

O enigma do hiperparatireoidismo primário no raquitismo hipofosfatémico ligado ao cromossoma X – Caso clínico

S. Monteiro¹, D. Carvalho Braga², J.L. Castedo², J.L. Medina³

1 – Interna Complementar do Serviço de Endocrinologia, Assistente livre da FMP. Hospital S. João, Porto.

2 – Assistente Hospitalar Graduado do Serviço de Endocrinologia. Hospital S. João, Porto.

3 – Professor Associado com Agregação, Director do Serviço de Endocrinologia. Hospital de S. João, Porto.

Correspondência:

Dr^a Sara Monteiro › Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital de S. João. Alameda Professor Hernâni Monteiro 4200-319 Porto. E-mail: sarasmonteiro@sapo.pt

RESUMO

O Raquitismo Hipofosfatémico ligado ao cromossoma X é uma doença genética de carácter dominante, causada por mutações inactivadoras do gene PHEX (Phosphate regulating Endopeptidase on the X chromosome). Caracteriza-se por hipofosfatémia, originada por uma diminuição da reabsorção tubular renal de fósforo inorgânico, normocalcémia, e níveis séricos normais-baixos de 1,25-dihidroxitamina D₃ [1,25(OH)₂D₃]. As manifestações cardinais incluem atraso de crescimento e raquitismo ou osteomalácia. Apesar de o hiperparatireoidismo (HPT) secundário ser uma complicação comum do tratamento com suplementos de fosfato, apesar dos níveis circulantes de fosfato sérico nunca atingirem os valores normais com a terapêutica, o HPT autónomo é raro, especialmente na ausência de terapêutica prévia.

Os autores apresentam o caso clínico de uma mulher, de 50 anos de idade, sem terapêutica farmacológica prévia, com raquitismo hipofosfatémico ligado ao cromossoma X e HPT primário. Embora os mecanismos de associação entre HPT e Raquitismo Hipofosfatémico sejam desconhecidos, parece haver uma regulação anómala na produção e/ou degradação da paratormona (PTH) determinada por uma regulação anormal das peptidases, induzida pelo gene PHEX mutante.

PALAVRAS-CHAVE

Raquitismo Hipofosfatémico ligado ao cromossoma X; Hiperparatireoidismo.

SUMMARY

Hypophosphatemic rachitis connected to the X chromosome is a genetic illness of dominant character, caused by disabling mutations of the PHEX gene (Phosphate regulating Endopeptidase on the X chromosome). It is characterized by hypophosphatemia, originated by a decrease of the renal tubular reabsorption of inorganic phosphorus, normocalcemia and low-normal serum levels of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ [1,25(OH)₂D₃]. The cardinal manifestations include a delay of growth and rachitis or osteomalacia. Despite the fact that secondary hyperparathyroidism (HPT) is a common complication of the treatment with phosphate supplements, and that the circulating levels of serum phosphate never attain the normal values with therapeutics, the autonomous HPT is rare, especially in the absence of previous therapeutics. The authors present the clinical case of a 50 year old woman, with previous pharmacological therapeutics, with hypophosphatemic rachitis connected to the X chromosome and Primary HPT. Although the association mechanisms between HPT and Primary Rachitis are unknown, it seems to exist an anomalous regulation in the production and/or degradation of the paratormona (PTH) determined by an abnormal regulation of the peptidases, induced by the mutant PHEX gene.

KEY-WORDS

Hypophosphatemic rachitis connected to the X chromosome; Hyperparathyroidism.

Introdução

O Raquitismo Hipofosfatémico ligado ao cromossoma X (HLX) é um distúrbio genético de carácter dominante, com uma prevalência de um caso para 20.000 indivíduos^{1,2}. Pertence a um grupo isolado de distúrbios renais perdedores de fosfato, cujas manifestações cardinais incluem hipofosfatémia e deficiente mineralização óssea^{1,3}. A entesopatia (calcificação de tendões, ligamentos e cápsulas articulares) também é um achado comum, particularmente em adultos⁴. O HLX é causado por mutações inactivadoras da superfície celular da metaloprotease PHEX (*Phosphate regulating Endopeptidase on the X chromosome*)^{5,6}, enzima implicada na degradação de ambas as hormonas fosfatúricas, designadas fosfatoninas, e inibidores da mineralização, designados minibinas⁷.

A hipofosfatémia pode ser a única manifestação da doença, enquanto as deformidades ósseas, quando presentes, variam de um grau ligeiro a severo⁸. Os indivíduos (X`Y) geralmente exprimem a tríade clássica de hipofosfatémia, deformidades dos membros inferiores e atraso de crescimento. Os achados laboratoriais característicos incluem, fosfato sérico baixo, normocalcémia, excreção urinária de fosfato aumentada, fosfatase alcalina elevada, níveis inapropriadamente normais de 1,25 (OH)₂D₃ e PTHi dentro dos parâmetros da normalidade ou discretamente aumentados. Apesar de o Hiperparatireoidismo (HPT) secundário à terapêutica com fosfato ser comum, bem como o HPT autónomo (terciário) consecutivo a um HPT secundário de longa duração, a presença de HPT primário em doentes com HLX é raro.

Os autores apresentam o caso clínico de uma mulher, de 50 anos de idade, sem terapêutica farmacológica prévia, com raquitismo hipofosfatémico ligado ao cromossoma X e HPT primário.

DESCRIÇÃO DO CASO CLÍNICO

Mulher de 50 anos de idade, referenciada para a consulta de Endocrinologia do Hospital de São João, Porto, por hipofosfatémia.

Referia queixas de parestesias nos membros e artralguas discretas e ocasionais em ambos

os pés, com mais de uma década de evolução. No exame físico, não era evidente qualquer deformidade músculo-esquelética e a estatura era normal (Est-1,57 m). Não fazia qualquer medicação habitual. Apresentava antecedentes conhecidos de bócio micronodular e litíase renal. Tinha 2 filhos do sexo masculino e um sobrinho com atraso de crescimento e arqueamento dos membros inferiores.

O exame radiológico dos membros inferiores revelou discretas calcificações ao nível dos tendões e ligamentos de ambos os pés.

Os exames laboratoriais revelaram hipofosfatémia [fósforo – 20,3 mg/L (N:27-45)] e PTHi discretamente aumentada [PTHi – 89,1 pg/ml (N:10,0-65,0)]. Os restantes doseamentos séricos foram normais [cálcio – 4,2 mEq/L (N:4,2-5,1); magnésio – 1,73 mEq/L (N:1,55-2,05); fosfatase alcalina – 85 U/L (N:38-145); 1,25(OH)₂D₃ – 20 pg/ml (N:16-42)]. Os doseamentos urinários (urina de 24 h) também não apresentaram alterações [cálcio total – 14,5 mEq/L (N:5-15); fósforo inorgânico – 819,7 mg/L (N: 300-1300)]. Foi feito o diagnóstico de raquitismo hipofosfatémico ligado ao cromossoma X e HPT primário.

Dado o quadro de ausência de queixas músculo-esqueléticas graves, presença apenas de parestesias ténues e ocasionais e antecedentes de litíase renal, contrabalançado com o risco de aparecimento de complicações secundárias à terapêutica (agravamento da nefrocalcinose e do HPT). Optou-se por manter a doente em vigilância, inclusivé os níveis de PTHi.

Entretanto, foram contactados os 2 filhos, com o objectivo de serem observados na consulta de Endocrinologia. Um deles, de 17 anos de idade, referia a existência de dores ósseas intensas ao nível dos joelhos e no exame físico apresentava baixa estatura (Est-1,53 m) e arqueamento dos membros inferiores.

No exame radiológico foi possível observar evidências de raquitismo, particularmente ao nível das placas epifisárias dos joelhos. Ausência de fusão completa das placas.

O estudo laboratorial então efectuado revelou hipofosfatémia marcada [fósforo – 16,7 mg/L (N:27-45)] e fosfatase alcalina discretamente aumentada [fosfatase alcalina – 155 U/L (N:38-145)]. Sem outras alterações analíticas [cálcio – 5,0 mEq/L (N:4,2-5,1); magnésio – 1,68 mEq/L

(N:1,55-2,05); $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ – 18 pg/ml (N:16-42); PTHi – 40 pg/ml (N:10,0-65,0)]. Os doseamentos urinários (urina de 24 h) também foram normais [cálcio total – 9,0 mEq/L (N:5-15); fósforo inorgânico – 1025 mg/L (N:300-1300)]. Este doente iniciou terapêutica com fosfato e calcitriol.

O irmão não compareceu à consulta, mas foi efectuada nova solicitação da mesma.

Este caso permite demonstrar que, de facto, nos indivíduos (X'Y) é mais frequente a expressão da tríade clássica de hipofosfatémia, deformidades dos membros inferiores e atraso de crescimento.

COMENTÁRIOS

As manifestações clínicas do HLX são variáveis, oscilando de hipofosfatémia isolada a doença óssea grave e incapacitante¹. Os achados radiológicos são característicos de raquitismo.

Os mecanismos subjacentes incluem vários graus de defeito na reabsorção renal de fosfato, acção e/ou produção de vitamina D alterada, defeitos intrínsecos na função dos osteoblastos que, por sua vez, conduzem a uma deficiente mineralização óssea independente da hipofosfatémia, e a implementação terapêutica com fosfato e calcitriol⁹ não ser efectuada no momento adequado⁷.

Os objectivos terapêuticos do HLX dependem da maturidade óssea do doente. Nas crianças, o principal objectivo é atingir um crescimento longitudinal e concentrações séricas de fosfatase alcalina normais, não sendo importante a normalização do fosfato sérico^{2,10}. Nos adultos, quando já houve fusão das placas epifisárias e a estatura final foi atingida, é controversa a manutenção da terapêutica numa base rotineira. Apesar de as evidências histológicas de osteomalácia recorrerem após interrupção do fosfato e do calcitriol¹¹, a maioria destes doentes não apresenta quaisquer queixas osteoarticulares. Assim, além da manutenção terapêutica não acarretar qualquer benefício, pode conduzir ao aparecimento de complicações, como a nefrocalcinose e o HPT secundário. Logo, é preferível restringir o tratamento aos doentes sintomáticos.

No caso clínico descrito, dado o doente ter história de litíase renal e apenas queixas de parestesias e artralhas ocasionais, optou-se por

não iniciar terapêutica, e manter em vigilância os níveis de PTH. Pelo contrário, no seu filho, optou-se por iniciar terapêutica, dado este ainda não ter atingido a maturidade óssea completa e se encontrar bastante sintomático.

Independentemente dos baixos níveis de fosfato sérico, vários relatos na literatura indicam que, tanto em doentes tratados como não tratados, os níveis de PTH apresentam-se normais ou discretamente aumentados, achado este que aponta para uma produção e/ou secreção anormal de PTH¹².

As alterações da PTH induzidas pela terapêutica incluem, reduções no cálcio e na vitamina D mediadas pelo fosfato e possível acção estimuladora directa do fosfato nas células paratireóides¹³, a qual poderá conduzir a HPT secundário, e diminuição da inibição da secreção da PTH induzida pela vitamina D. Aliás, o HPT secundário é uma complicação comum nos doentes com HLX1, o qual se não tratado se pode tornar autónomo (terciário)¹⁴, especialmente quando é utilizada terapêutica com fosfato em altas doses¹⁵, a qual, por sua vez, irá conduzir a uma maior perda de fosfato com necessidade de paratireoidectomia^{16,17}.

Independentemente das alterações secundárias mencionadas, vários relatos na literatura apontam para a existência de anomalias primárias na secreção da PTH em doentes com HLX. Carpenter et al¹⁴ demonstraram alterações no ritmo circadiano da secreção da PTH, com um aumento nocturno exagerado desta, em paralelo com um aumento nas concentrações séricas de fosfato, incluindo em doentes não tratados. Apesar do número de evidências ser relativamente pequeno, a presença de HPT em crianças e adultos não tratados, aumenta a possibilidade de que os defeitos na produção e secreção de PTH, possam ser uma característica do HLX. Aliás, o facto da endopeptidase de membrana PHEX, estar expressa em abundância nas glândulas paratireóides¹⁸, permite especular de que um possível defeito na função de PHEX possa conduzir a uma diminuição, quer da clivagem do RNAm da PTH, quer à degradação da PTH, dentro ou fora das glândulas paratireóides¹⁹.

Em conclusão, as anomalias na produção e secreção de PTH são comuns em doentes com HLX. Apesar da maioria dos doentes apresentar sinais de HPT secundário relacionado com

a terapêutica, a possibilidade de existência de hiperparatireoidismo autônomo, terciário ou raramente primário, não deve ser negligenciada. Mais estudos são necessários para elucidar a prevalência e história natural da regulação anormal da PTH no HLX, o papel do gene PHEX mutante na indução do HPT e qual a melhor forma de intervenção terapêutica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- DiMeglio LA, White KE, Econs MJ. Disorders of phosphate metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 591-609.
- Tenenhouse HS, Murer H. Disorders of renal tubular phosphate transport. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 240.
- Bielesza B, Klaushofer K, Oberbauer R. Renal phosphate loss in hereditary and acquired disorders of bone mineralization. *Bone* 2004; 35: 1229-1239.
- Polisson RP, Martinez S, Khoury M, et al. Calcification of entheses associated with X-linked hypophosphatemic osteomalacia. *N Engl J Med* 1985; 313: 1.
- The HYP Consortium. A gene (PEX) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Nat Genet* 1995; 11: 130-136.
- Econs MJ, Friedman ME, Rowe PS, et al. A PHEX gene mutation is responsible for adult onset vitamin D resistant hypophosphatemic osteomalacia: evidence that the disorder is not a distinct entity from X-linked hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3459-62.
- Quarles LD. FGF23, PHEX and MEPE regulation of phosphate homeostasis and skeleton mineralization. *Am J Endocrinol Metab* 2003; 285: E1-E9.
- Favus MJ. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Raven Press 1993; 279-282.
- 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* 2003; 88: 3591-3597.
- Glorieux FH, Marie PJ, Pettifor JM, Delvin EE. Bone response of phosphate salts, ergocalciferol and calcitriol in hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets. *N Engl J Med* 1980; 303: 1023.
- Marie PJ, Glorieux FH. Relation between hypomineralized periosteocytic lesions and bone mineralization in vitamin D-resistant rickets. *Calcif Tissue Int* 1983; 35: 443.
- Schmitt CP, Mehls O. The enigma of hyperparathyroidism in hypophosphatemic rickets. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 473-477.
- Silver J, Kilev R, Naveh-Many T. Mechanisms of secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 19: 473-477.
- Carpenter TO, Mitnick MA, Ellison Sa, et al. Nocturnal hyperparathyroidism: a frequent feature of X-linked hypophosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 19: 473-477.
- Mäkitie O, Kooh SW, Sochett E. Prolonged high-dose phosphate treatment: a risk factor for tertiary hyperparathyroidism in X-linked hypophosphatemic rickets. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58: 163-168.
- Rivkees SA, El-Hajj-Fuleihan G, Brown EM, Crawford JD. Tertiary hyperparathyroidism during high phosphate therapy of familial hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1514.
- Knudtson J, Halse J, Monn E, et al. Autonomous hyperparathyroidism in X-linked hypophosphataemia. *Clin Endocrinol* 1995; 42: 199.
- Blydt-Hansen TD, Tenenhouse HS, Goodyer P. PHEX expression in parathyroid gland and parathyroid hormone dysregulation in X-linked hypophosphataemia. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 607-611.
- Bilzékian JP, Potts JT Jr, El-Hajj-Fuleihan G, et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective of a 21st century. *J Bone Miner Res* 2002; 17(Suppl.2): N2-N11.