen genético-hereditario. *Avances en Odontoestomatología*. 2012; 28 (6).
7. Seeto E, Seow WK. Scanning electron microscopic analysis of dentin in vitamin D-resistant rickets: assessment of mineralization and correlation with clinical findings. *Pediatr Dent*. 1991; 13 (1): 43-8.
8. Biosse Duplan M, Coyac B, Bardet C, et al. Phosphate and Vitamin D Prevent Periodontitis in X-Linked Hypophosphatemia. *Journal of Dental Research*. 2016: 1-8.
9. Seow WK, Latham SC. The spectrum of dental manifestations in vitamin D- resistant rickets: implications for management. *Pediatr Dent*. 1986; 8 (2): 245-50.

CAPÍTULO VIII.

ASPECTOS GENÉTICOS NO RAQUITISMO HIPOFOSFATÊMICO LIGADO AO X

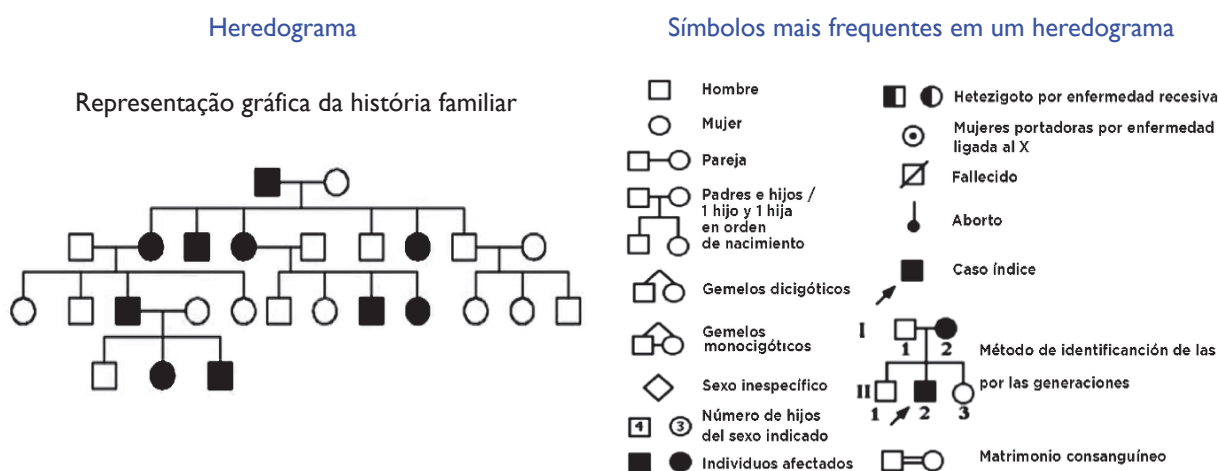
Dra. María Lucía Castro^a

O raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X (XLH) é considerado a causa mais comum de raquitismo hereditário e representa a etiologia mais frequente entre as doenças hereditárias que causam perda de fósforo renal. Homens e mulheres podem ser igualmente afetados, com um padrão de herança dominante ligada ao X causada por mutações no gene PHEX.¹ Para poder entender melhor os aspectos genéticos da doença, é necessário recordar as bases da genética geral para uma melhor compreensão do tema.

HEREDOGRAMA

O heredograma, genograma ou genealogia, é a representação gráfica mediante símbolos próprios de um indivíduo relacionado por parentesco com sua família. Constitui uma ferramenta importante para o médico para detectar o padrão de herança genética das doenças, devendo ser interpretado da forma como está elaborado (*Figura 1*).

Figura 1



a. Especialista em Genética Médica. Especialista em Medicina do Trabalho. Escuela Latinoamericana de Medicina (ELAM- CUBA). Hospital das Clínicas /USP Ribeirão Preto. PUC-Goiás.

PADRÕES HEREDITÁRIOS⁷

As doenças genéticas são transmitidas de pais para filhos por meio de unidades hereditárias chamadas genes que são determinadas por padrões de herança.

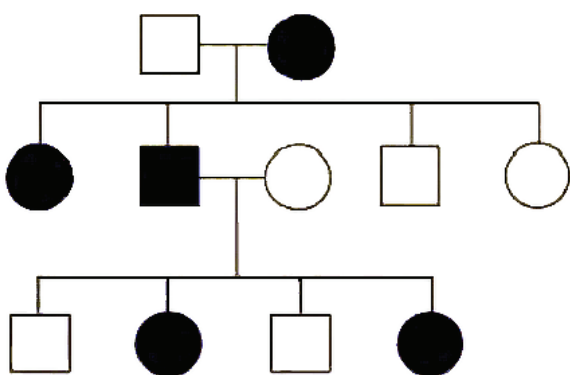
Estes ajudam a prever o risco de recorrência de uma determinada doença e podem ser classificadas da seguinte forma:

- Herança monogênica
 - Autossômica: -Dominante e Recessiva
 - Ligada ao sexo:
 - Ligada ao X: -Dominante e Recessiva
 - Ligada ao Y
- Herança cromossômica
- Herança multifatorial

CARACTERÍSTICAS DA HERANÇA AUTOSSÔMICA DOMINANTE

- Somente um gene afetado é o suficiente para provocar a manifestação da doença.
- Ocorre igualmente em homens e mulheres.
- Pode ser transmitido de pai a filho/a ou da mãe a filho/a.
- Ocorre em todas as gerações, não há salto de gerações.
- Somente afetados, em geral, possuem filhos afetados.
- Um casal normal tem 50% de risco de ter filhos/as afetados/as (Figura 2).

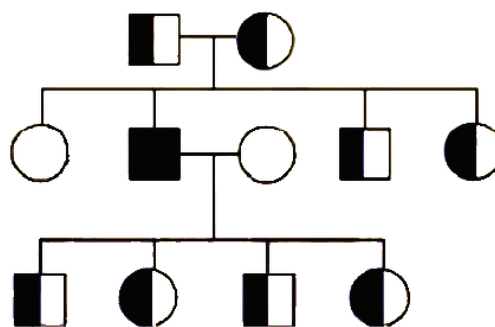
Figura 2. Herança autossômica dominante



CARACTERÍSTICAS DA HERANÇA AUTOSSÔMICA RECESSIVA

- São necessários 2 genes alterados para que a doença se manifeste.
- Ocorrem igualmente em homens e mulheres.
- Pode ser transmitida de pai para filho/a ou de mãe para filho/a.
- Há salto de gerações.
- Os afetados, em geral, possuem genitores normais, mas são portadores da doença.
- Um casal normal tem 25% de risco de ter filhos/as afetados/as (Figura 3).

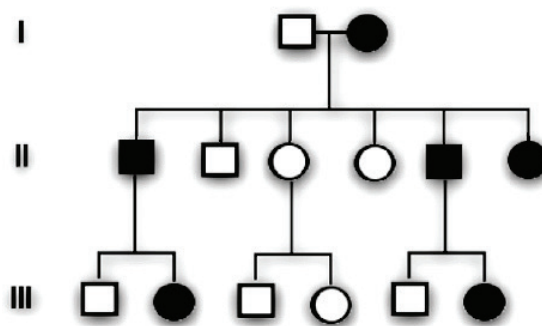
Figura 3. Herança autossômica recessiva



Herança ligada ao X dominante

- Não se distribui igualmente em homens e mulheres.
- Não há transmissão de pai a filho homem.
- Existem mais mulheres afetadas que homens afetados.
- Todas as filhas de um homem afetado vão ser portadoras da doença.
- Todas as filhas de um homem afetado vão ter a doença (Figura 4).

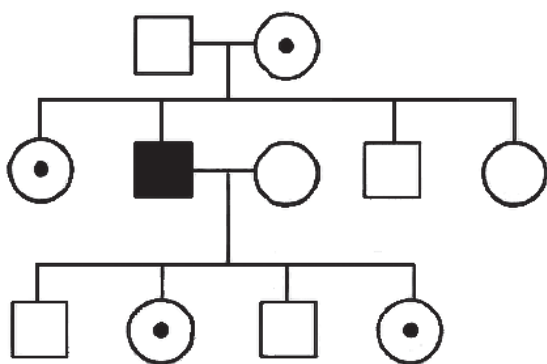
Figura 4. Herança ligada ao X dominante



Herança ligada ao X recessivo

- Não se distribui por igual em homens e mulheres.
- Não há transmissão de pai para filho do sexo masculino.
- Há mais homens afetados que mulheres afetadas.
- Todas as filhas de um homem afetado serão portadoras da doença (Figura 5).

Figura 5. Herança ligada ao X recessivo

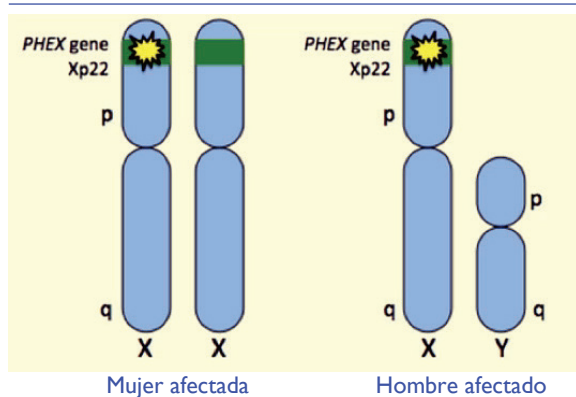


Conhecendo as bases da genética geral foram enfatizados os aspectos mais importantes e as bases moleculares do raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X.

LOCALIZAÇÃO CROMOSSÔMICA DO GENE PHEX

O gene PHEX está localizado no braço curto do cromossomo X que está presente tanto em homens como em mulheres. Existem mais de 300 mutações do gene PHEX que já foram identificadas em pacientes com raquitismo, mas não existe correlação específica conhecida entre o tipo de mutação e a gravidade da doença (Figura 6).^{1,2,3,6}

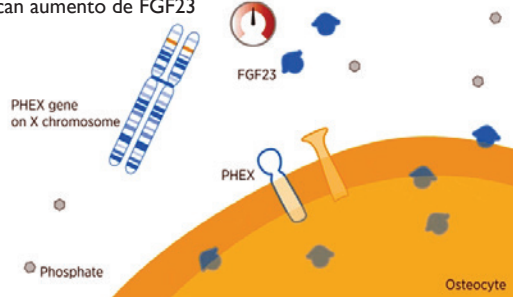
Figura 6



Uma mutação com perda da função no gene PHEX leva a um aumento nos níveis circulantes de FGF23. Atualmente se considera que as alterações bioquímicas e da mineralização óssea sejam causadas também pela perda de função do gene,^{2,5} (Figura 7).

Figura 7

Mutações no gene PHEX em el cromosoma X provocan aumento de FGF23



PADRÕES DE HERANÇA

A doença é produzida por mutações do gene PHEX com um padrão de herança ligada ao X dominante. Quando existe um pai afetado todas as suas filhas são afetadas e nenhum filho é afetado. Quando temos uma mulher afetada há 50 % de risco de ter filhos que serão afetados, independente do sexo. (Figura 8).

O genograma mostra uma família com padrão de herança ligada ao X dominante, caso clássico neste tipo de raquitismo (Figura 9).

É importante conhecer e saber interpretar um genograma já que o rastreio de familiares através da interpretação do gráfico permite que seja feito um diagnóstico precoce de outros paciente. No entanto, entre 20 % a 30 % dos casos de XLH ocorrem por mutações espontâneas, e nestes casos não se obteria um quadro familiar sugestivo.

ESTUDOS GENÉTICOS PARA DIAGNÓSTICO

Os enfoques de provas genéticas moleculares podem incluir testes de somente um gene, o uso de um painel multigênico, e testes genômicas mais completas.

Nos estudos de apenas um gene, primeiro é realizada a análise de sequenciamento de PHEX e, em seguida, a análise de duplicação dirigida ao gene se não se encontra uma variante patogênica.

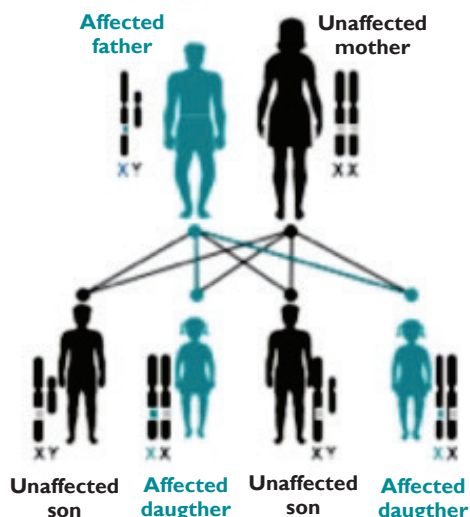
Também pode ser considerado um painel multi-

Figura 8

Aspectos genéticos no raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X

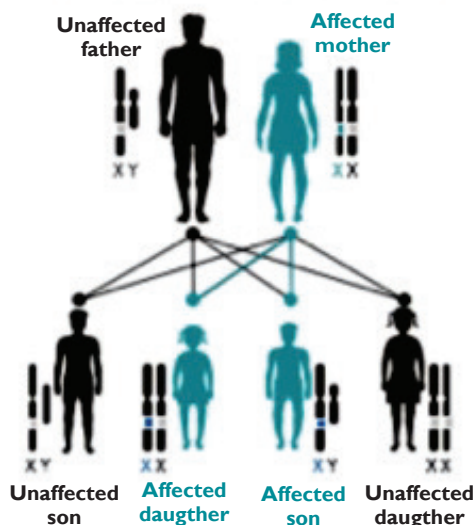
Mutações no gene PHEX são herdadas com um padrão de herança ligada ao X dominante

PAI AFETADO



TODAS as filhas são afetadas, nenhum filho é afetado

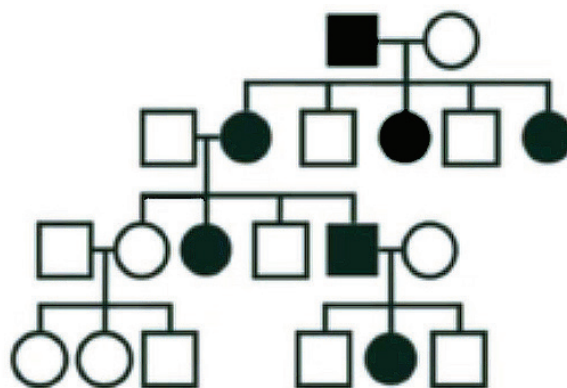
MÃE AFETADA



50% de risco de filhos afetados independente do sexo

Figures adapted from US National Library of Medicine

Figura 9



gênico que inclui PHEX e outros genes de interesse como diagnóstico diferencial. Os métodos utilizados em um painel podem incluir análise de sequenciamento (NGS), análise de duplicação e/ou outras provas não baseadas em sequenciamento.¹

PORCENTAGENS DE DETECÇÃO DE VARIANTES PATOGENICAS

GENE	Método de Análise	Proporção estimada de análise de pacientes com variantes patogênicas detectadas pelo método
PHEX	Sequenciamento (NGS)	57 %-78 %
	Análise de duplicações (PCR, MLPA, Microarray)	22 %-43 %

PENETRAÇÃO E EXPRESSÃO GENÉTICA

As manifestações clínicas são variadas e a genética pode interferir. Não são todos os casos que se manifestam da mesma forma, aquela que é denominada a expressão completa do gene se dá quando existe um paciente com todas as manifestações clínicas, ósseas, e metabólicas. Mas existem alguns casos onde apenas uma hipofosfatemia pode ser uma única expressão da doença (expressão incompleta do gene).^{1,6}

CONCLUSÕES

Concluindo, quando uma família ou um paciente tem manifestações clínicas radiológicas e metabólicas, o estudo genético é necessário e pode confirmar a doença. Além disso, sabendo os padrões de herança dessa família, podemos diagnosticar precocemente a outros familiares buscando o tratamento adequado, assim como um seguimento correto e assessoramento genético.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ruppe MD. X-Linked Hypophosphatemia. Synonyms: XLHR, X-Linked Hypophosphatemic Rickets, X-Linked Vitamin D-Resistant Rickets. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. Initial Posting: feb., 9, 2012; Last Update: abril, 13, 2017. Disponível em: <http://www.genereviews.org/>
2. PHEX gene. Phosphate regulating endopeptidase homolog X-linked. Reprinted from Genetics. Published: oct., 15, 2019 Lister Hill National Center for Biomedical Communications, U.S. National Library of Medicine National Institutes of Health Department of Health & Human Services. Disponível em: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/PHEX>.
3. Holm IA, Nelson AE, Robinson BG, et al. Mutational analysis and genotype-phenotype correlation of the PHEX gene in X-linked hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab*, ag., 2001; 86(8): 3889-99. doi: 10.1210/jcem.86.8.7761.
4. Martin A, Quarles LD. Evidence for FGF23 involvement in a bone-kidney axis regulating bone mineralization and systemic phosphate and vitamin D homeostasis. *Adv Exp Med Biol*. 2012; 728: 65-83. doi: 10.1007/978-1-4614-0887-1_4.
5. Liu S, Guo R, Simpson LG, et al. Regulation of Fibroblastic Growth Factor 23 Expression but Not Degradation by PHEX*. *J Biol Chem*. 2003; 278, 37419-37426. doi: 10.1074/jbc.M304544200.
6. Silje R, Stefan Johansson, Helge R, et al. Hereditary hypophosphatemia in Norway: a retrospective population-based study of genotypes, phenotypes, and treatment complications. *Euro J Endocrinol*, feb. 2015; 174(2): 125-36. doi: 10.1530/EJE-15-0515.
7. Illustrated Glossary. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. Editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5191/>

INFORMAÇÕES DE PRESCRIÇÃO



IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: CRYSVITA® Denominação genérica: burosumabe



COMPOSIÇÃO

Princípio ativo: Cada ml de solução contem 10mg, 20mg ou 30mg de burosumabe.

Excipientes: histidina, levometionina, polissorbato 80, sorbitol, água para injetáveis e ácido clorídrico.

IMPORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

INDICAÇÕES

CRYSVITA® é indicado para o tratamento da hipofosfatemia ligada ao cromossomo X (XLH) em pacientes adultos e pediátricos a partir de 1 ano de idade.

APRESENTAÇÃO

Forma farmacêutica: Solução injetável

Concentração: CRYSVITA® é apresentado em frascos, ampola de dose única.

Contendo 10mg/ml, 20mg/ml ou 30 mg/ml.

Via de administração: SUBCUTANEA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO: ACIMA DE 1 ANO DE IDADE

DOSE CRIANÇAS E ADULTOS

Posologia: O regime de dose inicial recomendada em crianças é de 0,8 mg/kg do peso corporal, arredondado para o múltiplo de 10 mg mais próximo, administrado a cada duas semanas.

A dose inicial mínima é de 10 mg até a dose máxima de 90 mg. O regime de dose recomendado em adultos é de 1 mg/kg do peso corporal, arredondado para o múltiplo de 10 mg mais próximo, até uma dose máxima de 90 mg, administrado a cada quatro semanas.

Indicações: CRYSVITA é indicado para o tratamento da hipofosfatemia ligada ao cromossomo X (XLH) em pacientes adultos e pediátricos a partir de 1 ano de idade. **Posologia:** O regime de dose inicial recomendada é de 0,8 mg/kg do peso corporal, arredondado para o múltiplo de 10 mg mais próximo, administrado a cada duas semanas. A dose inicial mínima é de 10 mg até a dose máxima de 90 mg. O regime de dose recomendada para adultos é de 1 mg/kg do peso corporal, arredondado para o múltiplo de 10 mg mais próximo, até uma dose máxima de 90 mg, administrado a cada quatro semanas. **Contraindicações:** Este medicamento é contraindicado nos seguintes casos: na administração concomitante com o fosfato oral e/ou análogos da vitamina D ativa; quando o nível de fósforo sérico do paciente estiver dentro ou acima do intervalo normal para a idade; no início do tratamento; quando o paciente apresentar comprometimento renal grave ou doença renal em estágio terminal, pois esses quadros estão associados a maior metabolismo mineral anormal. **Advertências e precauções - Hipersensibilidade:** Foram relatadas reações de hipersensibilidade (exemplo: erupção cutânea, urticária) em pacientes tratados com CRYSVITA®. Suspenda o uso de CRYSVITA® se ocorrerem reações graves de hipersensibilidade e inicie tratamento médico apropriado. **Hiperfosfatemia e risco de nefrocalcinose:** Aumentos no fósforo sérico acima do limite superior da normalidade podem ser associados com maior risco de nefrocalcinose. Para pacientes que já estão usando CRYSVITA®, pode ser necessária a interrupção e/ou a redução da dose com base em seus níveis séricos de fósforo. **Mineralização ectópica:** Foi observada mineralização ectópica, manifestada por nefrocalcinose, em doentes com XLH tratados com fósforo oral e com análogos da vitamina D. Esses medicamentos devem ser descontinuados pelo menos uma semana antes de se iniciar o tratamento com burosumabe. Recomenda-se a monitorização de sinais e sintomas de nefrocalcinose, por exemplo, por ecografia renal, no início do tratamento, e a cada 6 meses durante os primeiros 12 meses de tratamento. Daí em diante, anualmente. Recomenda-se a monitorização da fosfatase alcalina, cálcio, PTH (hormônio paratiroide) e creatinina no plasma a cada 6 meses (a cada 3 meses para crianças de 1 a 2 anos de idade) ou conforme indicado. Sugere-se a monitorização do cálcio e do fósforo na urina a cada 3 meses. **Hiperfosfatemia:** Deve-se monitorizar o nível de fósforo sérico em jejum do doente devido ao risco de hiperfosfatemia. Para diminuir o risco de mineralização ectópica, recomenda-se que o fósforo sérico em jejum atinja se encontre na extremidade inferior do intervalo de referência normal correspondente à idade. Poderá ser necessário interromper e/ou reduzir a dose. Aconselha-se a determinação periódica do fósforo sérico pós-prandial. **Reações no local da injeção:** A administração de CRYSVITA® pode causar reações no local da injeção. Suspenda o uso de CRYSVITA® se ocorrerem reações graves no local da injeção e administre tratamento médico apropriado. **Efeitos sobre a capacidade de dirigir e o uso de máquinas:** É possível que CRYSVITA® cause tontura e afete a capacidade de andar de bicicleta, usar qualquer ferramenta ou máquina ou dirigir. Se achar que foi afetado, não ande de bicicleta, não use nenhuma ferramenta ou máquina nem dirija, e fale com o médico do estudo. **Interações medicamentosas e outras interações:** Nenhum estudo de interação foi realizado. O burosumabe é uma proteína humana recombinante e não se espera que interaja com outros medicamentos.

INFORMAÇÕES DE PRESCRIÇÃO



IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: CRYSVITA® Denominação genérica: burosumabe



COMPOSIÇÃO

Princípio ativo: Cada ml de solução contém 10mg, 20mg ou 30mg de burosumabe.
Excipientes: histidina, levometionina, polissorbato 80, sorbital, água para injetáveis e ácido clorídrico.

IMPORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE INDICAÇÕES

CRYSVITA® é indicado para o tratamento da hipofosfatemia ligada ao cromossomo X (XLH) em pacientes adultos e pediátricos a partir de 1 ano de idade.

APRESENTAÇÃO

Forma farmacêutica: Solução injetável

Concentração: CRYSVITA® é apresentado em frascos, ampola de dose única.
Contendo 10mg/ml, 20mg/ml ou 30 mg/ml.

Via de administração: SUBCUTANEA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO: ACIMA DE 1 ANO DE IDADE

DOSE CRIANÇAS E ADULTOS

Posologia: O regime de dose inicial recomendada em crianças é de 0,8 mg/kg do peso corporal, arredondado para o múltiplo de 10 mg mais próximo, administrado a cada duas semanas.

A dose inicial mínima é de 10 mg até a dose máxima de 90 mg. O regime de dose recomendado em adultos é de 1 mg/kg do peso corporal, arredondado para o múltiplo de 10 mg mais próximo, até uma dose máxima de 90 mg, administrado a cada quatro semanas.

Indicações: CRYSVITA é indicado para o tratamento da hipofosfatemia ligada ao cromossomo X (XLH) em pacientes adultos e pediátricos a partir de 1 ano de idade. **Posologia:** O regime de dose inicial recomendada é de 0,8 mg/kg do peso corporal, arredondado para o múltiplo de 10 mg mais próximo, administrado a cada duas semanas. A dose inicial mínima é de 10 mg até a dose máxima de 90 mg. O regime de dose recomendado para adultos é de 1 mg/kg do peso corporal, arredondado para o múltiplo de 10 mg mais próximo, até uma dose máxima de 90 mg, administrado a cada quatro semanas. **Contraindicações:** Este medicamento é contraindicado nos seguintes casos: na administração concomitante com o fosfato oral e/ou análogos da vitamina D ativa; quando o nível de fósforo sérico do paciente estiver dentro ou acima do intervalo normal para a idade, no início do tratamento; quando o paciente apresentar comprometimento renal grave ou doença renal em estágio terminal, pois esses quadros estão associados a maior metabolismo mineral anormal. **Advertências e precauções - Hipersensibilidade:** Foram relatadas reações de hipersensibilidade (exemplo: erupção cutânea, urticária) em pacientes tratados com CRYSVITA. Suspenda o uso de CRYSVITA se ocorrerem reações graves de hipersensibilidade e inicie tratamento médico apropriado. **Hiperfosfatemia e risco de nefrocalcinose:** Aumentos no fósforo sérico acima do limite superior da normalidade podem ser associados com maior risco de nefrocalcinose. Para pacientes que já estão usando CRYSVITA, pode ser necessária a interrupção e/ou a redução da dose com base em seus níveis séricos de fósforo. **Mineralização ectópica:** Foi observada mineralização ectópica, manifestada por nefrocalcinose, em doentes com XLH tratados com fósforo oral e com análogos da vitamina D. Esses medicamentos devem ser descontinuados pelo menos uma semana antes de se iniciar o tratamento com burosumabe. Recomenda-se a monitorização de sinais e sintomas de nefrocalcinose, por exemplo, por ecografia renal, no início do tratamento, e a cada 6 meses durante os primeiros 12 meses de tratamento. Daí em diante, anualmente. Recomenda-se a monitorização da fosfatase alcalina, cálcio, PTH (hormônio paratiroide) e creatinina no plasma a cada 6 meses (a cada 3 meses para crianças de 1 a 2 anos de idade) ou conforme indicado. Sugere-se a monitorização do cálcio e do fósforo na urina a cada 3 meses. **Hiperfosfatemia:** Deve-se monitorizar o nível de fosfato sérico em jejum do doente devido ao risco de hiperfosfatemia. Para diminuir o risco de mineralização ectópica, recomenda-se que o fosfato sérico em jejum atinja-se encontre na extremidade inferior do intervalo de referência normal correspondente à idade. Poderá ser necessário interromper e/ou reduzir a dose. Aconselha-se a determinação periódica do fosfato sérico pós-prandial. **Reações no local da injeção:** A administração de CRYSVITA pode causar reações no local da injeção. Suspenda o uso de CRYSVITA se ocorrerem reações graves no local da injeção e administre tratamento médico apropriado. **Efeitos sobre a capacidade de dirigir e o uso de máquinas:** É possível que CRYSVITA cause tontura e afete a capacidade de andar de bicicleta, usar qualquer ferramenta ou máquina ou dirigir. Se achar que foi afetado, não ande de bicicleta, não use nenhuma ferramenta ou máquina nem dirija, e fale com o médico do estudo. **Interações medicamentosas e outras interações:** Nenhum estudo de interação foi realizado. O burosumabe é uma proteína humana recombinante e não se espera que interaja com outros medicamentos.