

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Raquitismo hipofosfatémico ligado ao X:
revisão da literatura

Ricardo João Grave-Resendes

Orientado por:

Prof.^a Doutora Patrícia Costa Reis

Co-Orientado por:

Dr.^a Rosário Stone

julho'2021

Abstract

X-linked hypophosphatemic rickets (XLH) is a rare hereditary disorder caused by mutations of the gene *PHEX*, elevation of FGF23 and subsequently renal phosphate wasting, hypophosphatemia and rickets. Disease presentation commonly includes short stature, bone deformities, dental abnormalities and cranial malformations. Despite being the most prevalent form of hereditary rickets, XLH is still underdiagnosed. Oral phosphate and vitamin-D supplementation was used for the treatment of these patients. However, this conventional therapy has a limited effect on the outcome of these patients and it is associated with important side effects, including nephrocalcinosis. Burosumab, a recently developed anti-FGF23 monoclonal antibody, was approved for the treatment of XLH, since it increases the phosphatemia and improves rickets. In this thesis, we present a brief review of X-linked hypophosphatemia and its current therapeutic management.

Key-words: X-linked hypophosphatemia, FGF23, burosumab.

Resumo

O raquitismo hipofosfatémico ligado ao X (XLH) é uma doença hereditária rara associada a mutações do gene *PHEX*, elevação dos níveis séricos do fator de crescimento fibroblástico 23 (FGF23) e, conseqüentemente, perda renal de fosfato, hipofosfatémia e raquitismo. O quadro clínico é caracterizado por baixa estatura, deformidades ósseas, alterações dentárias e malformações cranianas. Apesar de ser a forma hereditária de raquitismo mais prevalente, é uma doença ainda subdiagnosticada. A suplementação oral de fosfato e vitamina-D foi usada para o tratamento destes doentes. Contudo, esta terapêutica convencional tem um efeito limitado no prognóstico destes doentes e associa-se a importantes efeitos adversos, incluindo nefrocalcinose. O burosumab, um anticorpo monoclonal anti-FGF23 recentemente desenvolvido, foi aprovado para o tratamento do XLH, uma vez que aumenta os níveis séricos de fosfato e melhora o raquitismo. Neste trabalho é feita uma revisão do XLH e a descrição da sua atual gestão terapêutica.

Palavras-chave: raquitismo hipofosfatémico ligado ao X, FGF23, burosumab.

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

Índice

Abstract	3
Resumo.	4
Abreviaturas.	6
1. Introdução e Metodologia.	7
2. Epidemiologia.	7
3. Fisiopatologia.	8
4. Manifestações clínicas.	11
5. Diagnóstico.	15
6. Diagnóstico diferencial.	16
7. Complicações.	16
8. Tratamento.	20
9. Seguimento clínico.	24
10. Prognóstico.	26
11. Conclusão.	27
Agradecimentos.	28
Bibliografia.	29

Abreviaturas

6MWT: *six minute walk test*

ALP: fosfatase alcalina

ARHR: raquitismo hipofosfatémico de transmissão autossômica dominante

DMP1: fosfoproteína acídica da matriz da dentina 1

FGFR: recetor de fator de crescimento fibroblástico

FGF23: fator de crescimento fibroblástico 23

MEPE: fosfoglicoproteína da matriz extracelular

HHRH: raquitismo hipofosfatémico associado à hipercalciúria

HRHPT: raquitismo hipofosfatémico associado a hiperparatiroidismo

PHEX: gene phosphate regulating endopeptidase homolog X-linked

PHEX: proteína phosphate regulating endopeptidase homolog X-linked

PTH: hormona paratiroideia

RM: ressonância magnética

TAC: tomografia axial computadorizada

TFG: taxa de filtração glomerular

TIO: osteomalácia secundária a tumores secretores de FGF23

TmP: reabsorção tubular máxima de fosfato

XLH: raquitismo hipofosfatémico ligado ao X

1. Introdução e Metodologia

O raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X (XLH) é uma doença hereditária rara causada pela mutação do gene *PHEX*, responsável pela codificação da endopeptidase PHEX¹. A perda da sua função resulta na elevação dos níveis séricos do fator de crescimento fibroblástico 23 (FGF23), importante agente fosfatúrico². Na sequência da perda renal de fosfato estes doentes desenvolvem hipofosfatemia e uma diminuição da deposição de hidroxiapatite no osso e no dente, ocorrendo raquitismo, baixa estatura, deformidades ósseas e alterações dentárias na infância, posteriormente seguidas de osteomalácia e diversas complicações em outros sistemas orgânicos ao longo da vida^{3,4}. Dada a raridade da doença, o seu desconhecimento por muitos profissionais de saúde e a variabilidade da sua apresentação inicial, é comum haver um atraso significativo no seu diagnóstico^{5,6}. Até recentemente a única terapêutica disponível era a suplementação oral de fosfato e vitamina-D. Contudo, em 2018, foi aprovado para o seu tratamento o anticorpo monoclonal anti-FGF23 burosumab, o qual demonstrou eficácia no controlo da hipofosfatemia e benefício clínico substancial^{7,8}.

Neste trabalho é feito um resumo sobre a patogénese, manifestações clínicas e tratamento desta doença. Foi feita uma pesquisa bibliográfica, usando a PUBMED, selecionando todos os artigos, em inglês, sobre esta patologia publicados nos últimos 10 anos.

2. Epidemiologia

A hipofosfatemia ligada ao X apresenta uma incidência estimada em cerca de 1,7-4,8/100 000 indivíduos por ano, sem evidente distribuição preferencial por sexo ou etnia⁹⁻¹¹. Pensa-se que representa cerca de 80% dos casos de raquitismo hipofosfatêmico⁶. Os sintomas e sinais característicos de raquitismo desenvolvem-se durante o processo da aquisição da marcha¹², particularmente evidentes entre o primeiro e o segundo ano de vida, mas poderão ser constatadas alterações precoces sugestivas como o desenvolvimento de hipofosfatemia ou de craniossinostose^{13,14}. Constata-se significativa variabilidade na idade do diagnóstico, que se pensa ser fruto da reduzida especificidade das primeiras manifestações clínicas, da influência por

fatores como o conhecimento prévio da presença da doença na família, a facilidade de acesso a cuidados médicos e o grau de conhecimento da doença por parte dos profissionais de saúde que acompanham a criança^{3,6,12}.

3. Fisiopatologia

a) Raquitismo e hipofosfatémia

O raquitismo caracteriza-se pelo conjunto de manifestações musculoesqueléticas resultantes da deficiente mineralização da matriz óssea. São várias as doenças em que se observa este processo, mas o papel central da hipofosfatémia é transversal a todas¹⁵.

A hipofosfatémia determina o desenvolvimento do raquitismo, pois a disponibilidade de fosfato é necessária para que se dê a apoptose de condrócitos em avançado estadió de hipertrofia, processo do qual depende a mineralização das placas de crescimento dos ossos longos¹⁶. A acumulação de condrócitos e matriz óssea imatura constitui o osso raquítico¹⁵.

No indivíduo saudável, a fosfatémia é mantida dentro dos valores normais pela ação coordenada da vitamina-D, da hormona paratiroideia (PTH) e do fator de crescimento fibroblástico 23 (FGF23). A reabsorção renal de fosfato, que recupera cerca de 85% do fosfato filtrado, é mediada por transportadores membranares sódio-fosfato presentes nos túbulos contornados proximais dos nefrónios: o NaPi-2a/SLC34A1 e o NaPi-2c/SLC34A3. Este processo é fundamental para a regulação da fosfatémia pois é através da modulação da expressão destes transportadores que a vitamina-D, a PTH e o FGF23 a influenciam^{15,17}. Quer a PTH quer o FGF23 agem no sentido da depleção de fosfato. Em oposição, a vitamina-D estimula a sua reabsorção renal e também a sua absorção intestinal. A perturbação do metabolismo de qualquer um destes agentes tem assim o potencial de resultar no desenvolvimento de raquitismo^{1,15}. Nesta revisão será dado especial destaque à atividade do FGF23 pelo seu papel fundamental na fisiopatologia do XLH.

b) Ação fisiológica do FGF23

O FGF23 é uma proteína com função de sinalização endócrina que é secretada por osteoblastos, osteócitos e odontoblastos, que reduz a fosfatemia, não só através da sua influência sobre a expressão celular renal de transportadores de fosfato, mas também através da sua capacidade de minimizar a vitamina-D em circulação^{18,19}.

O FGF23 reduz a presença de transportadores NaPi-2a/c nas células dos túbulos contornados proximais através da supressão da expressão dos genes que os codificam por um complexo ternário funcional que se compõe aquando da ligação de uma molécula de FGF23 a um recetor de FGF e a um coreceptor alfa-klotho^{20,21}.

A redução da fosfatemia por meio da diminuição dos títulos de vitamina-D circulante é conseguida através de três mecanismos: (1) a supressão por mecanismos desconhecidos da atividade da 25(OH)vitamina-D-1-alfa-hidroxilase, (2) a supressão da expressão do gene CYP27B1, o qual codifica a 25-1-alfa-hidroxilase, e (3) o aumento da expressão do gene CYP24A1 que codifica a 24-hidroxilase, responsável pelo catabolismo da vitamina-D em metabolitos sem ação^{1,19}.

Existe uma relação estreita entre a fosfatemia e o nível sérico de FGF23²². Níveis elevados de fosfato e de vitamina-D circulante induzem o aumento da expressão e secreção óssea de FGF23. O mecanismo exato através do qual a fosfatemia modula a expressão do FGF23 ainda não é claro, mas têm vindo a ser colocadas hipóteses explicativas do processo. No indivíduo saudável, os níveis de FGF23 diminuem uma vez atingida a normofosfatemia²¹.

c) Organização das principais causas de raquitismo

Na grande maioria dos casos o raquitismo é de causa nutricional, fruto de uma dieta pobre em cálcio, vitamina-D e/ou no próprio fosfato. Contudo, existe um pequeno grupo de doentes no qual o mecanismo fisiopatológico assenta em alterações genéticas específicas que perturbam o metabolismo da vitamina-D ou do fosfato e que constituem as formas hereditárias de raquitismo²³. As formas hereditárias podem ser divididas em dois grandes grupos: (1) o grupo de entidades hereditárias responsáveis pelo desenvolvimento de raquitismo dito vitamina-D dependente (VDDR), resultantes de mutações que determinam a perda de função de enzimas envolvidas na síntese e

metabolismo da vitamina-D ou que determinam a perda de função do recetor intracelular da mesma²⁴; e (2) o grupo de entidades que se manifestam sob forma de raquitismo dito hipofosfatémico. Podem ser resultantes de mutações que determinam a perda de função dos transportadores de fosfato responsáveis pela sua reabsorção renal ou então por mutações ou tumores que resultam num volume excessivo de FGF23 circulante²³. É dentro deste último grupo que se integra o raquitismo hipofosfatémico ligado ao X (XLH), representando a grande maioria dos casos. Neste caso o aumento de FGF23 circulante é secundário à perda de função da endopeptidase PHEX no contexto da existência de mutação do gene que a codifica, o gene *PHEX*²¹.

d) *PHEX*, *PHEX*, *FGF23* e *XLH*

O gene *PHEX* localiza-se no braço curto do cromossoma X (Xp22.11) e codifica a endopeptidase PHEX, que se expressa na superfície celular dos osteoblastos e odontoblastos²⁵. Esta é responsável pela degradação de várias glicoproteínas (a principal das quais a osteopontina) e pela supressão da expressão do gene do FGF23^{21,26}. Presentemente ainda é desconhecido o mecanismo exato responsável por este último processo, mas várias hipóteses explicativas já foram propostas²¹.

Identifica-se em 85 a 90% dos casos de XLH mutações do gene *PHEX*³, as quais resultam na retenção intracelular da PHEX ou na expressão de peptidases PHEX truncadas com função reduzida^{27,28}. Até hoje foram identificadas mais de quatrocentas mutações diferentes²³, de diversos tipos, que abrangem os 22 exões do *PHEX* bem como regiões não codificantes^{21,29}. Vários fatores dificultam o estabelecimento de correlação genótipo-fenótipo: a raridade da XLH, a grande diversidade de mutações em causa e a impossibilidade de acompanhar a progressão natural da doença por interferência terapêutica. Este poderá ser adicionalmente comprometido pela eventual existência de fatores não-génicos moduladores da doença, a qual é sugerida pela marcada variabilidade fenotípica que frequentemente se observa dentro do mesmo seio familiar. A identificação de relações entre o genótipo, os níveis de FGF23 e o fenótipo poderão aprofundar a compreensão do funcionamento da proteína PHEX bem como o seu papel e o do FGF23 na fisiopatologia da XLH²¹.

e) Sobre a genética, características moleculares, recetores e co-recetores do FGF23

O gene do FGF23 localiza-se no cromossoma 5. A proteína FGF23 apresenta um peso molecular inicial de 32kDa, contendo 251 aminoácidos³⁰. Ainda dentro das células, no interior do aparelho de Golgi, é clivada uma componente sinalizadora, adquirindo assim a sua forma final e funcional (227 aminoácidos), pronta para ser secretada para o meio extracelular²¹. Esta apresenta uma terminação –N com a capacidade de se associar a um recetor e uma terminação –C mais específica que se associa ao co-recetor alfa-Klotho, formando-se um complexo ternário funcional que envolve estes três elementos^{1,30}. O FGF23 apresenta baixa afinidade para com os componentes da matriz celular, o que permite que se disperse extensamente no tecido conjuntivo e exerça efeitos à distância no mesmo, algo que lhe confere o carácter de uma molécula de sinalização endócrina²¹. Apresenta elevada afinidade para com o co-receptor alfa-Klotho e baixa para os seus recetores principais pelo que, na prática, se encontra na dependência do co-receptor para se conseguir ligar a estes últimos. Contrariamente aos receptores principais, os co-receptores são específicos dos tecidos-alvo e por isso definem os tecidos-alvo do FGF23³¹. No caso do FGF23 o coreceptor é o alfa-Klotho, predominantemente expresso nos túbulos proximais e distais dos nefrónios²¹.

Os recetores dos FGF (FGFRs) são tirosinas-cinases². De entre os vários FGFRs presentes nas células renais, aqueles para os quais o alfa-Klotho apresenta maior afinidade são o FGFR1c, o FGFR3c e o FGFR4c. O preferencial é o FGFR1c. A combinação alfa-Klotho-FGFR1c apresenta a maior afinidade para com o FGF23^{1,32}.

4. Manifestações clínicas

a) Apresentação inicial da doença

O XLH é uma doença de elevada penetrância, mas marcada variabilidade fenotípica, mesmo dentro do mesmo seio familiar, pelo que as manifestações clínicas que podem conduzir ao seu diagnóstico são muito diversas. Salienta-se que o varismo fisiológico da criança nos primeiros anos de vida pode conduzir à desvalorização das primeiras manifestações com conseqüente atraso no diagnóstico³. Contudo, na grande maioria dos casos, os doentes desenvolvem raquitismo, perturbações na aquisição da marcha

e baixa estatura. Adicionalmente, a partir do segundo ano de idade, o desenvolvimento de dor osteoarticular e de abscessos dentários^{5,6}. A doença dentária encontra-se descrita em detalhe na secção 7 deste trabalho. Dada a afeção predominante dos ossos longos, a restrição do crescimento é marcada nos membros e ligeira no esqueleto axial, o que determina uma estatura baixa com desproporcionalidade entre os segmentos corporais^{3,33,34}. Especificamente, observa-se o alargamento progressivo das metáfises ósseas distais do ossos do antebraço e da perna, bem como o espessamento das articulações costochondrais⁶. Posteriormente, na adolescência, em particular no sexo feminino, é comum a evolução do padrão de deformidade dos membros com a conversão de varismo em valgismo¹². Em casos graves ocorrem deformidades múltiplas dos membros inferiores em “rajada de vento”.

b) Manifestações clínicas em adultos

A osteomalácia, a dor musculoesquelética crónica, a osteoartrose em idade precoce, as pseudofraturas, a rigidez articular, as entesopatias e as complicações dentárias da XLH (*ver adiante*) são as manifestações mais frequentes nos adultos com XLH^{4,33}. O doente poderá referir história de raquitismo ou a realização de cirurgias corretivas aos membros inferiores na infância, a necessidade de recorrer com frequência a cuidados médicos dentários e a presença de défices motores, por vezes associados a perda significativa de mobilidade e de autonomia^{3,35,36}.

c) Achados imagiológicos

As lesões raquíticas são caracterizadas por metáfises ósseas com placas de crescimento irregularmente alargadas e de limites mal definidos, envolvidas por matriz óssea submineralizada. Estas alterações predominam nas zonas de crescimento rápido (sendo as mais ilustrativas as extremidades distais do rádio, da tíbia e do fémur), bem como nas articulações costochondrais (o que determina um padrão de relevos na superfície da parede anterior do tórax característico denominado rosário raquítico, o qual constitui um achado clínico sugestivo de raquitismo clássico). Nas diáfises, destacam-se os desvios de eixo previamente descritos mas, contrariamente ao que se observa noutras formas de raquitismo mais comuns, não existem achados sugestivos de reabsorção óssea e constata-se o espessamento e a densificação das corticais

ósseas. Estas alterações imagiológicas permitem que em idade pediátrica o estudo radiológico dos punhos, joelhos e/ou tornozelos seja suficiente para identificar a maioria dos casos de raquitismo^{3,6,36}.

Em idade adulta constatam-se outros achados radiológicos: muito frequentemente as pseudofraturas, os sinais sugestivos de osteoartrose (predominantemente na coluna vertebral, articulações coxofemorais e joelhos) e a deposição óssea em inserções tendinosas e ligamentos^{4,33}.

d) Achados bioquímicos

Os principais achados bioquímicos da XLH são a presença de hipofosfatemia secundária a perda renal de fosfato^{3,6} e os níveis séricos aumentados de FGF23 e de fosfatase alcalina (ALP).. Na doença não tratada são ainda expectáveis valores de calcémia e calciúria próximos do limite inferior da normalidade, bem como níveis séricos de PTH próximos do limite superior da normalidade¹².

i) Hipofosfatémia

A presença de hipofosfatemia é característica da doença mas poderá demorar até quatro meses para se manifestar. Para que seja valorizável no contexto da XLH é necessário que seja atribuível à perda renal de fosfato⁵. De ter em conta que a normal fosfatemia varia segundo a idade^{12,37}.

Nas crianças a fosfatemia é considerada normal quando dentro do intervalo 4,8-8,2mg/dL nos primeiros cinco dias de vida, dentro de 3,8-6,5mg/dL até aos três anos de idade, dentro de 3,7-5,6mg/dL entre os quatro e os onze anos de idade, dentro de 2,9-5,4mg/dL entre os doze e os quinze anos de idade e dentro de 2,7-4,7mg/dL daí até à idade adulta, inclusive³⁷.

Destaca-se ainda a existência de um ritmo circadiano dos níveis séricos de fosfato e da alteração destes com a alimentação, pelo que se recomenda que o fosfato sérico seja doseado em jejum e no início da manhã.

ii) Perda renal de fosfato

É avaliada através do cálculo da relação entre a reabsorção tubular máxima de fosfato e a taxa de filtração glomerular (TmP/TFG)³⁸. A demonstração da perda renal anómala de fosfato é suficiente para caracterizar o raquitismo como hipofosfatémico, mesmo na presença de normofosfatémia⁵. Contudo, o aumento do fosfato urinário é insuficiente para diagnosticar XLH.

A fosfatúria (TmP/TFG), calculada através do normograma de Walton e Bijvoet, também apresenta valores variáveis com a idade: dentro de 3,6-8,6mg/dL nos primeiros dias de vida, 3,7-8,25mg/dL até aos três meses de idade, 2,9-6,5mg/dL entre os três e os seis meses de idade, 2,9-6,1mg/dL até aos quinze anos de idade e 2,2-3,6mg/dL desde então até ao fim de vida³⁹.

iii) FGF23

Embora a XLH seja uma doença mediada pelo excesso de FGF23 circulante, é possível a presença de valores normais do mesmo, que serão sempre anómalos numa situação de hipofosfatémia. A secreção de FGF23 é particularmente sensível ao aporte dos constituintes da terapêutica convencional (fosfato e vitamina-D), pelo que a sua análise apresenta utilidade máxima nos casos suspeitos que ainda não foram tratados^{5,40}.

iv) Fosfatase alcalina

A elevação dos níveis séricos de fosfatase alcalina constitui um marcador fiável do grau de atividade do raquitismo e/ou da osteomalácia em todas as idades³. É menos exuberante na XLH do que nos casos de raquitismo secundários a perturbações do metabolismo da vitamina-D¹². No adulto cerca de metade da ALP total é proveniente dos hepatócitos. Por este motivo o estudo da ALP total é adequado na criança mas não no adulto, onde é preferível medir especificamente a ALP óssea^{5,6}.

v) Calcémia e calciúria

Nos doentes com XLH não tratados os valores de calcemia e de calciúria são próximos do limite inferior da normalidade ou até levemente abaixo do mesmo. Tal poderá dever-se à menor quantidade de vitamina-D circulante na forma activa¹². À

semelhança do nível sérico de ALP, a redução da calcémia e da calciúria relacionam-se com o grau de atividade da doença e normalizam com o tratamento da doença^{3,6}.

vi) Hormona paratiroideia (PTH)

Nas formas hipofosfatémicas de raquitismo os níveis séricos de PTH encontram-se próximos do limite superior da normalidade. O aumento muito significativo da PTH à apresentação sugere que o raquitismo será de etiologia nutricional²³.

5. Diagnóstico

O diagnóstico de XLH assenta na associação de achados clínicos, analíticos e radiológicos típicos, podendo ser confirmado por estudo genético.

Nos casos sem história prévia de mutações do gene *PHEX* na família, a eficácia na sua identificação é de cerca de 70-90%³.

O estudo genético também se encontra indicado na necessidade de excluir outras causas possíveis de raquitismo hipofosfatémico, na presença de achados menos característicos ou de um padrão de heritabilidade da doença incompatível com a de uma doença ligada ao X, por exemplo^{3,5,12}.

Certas alterações genéticas, como deleções extensas ou situações de mosaicismo genético são mais difíceis de identificar e obrigam à utilização de várias técnicas de estudo genético para que se alcance o diagnóstico^{3,41,42}.

No adulto a XLH deve ser considerada perante antecedentes pessoais e familiares sugestivos de raquitismo, associados às complicações típicas da doença na presença de hipofosfatémia⁵.

Adicionalmente, a identificação de XLH num indivíduo de um seio familiar saudável justifica o seu rastreio nos familiares que possam ser portadores da mesma. Sugere-se que os parentes afetados e a criança, se já na adolescência, sejam informados sobre a hereditabilidade da doença e sobre os recursos disponíveis para evitar a sua transmissão^{3,5}.

Após o diagnóstico de XLH a apreciação da gravidade do raquitismo baseia-se na análise sérica do fósforo, cálcio, ALP e da PTH, no estudo imagiológico dos membros inferiores e da distância intermaleolar e intercondilar, e pela avaliação da

funcionalidade segundo a pontuação no 6MWT³. Em idade precoce deve ser averiguada a possível presença de craniossinostose ou de hipertensão intracraniana^{43,44}. Todas as alterações esqueléticas suspeitas que se observem durante o crescimento devem ser estudadas radiologicamente nos planos coronal e sagital e no seu perfil torsional. A avaliação da função auditiva e da cavidade oral são difíceis em crianças muito pequenas e devem ser realizadas à posteriori, entre os 3 e os 5 anos de idade. Está também indicada a avaliação analítica e ecográfica renal regular.

6. Diagnóstico diferencial

As restantes causas de raquitismo hipofosfatémico constituem o diagnóstico diferencial de XLH. Incluem raquitismo hipofosfatémico de transmissão autossómica dominante (ADHR), o raquitismo hipofosfatémico de transmissão autossómica recessiva (ARHR) tipos 1, 2 e 3, a osteomalácia secundária à secreção de FGF23 por tumores mesenquimais (TIO), o raquitismo hipofosfatémico associado a hiperparatiroidismo (HRHPT), o raquitismo hipofosfatémico associado à hipercalcúria (HHRH), e situações de raquitismo no contexto de Síndrome de Fanconi ou secundárias à disfunção tubular por tóxicos²³.

7. Complicações

A XLH é uma doença multissistémica, afetando diferentes órgãos em diferentes fases da vida do doente^{3,12}. Destacam-se as seguintes manifestações:

1. Doença dentária

A doença dentária é particularmente comum nos indivíduos com XLH. Destacam-se as infeções endodônticas e a periodontite. Quer os abscessos endodônticos quer a periodontite são causas importantes da perda de peças dentárias na idade adulta . De referir que em crianças com XLH é comum o atraso do desenvolvimento dentário e a presença de padrões de erupção dentária anormais, bem como o frequência de determinadas formas de má-oclusão, em particular o retrognatismo. As alterações dentárias são particularmente difíceis de corrigir na doença não tratada pois esta parece prejudicar a eficácia das intervenções ortodônticas^{1,3,21}.

i) Infecções endodônticas

Quer nas crianças quer nos adultos com XLH a principal manifestação dentária de XLH é o desenvolvimento de infecções da polpa em dentes aparentemente saudáveis⁴⁵. Estas infecções ocorrem dentro de dentes que externamente podem parecer perfeitamente saudáveis e progridem a uma velocidade variável, por vezes muito lentamente, só se tornando evidentes sob forma de um abscesso dentário após vários anos de doença. Apresentam risco de disseminação óssea, especialmente rápida nas crianças cuja dentição ainda é temporária, bem como de disseminação para os tecidos da face (celulite maxilofacial). Esta situação é agravada pela dificuldade em fazer um diagnóstico precoce dada a ausência de sinais externos de degradação dentária ⁴⁶.

As infecções dentárias nos doentes com XLH devem-se primariamente à deficiente mineralização da dentina⁴⁷. Estudos histológicos identificaram finas faixas de tecido não mineralizado na região peripulpar da dentina, bem como fissuras microscópicas que se pensa constituírem uma porta de entrada para microorganismos da flora oral⁴⁸. Pensa-se que o déficit de PHEX prejudique a mineralização dentária através da acumulação de proteínas com ação inibitória sobre a mesma na matriz extracelular da dentina (como o MEPE e a osteopontina), as quais seriam pela PHEX degradadas^{21,49}.

A observação radiológica identifica também dentes com características sugestivas de fragilidade: uma camada de esmalte estreita e uma dentina hipodensa, bem como câmaras pulpares volumosas com cornos pulpares longos e superficiais que chegam a atingir a transição entre o esmalte e a dentina. Esta morfologia dentária é denominada taurodontismo⁴⁷.

ii) Periodontite

Em todas as idades a presença de periodontite é característica do quadro clínico da XLH²¹. Nos adultos com XLH confirmou-se o desenvolvimento de periodontite com maior frequência e gravidade que em indivíduos saudáveis da mesma idade, com aumento do risco de perda de peças dentárias ao longo da vida associado⁴⁶. Esta complicação deve-se ao estreitamento do cimento dentário e à deficiente mineralização do osso alveolar, por vezes com perda da própria *lamina dura*, o que fragiliza a adesão ligamentar dos dentes ao osso mandibular^{46,50}.

2. Hipoacúsia e surdez neurosensorial

A perda de acuidade auditiva para frequências altas e baixas do tipo neurosensorial é uma complicação comum das formas hipofosfatémicas de raquitismo^{21,51}. Os estudos sobre a sua prevalência na XLH são escassos e de má qualidade²¹, pelo que se desconhece a sua prevalência nesta doença. Geralmente manifesta-se em idade adulta, mas casos tão precoces quanto aos onze anos de idade já foram descritos⁵.

Estudos em modelos murinos sugerem que o principal agente promotor da hipoacusia será o FGF23 e não a hipofosfatemia nem a deficiente mineralização óssea¹. Do ponto de vista radiológico, observa-se osteosclerose e espessamento do osso temporal, com estreitamento do canal auditivo interno predominantemente na porção média, mas o seu impacto funcional ainda não foi descrito⁴⁶.

3. Complicações cranioencefálicas

Destaca-se, na criança pequena, o desenvolvimento de craniossinostose e da malformação de Arnold-Chiari tipo 1²¹.

i) Craniossinostose

É uma malformação craniana que surge durante o primeiro ano de vida e que resulta da fusão prematura de suturas cranianas. A morfologia do crânio encontra-se distorcida, tipicamente sob forma de dolicocefalia, e acompanha-se de restrição do crescimento cefálico⁴³, e por vezes de hipertensão intracraniana. Na presença de disfunção ou sinais neurológicos sugestivos desta última situação está indicado o estudo imagiológico com TAC ou RM cranioencefálica⁵.

A dolicocefalia resulta da fusão prematura da sutura sagital e condiciona uma alteração da morfologia craniana caracterizada pela combinação de aplanamento parietal e protusão da frente⁵².

ii) Malformação de Arnold-Chiari tipo 1

Carateriza-se pelo prolapso das amígdalas cerebelares através do foramen magno e observa-se em 25-50% das crianças com XLH. É geralmente assintomática mas poderá manifestar-se sob forma de cefaleia, cervicalgia e sinais sugestivos de compressão medular alta (défices sensitivos e motores, irregularidades do padrão respiratório, apneia central e perda de função de pares cranianos). A sua presença é confirmada imagiologicamente, recorrendo-se à ressonância magnética. À semelhança da hipertensão craniana em outros contextos é tratada através da descompressão medular^{5,43}.

Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes ao desenvolvimento das complicações cranioencefálicas na XLH bem como o impacto da terapêutica com anticorpos anti-FGF23 sob as mesmas ainda são desconhecidos. São importante causa de morbidade nestes doentes quando não reconhecidas e tratadas atempadamente²¹.

4. Complicações musculoesqueléticas:

É comum o desenvolvimento precoce de osteoartrose, entesopatias, pseudofraturas e a presença de desvios de eixo residuais nos membros inferiores¹. A maioria dos doentes refere mialgias e fraqueza muscular, presentes mesmo em indivíduos fisicamente ativos com normal volume muscular^{53,54}. Estas consequências tardias representam uma perda significativa de capacidade física, de autonomia e de qualidade de vida⁵.

As entesopatias desenvolvem-se nas inserções tendinosas e manifestam-se sob forma de rigidez articular e dor²¹ e incidem sobretudo nas articulações das mãos, pés, coluna vertebral e bacia, com gravidade variável. São tanto mais prevalentes quanto mais envelhecida é a população de doentes estudada³³ e o seu desenvolvimento parece não ser mitigado com a realização da terapêutica convencional de XLH⁵⁵. Frequentemente, o tratamento destas complicações obriga à realização de procedimentos cirúrgicos corretivos, com morbidade própria associada¹.

8. Tratamento

Uma vez estabelecido o diagnóstico de XLH, o tratamento deve ser iniciado o quanto antes, uma vez que o início precoce da terapêutica e a sua maior duração têm um impacto positivo na prevenção e correção das várias manifestações da doença³. O tratamento da XLH divide-se em diversos componentes, nomeadamente: (1) Tratamento farmacológico; (2) Tratamento cirúrgico de deformidades ósseas; (3) Reabilitação e condicionamento físico; (4) Tratamento da doença dentária e (5) Tratamento da hipoacúsia³. Tratando-se de uma doença com afeção de diversos sistemas, sugere-se que os doentes sejam acompanhados por uma equipa multidisciplinar dirigida por um médico com experiência em XLH⁵.

1. Tratamento farmacológico

Atualmente, existem duas estratégias de tratamento farmacológico na XLH: o tratamento convencional, baseado na suplementação de fosfato e na administração de um análogo ativo da vitamina D; e o tratamento com burosumab, um anticorpo monoclonal anti-FGF23 desenvolvido mais recentemente^{7,8}.

i) Tratamento convencional

O tratamento convencional tem por base a compensação direta do défice de vitamina D e da depleção de fosfato causados pelo excesso de FGF23. A associação da administração de vitamina D à suplementação de fosfato é necessária para diminuir a perda renal do mesmo, aumentar a sua absorção intestinal e reduzir o risco de desenvolvimento de hiperparatiroidismo secundário associado⁵.

As doses recomendadas na suplementação de crianças são de 20-30 ng/Kg/dia de calcitriol e 20-60 mg/Kg/dia de fósforo elementar, passando para 0,5-0,75 mcg/dia de calcitriol e 750-1600 mg/dia de fósforo elementar, em 2-4 tomas, nos adultos⁵.

As doses de vitamina D administradas podem ser aumentadas nas fases de crescimento rápido da infância, dada a maior necessidade da mesma nestes períodos³. Apesar das recomendações existentes, as doses administradas têm de ser ajustadas com frequência, com base na ALP sérica, na calciúria e nos valores de PTH sérica. Perante níveis ainda elevados de PTH, deve aumentar-se a dose de vitamina D,

enquanto a calciúria se mantiver normal, bem como reduzir-se a dose de fosfato administrado⁵.

Uma vez que, após a sua administração, os níveis séricos de fosfato voltam rapidamente a níveis patologicamente baixos, recomenda-se a administração da dose diária de fosfato em 4-6 tomas ao longo do dia. No entanto, é importante otimizar a adesão dos doentes para com a terapêutica e, em adolescentes, a redução do número de tomas de fosfato para 2-3 vezes por dia pode ser benéfica⁵.

A vitamina-D, por sua vez, deve ser administrada 1 ou 2 vezes por dia, conforme se trate, respetivamente, de alfacalcidol ou calcitriol. A dose de alfacalcidol deve ser 1,5 a 2 vezes superior à de calcitriol⁵.

Em crianças diagnosticadas antes do desenvolvimento de manifestações da doença, o objetivo da terapêutica é a prevenção do surgimento das mesmas⁵. Após o início do tratamento, a normalização da ALP sérica e a atenuação dos sinais radiológicos de raquitismo constituem os objetivos iniciais. O objectivo nunca deverá ser a normalização da fosfatémia, uma vez que isso causaria necessariamente um aumento da PTH e associa-se a nefrocalcinose e calcificações extra-ósseas.

Com o tratamento adequado, é expectável a redução da ALP para níveis normais-altos dentro de 1 ano³, bem como a eliminação de lesões ósseas¹², a redução da dor e das alterações da marcha em 30-60% dos doentes^{3,57}, a subida do percentil da estatura em 1 desvio-padrão¹² e ainda a redução da incidência de abscessos dentários¹².

Apesar de todos os seus benefícios, o tratamento convencional da XLH está associado a algumas limitações e efeitos adversos. Em primeiro lugar, a suplementação não impede a perda renal de fosfato, a hipofosfatémia e o défice de vitamina-D³. A hipercalciúria observada nestes doentes tratados com terapêutica convencional pode conduzir a nefrocalcinose e, eventualmente, a doença renal crónica³. Por fim, existe ainda falta de evidência da eficácia do tratamento convencional na prevenção de complicações tardias da doença, como a entesopatia e a miopatia observada nos doentes com XLH^{3,5,12,55}.

ii) Burosumab

O tratamento com Burosumab, um anticorpo monoclonal anti FGF23, está disponível desde 2018 e atua diretamente pela mitigação dos efeitos deletérios dos níveis elevados de FGF23, com normalização da excreção renal de fosfato e, assim, correção dos valores séricos de fosfato e de vitamina D ativada¹². A administração de burosumab é subcutânea e quinzenal, sendo a dose inicial recomendada de 0,4 mg/Kg e reajustando-se a dose com incrementos de 0,4 mg/Kg até se atingir uma normalização da fosfatémia. A dose máxima do fármaco é de 2 mg/Kg. O pico sérico de burosumab ocorre entre os 7 e os 11 dias após a sua administração subcutânea, sendo esta altura indicada para avaliar a fosfatémia e decidir acerca da necessidade de ajuste de dose^{5,58}. Quando a dose necessária de burosumab se mantiver estável por 3 meses, a fosfatémia pode começar a ser avaliada previamente à administração do fármaco⁵.

A administração deste anticorpo monoclonal associa-se a normalização da fosfatémia e dos níveis séricos de 1,25-hidroxivitamina D, assim como a redução da gravidade das lesões ósseas observáveis radiograficamente, aumento da função locomotora e redução da dor e das limitações de motricidade associadas à doença ao fim de 40-64 semanas de tratamento¹².

O tratamento da XLH com burosumab associa-se às limitações decorrentes da via de administração subcutânea, desconhecendo-se ainda o seu perfil de segurança a longo prazo e a sua eficácia na prevenção de manifestações tardias da doença³.

2. Tratamento cirúrgico de deformidades ósseas

A XLH associa-se a deformidades ósseas importantes, sendo por vezes necessária a sua correção cirúrgica, de forma a melhorar a função e a aliviar a dor nestes doentes.

Classicamente, o tratamento das deformidades ósseas associadas à XLH baseava-se em técnicas de osteotomia realizadas após o atingimento da maturidade óssea. No entanto, com esta abordagem cirúrgica, existia um risco elevado de recorrência das deformidades e de complicações⁵.

Atualmente, recorre-se a técnicas menos invasivas, onde se procura inibir o crescimento ósseo de um dos lados da placa de crescimento, de forma a modular o crescimento do membro e a compensar os desalinhamentos existentes. Ao contrário

daquilo que acontece com as técnicas de osteotomia, estas técnicas de crescimento guiado apenas são viáveis no decorrer do crescimento longitudinal, pelo que só devem ser instituídas até cerca de 2-3 anos antes da cessação do mesmo⁵.

Os desvios no plano coronal são os mais significativos e incapacitantes, sendo que a sua correção determina uma melhoria dos desvios que possam existir a nível sagital ou rotacional. As principais indicações para tratamento cirúrgico são a persistência de deformidades importantes (desalinhamento do eixo mecânico na zona 2 ou superior) e/ou a presença de sintomas incapacitantes apesar de terapêutica médica otimizada por, pelo menos, 12 meses⁵.

3. Reabilitação e condicionamento físico

Os principais objetivos da reabilitação física na XLH são a diminuição da dor óssea e articular, das deformidades, da rigidez e da fraqueza muscular, bem como o aumento da tolerância ao esforço. Não existindo, ainda, orientações específicas para o grupo de doentes com XLH, os programas postos em prática baseiam-se naquilo que está preconizado para doentes com osteoartrose da anca e do joelho, incorporando medidas de fisioterapia, reabilitação, atividade física regular e medidas não farmacológicas de controlo da dor⁵.

4. Tratamento da doença dentária

O tratamento inicial dos abscessos assenta na remoção de tecido infetado da polpa com selagem endodôntica, e na administração de antibioterapia oral se adequada. A disseminação óssea obriga à extração dentária^{5,46}.

O tratamento convencional precoce parece influenciar tanto a qualidade da mineralização da dentição permanente quanto a mineralização dos ossos, diminuindo a incidência de abscessos dentários bem como de periodontite e a sua gravidade, benefício esse que se estende à idade adulta se continuado o tratamento após a infância^{5,59}. Ainda não foi estudado o impacto da utilização nos novos anticorpos anti-FGF23 no curso da doença dentária nesta população de doentes²¹. Em todas as idades são aconselhados hábitos de higiene oral apertados⁴⁶, o acompanhamento regular por um médico dentista e a selagem das microfissuras do esmalte através da aplicação

anual de resinas selantes⁵ . Indivíduos com XLH que cumprem os cuidados mencionados apresentam um estado de saúde oral comparável ao de indivíduos da mesma idade saudáveis^{21,46}.

5. Tratamento da hipoacúsia

Ainda não existem estudos sobre a influência do tratamento da XLH sobre o desenvolvimento de hipoacúsia. A sua abordagem terapêutica não difere daquela que está indicada para a perda de acuidade auditiva neurossensorial em outros contextos degenerativos, assentando em medidas de suporte e prevenção de dano adicional como o uso de “próteses auditivas” e na evicção de sons intensos e de fármacos ototóxicos^{5,46}.

9. Seguimento clínico

O seguimento de crianças com XLH baseia-se em avaliações clínicas, analíticas e imagiológicas regulares, tendo como objetivo monitorizar a progressão da doença, identificar eventuais complicações da mesma e avaliar a adequação, sucesso e eventuais efeitos adversos da terapêutica. Como já foi referido anteriormente, o seguimento deve ser multidisciplinar e guiado por um médico com experiência nesta doença^{3,5}.

1. Avaliação clínica

Clinicamente, a avaliação de crianças com XLH deve basear-se não só na pesquisa e identificação de sinais de raquitismo, como também na avaliação da presença e controlo de outros sintomas, como a dor, a disfunção muscular e a fadiga⁵.

Atualmente, recomenda-se a pesquisa de sinais de raquitismo duas vezes por ano, devendo a avaliação incluir a medição das distâncias intercondiliana e intermaleolar, bem como a medição da estatura e a avaliação da velocidade de crescimento. No contexto do desenvolvimento ósseo, recomenda-se ainda a pesquisa de desvios do alinhamento vertebral em ambos os planos^{3,5}.

Para além das manifestações esqueléticas, a XLH associa-se a outras, como a dor articular e óssea, a fadiga e a disfunção muscular, que devem ser avaliadas pela perceção do doente e dos cuidadores⁵. A função muscular pode ser objetivada através da prova de marcha de 6 minutos⁶⁰.

No que diz respeito às manifestações auditivas da XLH, ainda não existe informação suficiente para desenvolver recomendações de rastreio e acompanhamento de disfunção³, pelo que estes devem ser individualizados.

O acompanhamento de crianças com XLH deve incluir também avaliações da saúde oral, recomendando-se observações dentárias 1 a 2 vezes por ano^{3,5}. Para além da observação dentária, preconiza-se a realização de uma primeira ortopantomografia aos 5 anos, repetindo-se depois perante a suspeita de doença oral⁵.

2. Avaliação imagiológica

A nível imagiológico, a avaliação de doentes com XLH baseia-se, sobretudo, na realização de estudos radiográficos perante manifestações clínicas ou bioquímicas de doença ativa, idealmente recorrendo a métodos com baixa radiação como o sistema EOS⁵.

Nos doentes sob terapêutica convencional com suplementação de fosfato e vitamina D, está ainda indicada a realização periódica de ecografias renais, de modo a identificar processos de nefrocalcinose de forma precoce. Atualmente, recomenda-se a realização deste método de imagem a cada 1-2 anos, devendo a periodicidade da avaliação ser adaptada à calciúria de cada doente³.

3. Avaliação analítica

As avaliações analíticas seriadas também são essenciais no acompanhamento de doentes com XLH, uma vez que permitem não só avaliar a atividade da doença, como também identificar eventuais complicações da mesma e realizar ajustes na terapêutica em curso.

A ALP sérica é um bom marcador da atividade raquítica em crianças e de osteomalácia nos adultos, encontrando-se elevada na doença não tratada ou subtratada e normal na doença controlada^{3,5}. Nos adultos, deve preferir-se a medição dos níveis de ALP óssea, uma vez que cerca de 50% da ALP em circulação é proveniente de hepatócitos. A

calciúria, por sua vez, é útil para inferir acerca da adequação das doses de vitamina D administradas, permitindo, ainda, avaliar o risco de o doente vir a desenvolver nefrocalcinose^{3,21}. A calciúria também é importante na avaliação dos doentes tratados com burosumab, uma vez que este fármaco também se pode associar a uma elevada excreção urinária de cálcio⁷. A PTH sérica deve ser avaliada regularmente, de modo a identificar o desenvolvimento de hiperparatiroidismo secundário, observado em doentes sob terapêutica convencional com suplementação excessiva de fosfato. A PTH também permite identificar hipoparatiroidismo secundário em doentes com níveis insuficientes de fosfato associados a hipervitaminose D^{3,5}.

Em doentes tratados com burosumab, os níveis séricos de fosfato são essenciais para realizar os ajustes necessários à dose do fármaco administrada. Os níveis séricos de FGF23 não constituem um bom parâmetro de follow-up nos doentes com XLH^{5,58}.

10. Prognóstico

Quando o tratamento da doença é desadequado ou insuficiente a XLH sistematicamente condiciona complicações associadas a significativa morbilidade, perda de autonomia e de qualidade de vida^{5,57}. A maioria destes doentes apresenta estatura reduzida, múltiplas deformidades ósseas, cáries em grande número, dor musculoesquelética recorrente que obriga à administração habitual de analgesia e sofrimento psicológico marcado diretamente associado à condição. O tratamento adequado e o acompanhamento médico próximo determinam uma redução significativa da incidência destas complicações^{57,61}.

11. Conclusão

O raquitismo hipofosfatémico ligado ao X é uma doença multissistémica grave que se manifesta em idade precoce. Contudo, existe muito desconhecimento da mesma por parte dos prestadores de cuidados de saúde o qual, acoplado à inespecificidade das suas primeiras manifestações, determina atrasos significativos no seu diagnóstico que condicionam pior prognóstico. O tratamento subótimo da XLH determina significativa perda de autonomia e de qualidade de vida, com muito sofrimento psicológico da criança e da sua família.

Recentemente, a gestão terapêutica da XLH sofreu grandes alterações que justificam que a comunidade médica seja sensibilizada para a necessidade de atualizar o seu conhecimento sobre a mesma. Muito ainda se desconhece sobre os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à XLH mas vários esforços têm sido realizados no sentido do seu esclarecimento; espera-se que o avanço desse conhecimento venha a fornecer ferramentas terapêuticas adicionais que melhorem substancialmente o prognóstico destes doentes.

Agradecimentos

Este trabalho foi realizado durante uma fase de vida pessoal difícil. Gostaria de deixar aqui um sincero agradecimento à Prof^a. Doutora Patrícia Costa Reis pela imensa paciência e dedicação manifesta ao se ter ajustado tanto quanto necessário às minhas possibilidades e limitações durante a sua realização.

Um sincero agradecimento também à Doutora Rosa Stone pela correção minuciosa do trabalho e pelas suas sugestões, que em muito elevaram a sua qualidade.

Um agradecimento final aos amigos Ana Patrícia Trindade, André Balata Branco, Daniel Alexandre Lourenço, Daniel Gao Nunes e Ivo Alexandre Pina pelo seu imenso apoio.

Bibliografia:

1. Anisha Gohil, DO, Erik A. Imel M. FGF23 and Associated Disorders of Phosphate Wasting. *Physiol Behav.* 2019;17:17-34. doi:10.17458/per.vol17.2019.gi.fgf23anddisordersphosphate.FGF23
2. Ornitz DM, Itoh N. The fibroblast growth factor signaling pathway. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol.* 2015;4(3):215-266. doi:10.1002/wdev.176
3. Rothenbuhler A, Schnabel D, Högler W, Linglart A. Diagnosis, treatment-monitoring and follow-up of children and adolescents with X-linked hypophosphatemia (XLH). *Metabolism.* 2020;103. doi:10.1016/j.metabol.2019.03.009
4. Beck-Nielsen SS, Brusgaard K, Rasmussen LM, et al. Phenotype presentation of hypophosphatemic rickets in adults. *Calcif Tissue Int.* 2010;87(2):108-119. doi:10.1007/s00223-010-9373-0
5. Haffner D, Emma F, Eastwood DM, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(7):435-455. doi:10.1038/s41581-019-0152-5
6. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan De Beur SM, Insogna KL. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res.* 2011;26(7):1381-1388. doi:10.1002/jbmr.340
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
8. Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP, et al. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2019;393(10189):2416-2427. doi:10.1016/S0140-6736(19)30654-3
9. Beck-Nielsen SS, Brock-Jacobsen B, Gram J, Brixen K, Jensen TK. Incidence and prevalence of nutritional and hereditary rickets in southern Denmark. *Eur J*

Endocrinol. 2009;160(3):491-497. doi:10.1530/EJE-08-0818

10. Endo I, Fukumoto S, Ozono K, et al. Nationwide survey of fibroblast growth factor 23 (FGF23)-related hypophosphatemic diseases in Japan: Prevalence, biochemical data and treatment. *Endocr J.* 2015;62(9):811-816. doi:10.1507/endocrj.EJ15-0275
11. Rafaelsen S, Johansson S, Ræder H, Bjerknes R. Hereditary hypophosphatemia in Norway: A retrospective population-based study of genotypes, phenotypes, and treatment complications. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(2):125-136. doi:10.1530/EJE-15-0515
12. Lambert AS, Zhukouskaya V, Rothenbuhler A, Linglart A. X-linked hypophosphatemia: Management and treatment prospects. *Jt Bone Spine.* 2019;86(6):731-738. doi:10.1016/j.jbspin.2019.01.012
13. Penido MGMG, Alon US. Hypophosphatemic rickets due to perturbations in renal tubular function. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(3):361-373. doi:10.1007/s00467-013-2466-z
14. Carpenter TO, Shaw NJ, Portale AA, Ward LM, Abrams SA, Pettifor JM. Rickets. *Nat Rev Dis Prim.* 2017;3. doi:10.1038/nrdp.2017.101
15. Tiosano D, Hochberg Z. Hypophosphatemia: The common denominator of all rickets. *J Bone Miner Metab.* 2009;27(4):392-401. doi:10.1007/s00774-009-0079-1
16. Sabbagh Y, Carpenter TO, Demay MB. Hypophosphatemia leads to rickets by impairing caspase-mediated apoptosis of hypertrophic chondrocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(27):9637-9642. doi:10.1073/pnas.0502249102
17. Murer H, Forster I, Biber J. The sodium phosphate cotransporter family SLC34. *Pflugers Arch Eur J Physiol.* 2004;447(5):763-767. doi:10.1007/s00424-003-1072-5
18. Chanakul A, Zhang MYH, Louw A, et al. FGF-23 Regulates CYP27B1 Transcription in the Kidney and in Extra-Renal Tissues. *PLoS One.* 2013;8(9).

doi:10.1371/journal.pone.0072816

19. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res.* 2004;19(3):429-435. doi:10.1359/JBMR.0301264
20. Andrukhova O, Zeitz U, Goetz R, Mohammadi M, Lanske B, Erben RG. FGF23 acts directly on renal proximal tubules to induce phosphaturia through activation of the ERK1/2-SGK1 signaling pathway. *Bone.* 2012;51(3):621-628. doi:10.1016/j.bone.2012.05.015
21. Beck-Nielsen SS, Mughal Z, Haffner D, et al. FGF23 and its role in X-linked hypophosphatemia-related morbidity. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):1-25. doi:10.1186/s13023-019-1014-8
22. Ferrari SL, Bonjour JP, Rizzoli R. Fibroblast growth factor-23 relationship to dietary phosphate and renal phosphate handling in healthy young men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1519-1524. doi:10.1210/jc.2004-1039
23. Acar S, Demir K, Shi Y. Genetic Causes of Rickets. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2017;9(Suppl 2):88-105. doi:10.4274/jcrpe.2017.S008
24. Miller WL. Genetic disorders of Vitamin D biosynthesis and degradation. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017;165:101-108. doi:10.1016/j.jsbmb.2016.04.001
25. Ruchon AF, Marcinkiewicz M, Siegfried G, et al. Pex mRNA is localized in developing mouse osteoblasts and odontoblasts. *J Histochem Cytochem.* 1998;46(4):459-468. doi:10.1177/002215549804600405
26. Barros NMT, Hoac B, Neves RL, et al. Proteolytic processing of osteopontin by PHEX and accumulation of osteopontin fragments in Hyp mouse bone, the murine model of X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res.* 2013;28(3):688-699. doi:10.1002/jbmr.1766
27. Sabbagh Y, Boileau G, DesGroseillers L, Tenenhouse HS. Disease-causing missense mutations in the PHEX gene interfere with membrane targeting of the recombinant protein. *Hum Mol Genet.* 2001;10(15):1539-1546.

doi:10.1093/hmg/10.15.1539

28. Beck-Nielsen SS, Brixen K, Gram J, Brusgaard K. Mutational analysis of PHEX, FGF23, DMP1, SLC34A3 and CLCN5 in patients with hypophosphatemic rickets. *J Hum Genet.* 2012;57(7):453-458. doi:10.1038/jhg.2012.56
29. Gaucher C, Walrant-Debray O, Nguyen TM, Esterle L, Garabédian M, Jehan F. PHEX analysis in 118 pedigrees reveals new genetic clues in hypophosphatemic rickets. *Hum Genet.* 2009;125(4):401-411. doi:10.1007/s00439-009-0631-z
30. Liu S, Quarles LD. How fibroblast growth factor 23 works. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(6):1637-1647. doi:10.1681/ASN.2007010068
31. Itoh N, Ohta H, Konishi M. Endocrine FGFs: Evolution, Physiology, Pathophysiology, and Pharmacotherapy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2015;6(September):1-9. doi:10.3389/fendo.2015.00154
32. Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M, et al. Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by Klotho. *J Biol Chem.* 2006;281(10):6120-6123. doi:10.1074/jbc.C500457200
33. Che H, Roux C, Etcheto A, et al. Impaired quality of life in adults with X-linked hypophosphatemia and skeletal symptoms. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(3):325-333. doi:10.1530/EJE-15-0661
34. Živičnjak M, Schnabel D, Billing H, et al. Age-related stature and linear body segments in children with X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(2):223-231. doi:10.1007/s00467-010-1705-9
35. 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.* 2018;41(5):865-876. doi:10.1007/s10545-018-0147-6
36. Cheung M, Roschger P, Klaushofer K, et al. Cortical and trabecular bone density in X-linked hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(5):954-961. doi:10.1210/jc.2012-4133
37. Elsevier. Nelson Textbook of Pediatrics 20th edition. Published online

2016:3464-3472. doi:10.1056/nejmp1910603

38. Brodehl J, Krause A, Hoyer PF. Assessment of maximal tubular phosphate reabsorption: comparison of direct measurement with the nomogram of Bijvoet. *Pediatr Nephrol.* 1988;2(2):183-189. doi:10.1007/BF00862587
39. Payne RB. Renal tubular reabsorption of phosphate (Tmp/GFR): indications and interpretation. *Dep Chem Pathol St Jame's Univ Hosp Leeds.* Published online 1998. www.journal.uta45jakarta.ac.id
40. Endo I, Fukumoto S, Ozono K, et al. Clinical usefulness of measurement of fibroblast growth factor 23 (FGF23) in hypophosphatemic patients. Proposal of diagnostic criteria using FGF23 measurement. *Bone.* 2008;42(6):1235-1239. doi:10.1016/j.bone.2008.02.014
41. Goji K, Ozaki K, Sadewa AH, Nishio H, Matsuo M. Clinical case seminar: Somatic and germline mosaicism for a mutation of the PHEX gene can lead to genetic transmission of X-linked hypophosphatemic rickets that mimics an autosomal dominant trait. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(2):365-370. doi:10.1210/jc.2005-1776
42. Christie PT, Harding B, Nesbit MA, Whyte MP, Thakker R V. X-linked hypophosphatemia attributable to pseudoexons of the PHEX gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(8):3840-3844. doi:10.1210/jcem.86.8.7730
43. Rothenbuhler A, Fadel N, Debza Y, et al. High Incidence of Cranial Synostosis and Chiari I Malformation in Children With X-Linked Hypophosphatemic Rickets (XLHR). *J Bone Miner Res.* 2019;34(3):490-496. doi:10.1002/jbmr.3614
44. Vega RA, Opalak C, Harshbarger RJ, et al. Hypophosphatemic rickets and craniosynostosis: A multicenter case series. *J Neurosurg Pediatr.* 2016;17(6):694-700. doi:10.3171/2015.10.PEDS15273
45. Baroncelli GI, Angiolini M, Ninni E, Galli V, Saggese R, Giuca MR. Prevalence and pathogenesis of dental and periodontal lesions in children with X-linked hypophosphatemic rickets. *Eur J Paediatr Dent.* 2006;7(2):61-66.

46. Linglart A, Bioso-Duplan M, Briot K, et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocr Connect.* 2014;3(1):R13-R30. doi:10.1530/ec-13-0103
47. Opsahl Vital S, Gaucher C, Bardet C, et al. Tooth dentin defects reflect genetic disorders affecting bone mineralization. *Bone.* 2012;50(4):989-997. doi:10.1016/j.bone.2012.01.010
48. Murayama T, Iwatsubo R, Akiyama S, Amano A, Morisaki I. Familial hypophosphatemic vitamin d-resistant rickets: Dental findings and histologic study of teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000;90(3):310-316. doi:10.1067/moe.2000.107522
49. Salmon B, Bardet C, Khaddam M, et al. MEPE-Derived ASARM Peptide Inhibits Odontogenic Differentiation of Dental Pulp Stem Cells and Impairs Mineralization in Tooth Models of X-Linked Hypophosphatemia. *PLoS One.* 2013;8(2). doi:10.1371/journal.pone.0056749
50. Ye L, Liu R, White N, Alon US, Cobb CM. Periodontal Status of Patients With Hypophosphatemic Rickets: A Case Series. *J Periodontol.* 2011;82(11):1530-1535. doi:10.1902/jop.2011.100736
51. Fishman G, Miller-Hansen D, Jacobsen C, Singhal VK, Alon US. Hearing impairment in familial X-linked hypophosphatemic rickets. *Eur J Pediatr.* 2004;163(10):622-623. doi:10.1007/s00431-004-1504-z
52. Currarino G. Sagittal synostosis in X-linked hypophosphatemic rickets and related diseases. *Pediatr Radiol.* 2007;37(8):805-812. doi:10.1007/s00247-007-0503-4
53. Veilleux LN, Cheung M, Amor M Ben, Rauch F. Abnormalities in muscle density and muscle function in hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(8):1492-1498. doi:10.1210/jc.2012-1336
54. Veilleux LN, Cheung MS, Glorieux FH, Rauch F. The muscle-bone relationship in X-linked hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(5):990-995. doi:10.1210/jc.2012-4146

55. Econs MJ. Conventional therapy in adults with XLH improves dental manifestations, but not enthesopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(10):3622-3624. doi:10.1210/jc.2015-3229
56. Mills ES, Iorio L, Feinn RS, Duignan KM, Macica CM. Joint replacement in X-linked hypophosphatemia. *J Orthop.* 2019;16(1):55-60. doi:10.1016/j.jor.2018.12.007
57. Quinlan C, Guegan K, Offiah A, et al. Growth in PHEX-associated X-linked hypophosphatemic rickets: The importance of early treatment. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(4):581-588. doi:10.1007/s00467-011-2046-z
58. Agency EM. *Summary of Product Characteristics, Burosumab.*; 2018. doi:10.1201/9780203971093.bmatt
59. Connor J, Olear EA, Insogna KL, et al. Conventional therapy in adults with x-linked hypophosphatemia: Effects on enthesopathy and dental disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(10):3625-3632. doi:10.1210/JC.2015-2199
60. Saraff V, Schneider J, Colleselli V, et al. Sex-, age-, and height-specific reference curves for the 6-min walk test in healthy children and adolescents. *Eur J Pediatr.* 2015;174(6):837-840. doi:10.1007/s00431-014-2454-8
61. Skrinar A, Dvorak-Ewell M, Evins A, et al. The lifelong impact of X-linked hypophosphatemia: Results from a burden of disease survey. *J Endocr Soc.* 2019;3(7):1321-1334. doi:10.1210/js.2018-00365