

COMPLEXO HOSPITAL DE CLÍNICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA
ESPECIALIZAÇÃO EM ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA

BRUNA BREOWICZ DE BITENCOURT

Pesquisa de mutações no gene *PHEX* em pacientes portadores de raquitismo
hipofosfatêmico

Curitiba
2019

BRUNA BREOWICZ DE BITENCOURT

Pesquisa de mutações no gene *PHEX* em pacientes portadores de
raquitismo hipofosfatêmico

Trabalho de conclusão de curso apresentado
ao Programa de Especialização Médica em
Endocrinologia Pediátrica do Departamento
de Pediatria do Complexo Hospital de
Clínicas, Setor de Ciências da Saúde da
Universidade Federal do Paraná, como
requisito parcial para graduação.

Orientador: Prof. Dra. Julienne Angela
Ramires de Carvalho.

Curitiba
2019

RESUMO

O raquitismo hipofosfatêmico (RH) ligado ao X (RHLX) é considerado a causa mais comum de raquitismo hereditário, sendo também a doença genética mais frequente dentre as que causam aumento da perda renal de fosfato. Tem uma incidência de 1/20.000 recém-nascidos vivos e é causado por mutações do gene *PHEX* (gene regulador do fosfato com homologia para endopeptidases). **Objetivos:** Descrever o fenótipo e avaliar a presença de mutações no gene *PHEX* em pacientes pediátricos com diagnóstico clínico de RHLX. **Métodos:** Estudo ambispectivo que avaliou oito pacientes com idade de 0-18 anos, com diagnóstico de RH, atendidos na Unidade de Endocrinologia Pediátrica e no ambulatório de doenças osteometabólicas do Hospital Pequeno Príncipe de Curitiba. Realizada a revisão dos prontuários e a coleta de amostra de mucosa oral com *swab*. O material foi enviado ao laboratório Mendelics de São Paulo, para a pesquisa de mutações no gene *PHEX*. **Resultados:** Dos oito pacientes estudados, cinco eram do sexo feminino. A idade dos pacientes na primeira consulta variou de 0,3 – 10,1 anos, e a idade de diagnóstico variou de 0,9 – 10,1 anos. Havia histórico familiar de RH em 5 de 8 pacientes, nenhum com consanguinidade. Todos apresentavam deformidades ósseas e 5 de 8 pacientes referiam dor óssea. Hipofosfatemia, níveis elevados de fosfatase alcalina e hiperfosfatúria estavam presentes em todos os casos, sendo que 7 dos 8 pacientes possuíam níveis de vitamina D normais. Quatro dos 8 pacientes apresentaram concentrações de PTH dentro do valor de referência e apenas um paciente tinha hipocalcemia ao diagnóstico. Nos oito pacientes foram encontradas mutações no gene *PHEX* (heterozigose, chrX: 22.129.607, com variação T>C; heterozigose, chrX: 22.263.449, com variação G>A; hemizigose chrX: 22.208.620, com variação G>A; hemizigose, chrX: 22.231.074, com variação C>T; heterozigose, chrX: 22.094.578, com variação C>T; hemizigose, chrX: 22.208.575 com variação C>T; heterozigose chrX: 22.295.937 – 22.266.590 com variação CNV), sendo duas delas inéditas na literatura (heterozigose, chrX: 22.129, com variação T>C; heterozigose, chrX: 22.094.578, com variação C>T). **Conclusões:** O estudo permitiu conhecer o fenótipo e o genótipo de crianças e adolescentes brasileiros com RHLX e acrescentou duas novas mutações do *PHEX* até então não descritas na literatura.

Palavras-chave: Raquitismo, hipofosfatemia, *PHEX*.

1. INTRODUÇÃO

O raquitismo hipofosfatêmico (RH) ligado ao X (RHLX) é considerado a causa mais comum de raquitismo hereditário, sendo também a etiologia genética mais frequente dentre as doenças que causam aumento da perda renal de fosfato. Tem uma incidência de 1/20.000 recém-nascidos vivos (1,2).

Trata-se de uma doença de herança dominante, ligada ao cromossomo X, ocasionada por mutações no gene *PHEX* (gene regulador do fosfato com homologia para endopeptidases), localizado na região Xp22.1(3). Contudo, podem ocorrer mutações “de novo”, com transmissão para as gerações subsequentes de maneira dominante ligada ao X (3).

Já foram identificadas diferentes mutações no gene *PHEX*, cuja consequência é o aumento o fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF-23). No rim, o FGF-23 diminui a produção de proteínas envolvidas na reabsorção renal de fosfato e na produção de 1,25(OH)₂ vitamina D. O aumento de FGF-23 leva à perda de fosfato característica do RHLX e causa redução da mineralização óssea e dentária. Sabe-se que o fenótipo é muito variável, com apresentações clínicas de hipofosfatemia leve isolada, até grandes deformidades ósseas com necessidade de correções cirúrgicas (4).

Em média, 70% do fosfato que ingerimos na dieta é absorvido no intestino delgado. Quando as paratireoides funcionam normalmente e tem-se uma ingestão adequada de fosfato, cerca de 85-90% do fosfato filtrado nos rins é reabsorvido. Este processo ocorre principalmente pelos co-transportadores de sódio-fosfato. A expressão destes co-transportadores pode ser alterada pelo paratormônio (PTH) e pelo FGF-23, com redução da disponibilidade destes transportadores na membrana do túbulo proximal e consequente fosfatúria (1).

Durante a infância a doença se caracteriza por níveis normais ou moderadamente elevados de PTH, níveis normais ou moderadamente reduzidos de cálcio sérico e 1,25-(OH)₂ vitamina D, níveis de fosfatase alcalina (FA) elevados, e redução da relação entre a reabsorção de fosfato tubular e a taxa de filtração glomerular (TmP / GFR) (5).

RHLX é um distúrbio multissistêmico que pode estar associado a várias complicações, incluindo abscessos dentários, celulite facial e periodontite, fusão prematura de suturas cranianas, deficiência auditiva, dor articular, estenose do canal medular, dor óssea e baixa estatura. Aproximadamente 50% dos pacientes tratados adequadamente apresentam altura final abaixo de -2DP. Nos membros inferiores é comum a deformidade em varo nas crianças mais novas, e em valgo nas crianças maiores, mais próximas da puberdade. A marcha bamboleante é frequente (6).

Os achados de lesões esqueléticas no RHLX são muito frequentes nas crianças. As alterações radiológicas podem ser vistas na tíbia, fêmur distal, radio e ulna. Ocorre perda de definição esquelética, alargamento das extremidades ósseas com depressão central, com a formação da imagem “em taça” (7).

Além das alterações laboratoriais e clínicas já descritas, a realização de testes genéticos moleculares (pesquisa de mutações no gene *PHEX*) confirma o diagnóstico de RHLX (8).

O tratamento convencional é feito com a reposição de fosfato (30 a 60 mg/kg/dia de fósforo elementar) associada ao calcitriol (30 a 70ng/Kg/dia). O tratamento padrão produz melhora parcial das lesões esqueléticas, diminui o número de cirurgias, aumenta a estatura final, mas pode causar hiperparatireoidismo secundário ou terciário, além de complicações renais como a nefrocalcinose (4).

Outras medicações e hormônios podem ser associados ao tratamento convencional com fosfato e vitamina D em sua forma ativa. Conforme descrito na revisão publicada no Cochrane em 2005, o tratamento com hormônio de crescimento recombinante humano (rhGH) estimula os osteoblastos, ativa a remodelação óssea e melhora a velocidade de crescimento. Tais ações sugerem que a terapia com o rhGH possa ser benéfica para crianças com RHLX. Contudo, existem trabalhos como o de Dieter Haffner e col 2018, que sugerem que o uso de rhGH parece agravar a desproporção entre os segmentos corporais preexistente no RHLX (9).

Levando-se em conta o pequeno número de estudos disponíveis e o número restrito de participantes, as conclusões não são definitivas e, portanto, a indicação de tratamento com rhGH em crianças com RHLX deve ser individualizada (10).

Novas linhas de pesquisa permitiram desenvolver uma terapia específica baseada na fisiopatologia da doença, e não nas suas consequências. Trata-se dos anticorpos monoclonais anti-FGF23. Em abril de 2018, o Burosumab (Crysvita), um anticorpo monoclonal imunoglobulina G1 (IgG1) que se liga ao excesso de fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF-23), tornou-se o primeiro medicamento aprovado para RHLX, nos Estados Unidos e também em países da Europa (11). Atualmente (março de 2019) foi também aprovado para uso no Brasil, para tratamento de adultos e crianças (12).

1.1 OBJETIVOS

1.1.1. Objetivo Geral

Avaliar o fenótipo e o genótipo de pacientes com diagnóstico clínico de RHLX, atendidos na Unidade de Endocrinologia Pediátrica (UEP) e no Hospital Pequeno Príncipe (HPP) de Curitiba, PR.

1.1.2. Objetivos Específicos

- Pesquisar a presença de mutações no gene *PHEX* em pacientes com diagnóstico clínico de RHLX;
- Descrever as características clínicas e laboratoriais dos pacientes;
- Comparar os resultados obtidos com os já descritos na literatura.

2. MÉTODOS

Estudo ambispectivo, que incluiu pacientes pediátricos com diagnóstico clínico de RHLX, em acompanhamento na UEP, e no ambulatório de doenças osteometabólicas do HPP de Curitiba. A população de estudo foi composta por oito pacientes, selecionados a partir de 14 casos com RH. Foram excluídos os indivíduos que possuíam achados clínicos e laboratoriais de nefropatias, doenças metabólicas ou de outras enfermidades causadoras de raquitismo. Foram incluídos os pacientes atendidos no período de 2002 a 2019, com faixa etária de 0-18 anos.

Além da revisão do prontuário dos pacientes, também foram consultadas informações nos portais informatizados do CHC-UFPR (Sistema de Informações Hospitalares –SIH® e mConnect®).

Foram coletadas amostras de mucosa oral com *swab*, e enviadas ao laboratório Mendelics de São Paulo. Após a extração do DNA foi realizada a captura de *exons* com *Agilent Mendelics Custom Panel V3*, seguida do sequenciamento de nova geração do gene *PHEX* com *Illumina HiSeq*. Para o alinhamento e a identificação de variantes foram empregados protocolos de bioinformática, tendo como referência a versão GRCh37 do genoma humano (*Genome Reference Consortium Human Build 38 patch release 13* (GRCh38.p13)).

O projeto de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do CHC-UFPR.

3. RESULTADOS

Dos oito pacientes analisados, três eram do sexo masculino (4,5 e 6) e cinco do sexo feminino. A idade na primeira consulta variou de 0,3 a 10,1 anos, e a idade ao diagnóstico de 0,9 a 10,1 anos. Dois dos 8 pacientes já vieram encaminhados ao serviço de referência após o diagnóstico de RH. A presença de histórico familiar de deformidades ósseas compatíveis com raquitismo foi identificada em 5 dos 8 pacientes. Em relação a estatura dos pais, o escore Z de estatura materna variou de -3,53 a 0,29 DP e da paterna de -2,43 a 1,16 DP. A estatura alvo dos pacientes foi de -2,13 a 0,68 DP. A estatura dos pacientes na primeira consulta foi de -2,42 a 2,86 DP. Dos oito pacientes analisados, sete apresentaram dor óssea, todos tinham deformidades ósseas e alterações radiológicas, sendo que até o momento cinco necessitaram de correção cirúrgica destas deformidades (pacientes 2,3,5,7 e 8). Ainda, 3 dos 8 pacientes apresentaram abscessos dentários (1,4 e 7). No decorrer do acompanhamento, seis indivíduos realizaram ecografia urinária, destes um apresentou nefrocalcinose (paciente número 2).

Os níveis de cálcio sérico variaram entre 8,5-10,8mg/dl, um paciente apresentou hipocalcemia conforme os valores de referência para a idade (paciente número 4), com cálcio sérico de 8,5 mg/dl. Os valores de creatinina sérica não se alteraram em nenhum dos pacientes (0,2-0,6 mg/dl). Ao diagnóstico os oito pacientes apresentaram hipofosfatemia (1,9 a 3,1mg/dl) e FA elevada (432 a 2109 U/L), ambos relativos à faixa etária. Os valores de PTH estavam aumentados em quatro dos oito pacientes (1,3,5 e 8) com valores entre 21 e 172 pg/ml, e as concentrações de 25(OH)₂ vitamina D estavam normais em sete pacientes (13,1-46,1 ng/ml). Um paciente (número 2) apresentou nível sérico de vitamina D abaixo do valor de referência para a faixa etária, 13,1 ng/ml, porém destaca-se que o valor de PTH mantinha-se normal (50,1 pg/ml). Nenhum deles apresentou hipercalciúria (0,4 a 1,79 mg/kg/dia), e todos tinham hiperfosfatúria (40-196 mg/kg/dia).

Dois pacientes (caso número 2 e 5) receberam tratamento com rhGH (Z escore de estatura - 1,7 e - 2,23 DP, respectivamente).

As principais características clínicas e as mutações encontradas no gene *PHEX* estão descritas na tabela 1.

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E MUTAÇÕES NO GENE *PHEX*

Paciente	Idade ao diagnóstico (anos)	Deformidades ósseas na família	Escore Z da Estatura	Escore Z do IMC	Mutação no gene <i>PHEX</i>
1	0,9	SIM	2,86	-0,93	Heterozigose. chrX: 22.129.607. Variação T>C
2	10,1	SIM	-2,23	0,31	Heterozigose. chrX: 22.129.607. Variação T>C
3	2,08	NÃO	-2,01	-0,03	Heterozigose. chrX: 22.263.449. Variação G>A
4	6,9	SIM	-2,42	0,91	Heterozigose. chrX: 22.208.620. Variação G>A
5	0,75	NÃO	-1,76	2,81	Hemizigose. chrX 22.231.074. Variação C>T
6	2,7	NÃO	1,05	2,19	Hemizigose. chrX 22.208.575. Variação C>T
7	7,2	SIM	0,59	2,82	Heterozigose. chrX: 22.094.578. Variação C>T
8	1,8	SIM	-1,65	1,1	Heterozigose. chrX: 22.265.937-22.266.590. Variação CNV. Deleção do éxon 22

Nota: IMC (Índice de massa corpórea); *PHEX* (gene regulador do fosfato com homologia para endopeptidases).

Fonte: O autor.

4. DISCUSSÃO

O RHLX é uma doença ligada ao cromossomo X, causada por mutações inativadoras no gene *PHEX*. Apesar de ser considerada uma doença rara, é a forma mais frequente de raquitismo hipofosfatêmico hereditário (13).

Habitualmente as manifestações clínicas são menos aparentes no sexo feminino, porém as meninas também podem apresentar deformidades ósseas graves. A penetrância da doença é de 100%, mas a variabilidade fenotípica é grande. Em pessoas de uma mesma família observa-se diferentes padrões de crescimento e de acometimento ósseo, mesmo com níveis semelhantes de hipofosfatemia (14).

Aproximadamente 85% a 90% dos pacientes com RH são portadores de mutações do gene *PHEX*. Os homens afetados pela mutação transmitem a condição a todas as filhas e a nenhum de seus filhos. As mulheres acometidas, tem 50% de chance de transmitir a doença a cada um dos filhos e filhas (15).

Quando há casos conhecidos na família, é importante que se investigue o recém-

nascido após a primeira semana de vida, com dosagem sérica de fosfato, creatinina, FA, excreção de fosfato e creatinina urinários para permitir a determinação da taxa de reabsorção tubular de fosfato (TRP). Sabe-se que é possível que o neonato não tenha desenvolvido até o sétimo dia de vida as alterações laboratoriais do raquitismo. Nestes casos, deve-se repetir os exames na evolução (8,16). No atual trabalho, nenhum dos pacientes foi investigado no período neonatal, mesmo nos casos em que se tinha histórico familiar de RH. Há relato de que quando há história familiar da doença a média de idade ao diagnóstico é de 1,3 anos (variação de 0,1 a 14,3 anos) (17,18).

Cerca de um terço dos pacientes com RHLX não possuem familiares acometidos, são os pacientes que apresentam mutações “de novo”. Em um estudo realizado na China, no ano de 2015, foram identificadas 17 mutações em 18 famílias analisadas, sendo que seis das 17 mutações foram “de novo”, o que sugere a frequente ocorrência de casos esporádicos de RHLX. Nestes casos o diagnóstico comumente acaba sendo ainda mais postergado, até por volta de $3,9 \pm 3,1$ anos, variando de 0,9 a 13,1 anos (6,16,19).

No atual trabalho, foi reconhecido em três dos oito pacientes prováveis mutações “de novo”, ou seja, sem outros casos de RHLX na família, com idade do diagnóstico variando entre 0,33 a 10,1 anos nos pacientes com histórico familiar de deformidades ósseas, e entre 0,75 a 2,7 anos nos pacientes sem histórico familiar. Contudo, pela pequena amostra analisada, não é possível afirmar que o diagnóstico seja mais tardio nos pacientes com RHLX já diagnosticado na família, em relação aos pacientes com mutações novas.

O diagnóstico e o tratamento precoces são essenciais para a redução das deformidades raquíticas e da baixa estatura. Ainda se destaca a necessidade de informar o paciente quanto ao padrão de herança genética da doença, antes da transição para a vida adulta (6).

As deformidades dos membros inferiores aparecem precocemente, e por este motivo é comum que o paciente seja avaliado por um médico ortopedista nos primeiros anos de vida. Como certo grau de deformidade em varo em lactentes é considerado normal, este acaba sendo comumente mais um fator de atraso diagnóstico nas crianças com menos de dois anos de idade (8).

A baixa estatura é um achado muito comum entre os pacientes com RHLX, principalmente pelo acometimento do crescimento dos membros inferiores. Destaca-se que a maioria dos pacientes nasce com peso e comprimento adequados, assim como observado no presente estudo. Nos primeiros anos de vida já se inicia o prejuízo do crescimento linear (11). Neste estudo, nem todos os pacientes apresentaram baixa

estatura na primeira consulta (5 de 8), contudo três pacientes apresentavam menos de dois anos idade ao diagnóstico.

As deformidades ósseas estavam presentes em todos os pacientes, em grau variável e com piora no início da deambulação. Com o crescimento as deformidades ficam mais evidentes principalmente nos membros inferiores. Pode ocorrer *geno valgo* e *geno varo*, devido às lesões raquíticas epifisárias na parte distal do fêmur e proximal da tíbia, que passam a suportar maior carga de peso com o início da deambulação.

Nos pacientes com as formas mais graves de RHLX, pode-se observar tíbia em sabre, deformidade da região maxilofacial, atraso no desenvolvimento dos dentes, fragilidade dentária, abscessos e perda dentária (14).

Diferente das crianças com raquitismo por deficiência de vitamina D, os pacientes com RHLX não costumam apresentar hipotonia, fraqueza muscular, tetania e crises convulsivas (13).

Até onde se sabe, o atual trabalho, é o maior estudo clínico com RHLX em uma população pediátrica brasileira, e ressalta-se a importância da pesquisa da mutação no gene *PHEX* para a confirmação diagnóstica da doença e para orientação dos familiares. Destaca-se o fato de que foi evidenciada a mutação no gene *PHEX* em todos os pacientes estudados neste trabalho, sendo duas das mutações descritas inéditas na literatura até o momento. Destes, dois pacientes são do sexo feminino, irmãs sem histórico de consanguinidade entre os pais, com histórico familiar materno de RH.

No ano de 2000, Sabbagh e colaboradores descreveram a presença de 131 mutações no gene *PHEX* causadoras de RHLX. As frequências de diferentes tipos de mutação foram 25% em *frameshifts*, 23% *splicing* alternativo, 22% *missense*, 18% *nonsense*, 8% deleção e 4% de polimorfismos. As mutações foram presentes em todas as porções do gene, resultando em modificação pós-traducional da proteína, com perda da função do *PHEX* (20).

Várias técnicas ou estratégias podem ser necessárias para se chegar ao diagnóstico final de RHLX. Portanto sempre que possível a análise genômica é recomendada (6, 21).

Um estudo publicado em 2011 por Morey M e colaboradores, analisou 36 pacientes com diferentes mutações no gene *PHEX*. As mutações se distribuíram ao longo de todo o gene, afetando quase todos os éxons ou seus íntrons adjacentes. No entanto, a prevalência maior das mutações foi localizada na porção final do gene, que é de fato uma região com alta prevalência de mutações (*hot spot*). Não foi possível relacionar a alteração do genótipo com o fenótipo, sendo frequente que familiares portadores da mesma mutação apresentem fenótipos diferentes. (22,23).

Nos doentes com RHLX, a hipofosfatemia está associada a níveis séricos elevados de fosfatase alcalina, mas os níveis séricos de cálcio, PTH e 1,25 (OH) 2 vitamina D geralmente estão normais. Sabe-se que a hipofosfatemia pode estar presente desde o nascimento, ou se apresentar no decorrer do primeiro ano de vida. Quando a hipofosfatemia aparece, se inicia o acometimento do crescimento e o atraso da maturação esquelética. Este trabalho mostra que metade dos pacientes apresentava níveis de PTH normais, mas um apresentava calcemia abaixo do normal, porém no limite inferior da normalidade e sem elevação de PTH ou hipovitaminose D (13).

O tratamento convencional foi introduzido em 1975, sendo o único tratamento disponível até 2018. Tem como mecanismo a compensação da perda renal de fosfato e da deficiência da 1,25 (OH) 2 vitamina D causados pelos altos níveis de FGF-23. Este tratamento pode reduzir o nível de fosfatase alcalina para o limite superior do normal em cerca de um ano, evitar o aumento das deformidades ósseas, aumentar a estatura em cerca de 1 DP, melhorar a mineralização dentária e diminuir o número de abscessos dentários (18).

Sabe-se que existem limitações com o tratamento convencional, dentre elas a possibilidade de ocorrência de danos renais, deficiência de 1,25 (OH) 2 vitamina D, e o risco de hiperparatireoidismo secundário (pela suplementação crônica de fosfato). A hipercalcúria induzida pelos análogos ativos da vitamina D pode causar nefrocalcinose e insuficiência renal (8).

A presença de nefrocalcinose deve ser monitorada com a realização de ecografias renais com intervalos de dois a cinco anos. Em caso de progressão significativa, orienta-se redução das doses das medicações utilizadas. Não são comuns os casos de nefrocalcinose com prejuízo clínico significativo (4).

No presente estudo, seis pacientes realizaram ecografia renal, com evidência de nefrocalcinose em apenas um caso, sem comprometimento da taxa de filtração glomerular. Contudo, os pacientes eram muito jovens.

O rhGH é uma opção terapêutica adjuvante no RHLX para melhorar a estatura, e que transitoriamente pode melhorar a reabsorção de fosfato (4, 24).

Uma paciente deste estudo está em uso de rhGH associado ao tratamento convencional (calcitriol e fosfato), com importante melhora estatural, atualmente acima do alvo familiar. Um paciente do sexo masculino também fez uso de rhGH associado ao tratamento do RHLX por cerca de três anos com melhora estatural transitória. Houve abandono do tratamento, com redução da velocidade de crescimento e do escore Z de estatura, com estatura final abaixo do alvo familiar.

Em grande parte dos pacientes que recebem o diagnóstico de RHLX

tardamente, a perda de estatura dificilmente consegue ser recuperada com o início do tratamento com calcitriol e fosfato. Nestes casos, embora controverso, o uso de rhGH pode ser benéfico (25).

Um importante fator preditor do crescimento futuro, é o percentil de estatura que o paciente se encontra no início do tratamento com rhGH, como também descrito no trabalho de Dieter Haffner e colaboradores. Os autores evidenciaram a possibilidade do crescimento predominantemente do tronco em relação aos membros inferiores, o que poderia agravar a desproporção corporal já presente. Contudo, sabe-se que o principal objetivo deve ser o diagnóstico precoce, e sempre que possível antes da evidente desaceleração do crescimento e do aparecimento das deformidades esqueléticas (9,14).

A resposta ao tratamento com rhGH mostrou-se variável. Pela falta de estudos controlados que demonstrem a melhora da estatura final, não há evidência clara de que o benefício desta terapia supere o custo e os potenciais efeitos colaterais. Portanto, reserva-se a indicação de rhGH para crianças extremamente baixas (escore Z de estatura inferior a -2,4) para um provável impacto mais significativo (4).

A medicação Burosumab, (anticorpo monoclonal humano dirigido contra o FGF-23) foi recentemente autorizada pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) para ser comercializada no Brasil (março de 2019), para crianças maiores de um ano de idade. Na Europa e nos Estados Unidos da América o tratamento está disponível desde 2018 (8).

O Burosumab neutraliza os efeitos do FGF-23, reestabelecendo a expressão normal do transportador de fosfato e de suas funções. Como consequência aumenta a reabsorção de fosfato pelo túbulo proximal, a produção endógena de 1,25 (OH) 2-vitamina D e a fosfatemia.

O estudo de Carpenter e colaboradores, descreve que em crianças de 5 a 12 anos, o Burosumab foi capaz de manter o nível sérico de fosfato no limite inferior da normalidade quando administrado via subcutânea em intervalos de duas semanas. O manejo da dose é feito de acordo com os níveis de fosfato desejados (26).

Na Europa tem-se utilizado a dose de 0,4 mg/kg por duas semanas inicialmente, e quando necessário, a dose é incrementada até 2 mg/kg ou 90 mg por dose, quinzenalmente. Até o momento não há na literatura estudos a longo prazo, portanto desconhece-se a ocorrência de aumento da incidência de hiperparatireidismo com o tratamento, bem como possíveis alterações da função renal, complicações neurocirúrgicas, otorrinolaringológicas ou reumáticas (27).

Algumas limitações da terapia com Burosumab incluem reações no local da

injeção, ganhos estaturais discretos e dificuldade maior no manejo da dose. Portanto, reforça-se que a estratégia convencional continua sendo o tratamento de primeira linha em crianças com história familiar de XLH ou com diagnóstico precoce de RHLX. O Burosumab deve ser usado apenas em centros de referência, e em pacientes que não tem um controle adequado do raquitismo com o tratamento convencional durante pelo menos um ano, crianças com diagnóstico tardio (após 7 ou 8 anos de idade) e para crianças que desenvolvam hiperparatireoidismo ou nefrocalcinose durante a terapia convencional (26,27).

5. CONCLUSÕES

Os pacientes estudados possuem características clínicas e laboratoriais típicas de raquitismo hipofosfatêmico. O estudo genético confirmou o diagnóstico de RHLX em todos os pacientes e possibilitou a descrição de duas novas mutações.

6. REFERÊNCIAS

1. Mary D Ruppe. The Methodist Hospital Houston, Texas. GeneReviews® (Internet). Initial Posting: 2012, Last Update: 2017.
2. Saggese G, Baroncelli GI. Hypophosphataemic rickets. *Horm Res*. 2000.
3. Ingrid A Holm, Anne E Nelson, Bruce G Robinson, Rebecca S Mason, Deborah J Marsh, Cristopher T Cowell and Thomas O Carpenter. Mutational Analysis and Genotype-Phenotype Correlation of the PHEX Gene in X-Linked Hypophosphatemic Rickets University of Sydney. 2001.
4. 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.
5. Fuente R, Gil-Pena H, Claramunt-Taberner D et al. X-linked hypophosphatemia and growth. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017.
6. Anya Rothenbuhler, Dirk Schnabel, Wolfgang Högler, Agnes Linglart. Diagnosis, treatment-monitoring and follow-up of children and adolescents with X-linked hypophosphatemia (XLH). 2018.
7. Hamilton de Menezes Filho, Luiz Claudio G. de Castro, Durval Damiani. Hypophosphatemic rickets and osteomalacia. 2006.
8. Anne-Sophie Lamberta, Volha Zhukouskayac, Anya Rothenbuhlera, Agnès Linglarta. X-linked hypophosphatemia: Management and treatment prospects. 2018.
9. Dieter Haffner, Richard Nissel, Elke Wu'hl and Otto Mehls. Effects of Growth Hormone Treatment on Body Proportions and Final Height Among Small Children With X-Linked Hypophosphatemic Rickets. 2004
10. Yang HM, Mao M, Yang F, Wan C. Recombinant growth hormone therapy for X-linked hypophosphatemia in children (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005.
11. James CM Chan. Hypophosphatemic Rickets: Practice Essentials, Etiology, Epidemiology. *Medscape*. 2018.
12. Calif Novato. Ultragenyx Announces Approval of Crysvida® (burosumab) in Brazil for the Treatment of X-linked Hypophosphatemia (XLH) in Adults and Children. 2019.
13. Luis Velásquez-Jones, Mara Medeiros-Domingo – Hereditary hypophosphatemic rickets. 2013.

14. Gema Ariceta & Craig B. Langman. Growth in X-linked hypophosphatemic rickets. *European Journal of Pediatrics*. 2007.
15. Martin Bitzan & Paul R. Goodyer. Hypophosphatemic Rickets, *Pediatr Clin N Am*. 2019.
16. Shan-Shan Li, Jie-Mei Gu, Wei-Jia Yu, Jin-wei He, Wen-Zhen Fu and Zhen-Lin Zhang. Seven novel and six de novo PHEX gene mutations in patients with hypophosphatemic rickets. 2015.
17. Carpenter TO, MD. Primary Disorders of Phosphate Metabolism. *Endotext* [Internet]. 2018.
18. Gizard A, Rothenbuhler A, Pejcin Z, et al. Outcomes of orthopedic surgery in a cohort of 49 patients with X-linked hypophosphatemic rickets (XLHR). *EndocrConnect*. 2017.
19. Sezer Acar, Huda A. BinEssa e col. Clinical and genetic characteristics of 15 families with hereditary hypophosphatemia: Novel Mutations in PHEX and SLC34A3. 2018.
20. Yves Sabbagh, Andrew O. Jones and Harriet S. Tenenhouse. DATABASES. PHEXdb a Locus-Specific Database for Mutations Causing X-Linked Hypophosphatemia. 2010.
21. Yue Gao, Zhi-Min Wang, Xia-Lian Li. Analysis of 2 novel mutations of PHEX gene inducing X-linked dominant hypophosphatemia rickets in 2 families Two case reports. 2018.
22. PHEX analysis in 118 pedigrees reveals new genetic clues in hypophosphatemic rickets. *Hum Genet*. 2009.
23. Marcos Morey, Lidia Castro-Feijóo, Jesús Barreiro, Paloma Cabanas e col. Genetic diagnosis of X-linked dominant hypophosphatemic rickets in a cohort study: Tubular reabsorption of phosphate and 1,25(OH)₂D serum levels are associated with PHEX mutation type. 2011.
24. Badi Alenazi, M A Maleque Molla, Abdullah Alshaya, Mahmoud Saleh Al Yammamah. X-linked hypophosphatemic rickets (PHEX mutation): A case report and literature review. 2017.
25. Rachel Bello Vitrial, Ariel Tenenbaum, Liora Lazar, Miriam Davidovits & Yael Lebenthal. Growth hormone treatment in two short peri-pubertal brothers with X-linked hypophosphatemic rickets. 2017.
26. Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA, et al. Burosumab therapy in children with X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med*. 2018.

27. Katherine A. Lyseng-Williamson. Burosumab in X-linked hypophosphatemia: a profile of its use in the USA. 2018.