

FORMAS INCOMUNS DE RAQUITISMO NA INFÂNCIA: RELATO DE CASO

UNCOMMON FORMS OF RICKETS IN CHILDHOOD: A CASE REPORT

Ângela G. de Vasconcellos, Diego A. L. Sousa, Fernanda B. Carneiro, Gabriela P. Rios, Lucas S. F. dos Santos, Luciana M. Pinto, Maíne T. de S. Santos, Marco A. C. C. de Santana, Luís F. Adan¹
Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia (Salvador, Bahia)

Distúrbios na síntese ou na ação da vitamina D constituem importante causa de alterações morfológicas e metabólicas em pacientes pediátricos, resultando em raquitismo. O diagnóstico precoce e o tratamento eficaz podem modificar a evolução clínica. Dentre as formas hereditárias de raquitismo (hipofosfatêmica ligada ao X, autossômica dominante e dependentes de vitamina D tipos I e II), a ligada ao X é a mais comum. Este trabalho propõe-se a revisar o metabolismo da vitamina D e a discutir a fisiopatologia da doença através do relato de caso raro de raquitismo dependente de vitamina D do tipo II.

Palavras-chave: raquitismo, vitamina D, hipofosfatemia, raquitismo dependente de vitamina D.

Vitamin D synthesis or action disorders are important causes of morphological and metabolic disorders in pediatric patients, resulting in rickets. The early diagnosis and adequate therapy may modify the clinical evolution. Among rickets hereditary forms (X-linked hypophosphatemic, autosomal dominant hypophosphatemic and vitamin D dependent – types I and II), the X-linked form is the most common. This article reviews the vitamin D metabolism and discusses the rickets physiopathology by reporting a rare vitamin D dependent type II rickets case.

Key words: Rickets, vitamin D, hypophosphatemia, vitamin D-dependent rickets.

A vitamina D tem duas grandes vias de entrada no organismo: a dieta e a biossíntese na pele após exposição à luz solar⁽¹⁴⁾. A deficiência de vitamina D ou a precária resposta à sua ação são fatores cruciais no desenvolvimento de raquitismo e osteomalácia.

A epidemiologia do raquitismo é pouco estudada, mas sabe-se que é o distúrbio metabólico ósseo mais comum na infância. Trata-se de doença comumente associada à migração de pessoas de países subdesenvolvidos (especialmente asiáticos e africanos) para países desenvolvidos, os quais na maioria, encontram-se em regiões subtropicais com menor incidência de raios ultravioleta e sem a devida compensação nutricional com vitamina D^(11,18, 24).

Evidências indicam novo aumento na frequência de raquitismo por deficiência e concentrações baixas circulantes de vitamina D na população dos EUA⁽²¹⁾. Muitos fatores parecem estar relacionados a este recrudescimento, sendo os principais: baixa ingestão de leite e derivados ou de alimentos ricos em vitamina D, aumento do uso de bloqueadores solares, menor exposição aos raios de sol e baixas concentrações séricas de calcidiol [25(OH)D] em mães que estão amamentando⁽²¹⁾. Entre as formas hereditárias, o raquitismo hipofosfatêmico dominante ligado ao X é o mais comum.

O presente relato tem como objetivo revisar mecanismos fisiopatológicos do raquitismo (Figura 1), esclarecendo pontos cruciais sobre o metabolismo da vitamina D, manifestações

clínicas desta patologia e formas habituais de tratamento através da apresentação de caso clínico de um paciente portador de raquitismo avaliado no Setor Infante-juvenil do Centro de Diabetes e Endocrinologia do Estado da Bahia (CEDEBA).

RELATO DE CASO

Adolescente do sexo masculino, 12 anos, com queixa principal de dificuldade de deambulação desde tenra idade. Refere perda acentuada de fâneros, alargamento das articulações dos tornozelos e punhos, deformidades nas pernas e tórax e dores em membros inferiores desde um ano de vida. Aos dezoito meses, caminhava com apoio e, aos dois anos, deixou de deambular. Ao exame físico atual apresentava-se com peso de 18,2 kg, tensão arterial de 110 x 70 mmHg e pulso radial de 69 bpm. A estatura não pode ser aferida devido à presença de graves deformidades ósseas com encurtamento de membros inferiores, alargamento de epífises e de extremidades ósseas. Apresenta também alopecia universal, tórax em “peito de pombo”, afastamento de escápulas, ombros projetados anteriormente e limitação dos movimentos dos cotovelos e joelhos.

Em virtude da apresentação clínica pouco habitual associando-se alopecia às deformidades ósseas características, suspeitou-se de Raquitismo dependente de vitamina D do tipo II (resistência à vitamina D). O diagnóstico foi confirmado após a realização de exames laboratoriais abaixo descritos (VN, valor normal): fosfatase alcalina, 4.536 U/L (VN: até 645U/L); cálcio sérico, 9,1 mg/dL (VN: 8,8 a 11mg/dL); fósforo sérico, 2,1U/L (VN: 4 a 7U/L); cálcio ionizado, 0,88 nmol/L (VN: 1,13 a 1,32nmol/L); PTH, 292pg/mL (VN: 7 a 53pg/mL); e calcitriol [1,25(OH)₂D], 18,5pg/mL (VN: 16 a 60pg/mL). Foi instituído o tratamento com Calcitriol (1,5mg/dia) e xarope de fosfato (2g/dia), sendo obtida a normalização da calcemia e

Recebido em 22/07/2009

Aceito em 19/12/2009

Endereço para correspondência: Prof. Luís F. Adan, Faculdade de Medicina da Bahia da UFBA, Largo do Terreiro de Jesus - 40025-010 Salvador, BA, Brasil. C-elo: luis.adan@uol.com.br.

Gazeta Médica da Bahia

2010;79:1(Jan-Abr):111-116

© 2010 Gazeta Médica da Bahia. Todos os direitos reservados.

Figura 1. Esquema da síntese e metabolismo da vitamina D (UV = ultravioleta; 7-DHC = 7-deidrocolesterol; NaPT-2 = co-transportador de sódio e fosfato; RTP = reabsorção tubular de fosfato; Ca^{2+} = cálcio; HPO_4^{2-} = fosfato; PTH = paratormônio). Modificado de Holick⁽¹²⁾.

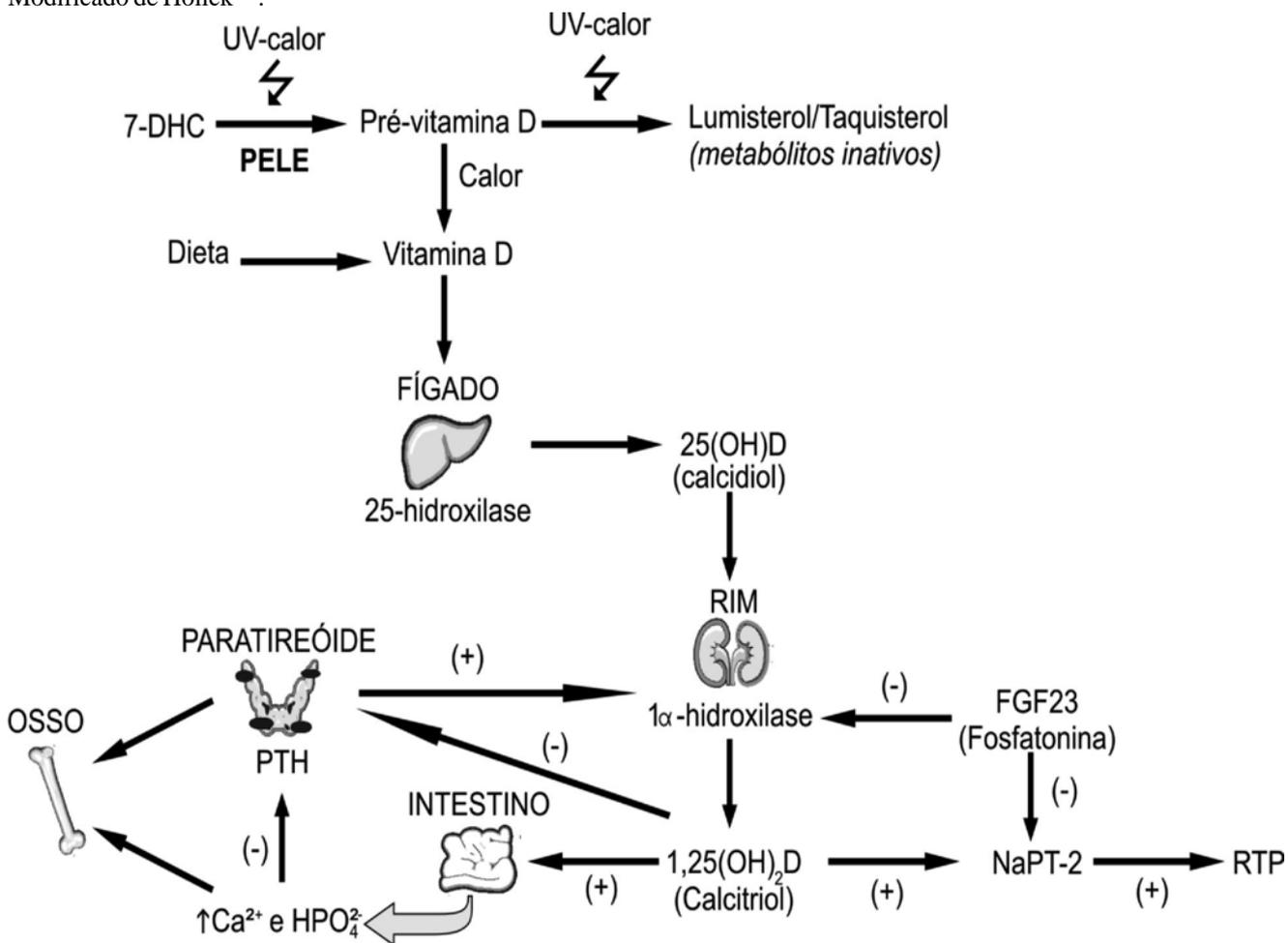


Figura 2. Alopecia universal.



Figura 3. “Peito de Pombo” e alargamento das epífises ósseas.

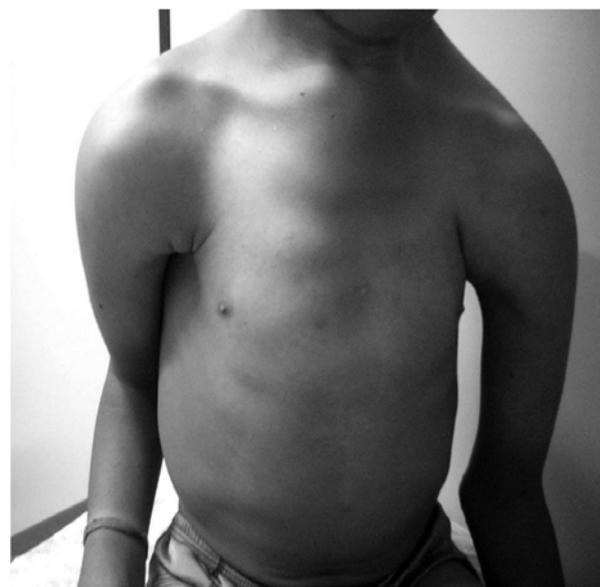


Figura 4. Alargamento das epífises ósseas em membro superior esquerdo.



Figura 5. Deformidades ósseas em membros superiores e inferiores.



melhora da fosfatemia. A criança aguarda avaliação cirúrgica para correção de deformidades ósseas.

DISCUSSÃO

Os seres humanos dispõem de duas fontes possíveis de vitamina D: uma endógena e outra, exógena. A fonte endógena é representada pela síntese da vitamina D na pele a partir da conversão do 7-deidrocolesterol em coledalciferol (vitamina

Figura 6. Acentuada deformidade em perna direita e cisto epidérmico.



Figura 7. Cisto epidérmico.



D_3) em consequência da irradiação pelos raios solares ultravioletas (UV). A quantidade de vitamina D produzida é dependente do nível de pigmentação de melanina na pele e da duração da exposição à luz solar. Estima-se que 90-95% da vitamina D necessária para o organismo provém desta fonte⁽¹²⁾. O complemento de vitamina D é obtido através da dieta, fonte exógena, mas poucos alimentos são naturalmente constituídos dessa vitamina, como peixes marinhos (salmão e cavala), cogumelos desidratados e óleo de fígado de bacalhau.

A vitamina D circula ligada a uma α_1 -globulina plasmática, sendo transportada até o fígado. Nos hepatócitos, ocorre a primeira etapa de ativação do coledalciferol que consiste em sua conversão em 25-hidroxivitamina D [25(OH)D], ou calcidiol, catalisada pela enzima 25-hidroxilase. Esse composto retorna a circulação e é convertido no rim (túbulo renal proximal) pela ação da enzima 1α -hidroxilase em 1,25-diidroxivitamina D [1,25(OH) $_2$ D], o calcitriol ou forma biologicamente ativa da vitamina D. A enzima 1α -hidroxilase é

estimulada pelo paratormônio (PTH), inibida pela fosfatona (FGF23) e, via *feedback*, pela 1,25(OH)₂D (Figura 1).

A 1,25(OH)₂D atua sob receptores específicos para a manutenção dos níveis séricos de cálcio e fósforo através da absorção intestinal e reabsorção renal destas substâncias, além da mobilização do cálcio ósseo (juntamente com PTH). A 1,25(OH)₂D, através do aumento da concentração de cálcio extracelular, controla, indiretamente, a secreção de PTH.

A deficiência de vitamina D, então, causa hipocalcemia com consequente aumento da produção de PTH que leva à ativação da 1 α -hidroxilase renal, aumentando a quantidade de vitamina D ativa e absorção de cálcio; mobilização do cálcio ósseo; diminuição da excreção renal de cálcio; e aumento da excreção renal de fosfato⁽¹³⁾. Dessa forma, há normalização quase total dos níveis séricos de cálcio, porém a hipofosfatemia persiste, deixando a mineralização do osso comprometida.

O raquitismo é a doença resultante da inadequada mineralização da placa de crescimento, portanto do osso em crescimento, e suas manifestações clínicas podem surgir em qualquer faixa etária desde a infância até a adolescência, a depender da causa^(17,18), sendo mais precoces nas formas hereditárias.

Os primeiros sinais clínicos são aqueles referentes ao sistema nervoso. Os lactentes ficam assustadiços, irritáveis e insones^(7,20), apresentando sudorese abundante no segmento cefálico⁽²⁰⁾. Em algumas formas da doença, os recém-nascidos cursam com profunda hipotonia e fraqueza da musculatura proximal⁽⁷⁾. Convulsões decorrentes de hipocalcemia, assim como os sinais de Chvostek e de Trousseau, são características dos raquitismos dependentes de vitamina D⁽¹⁷⁾.

Há atraso no crescimento p \ddot{u} ndero-estatural e no desenvolvimento neuropsicomotor. Esse último devido, em grande parte, ao lento desenvolvimento das funções estáticas e motoras agravado pela carência de fósforo que resulta em atividade muscular diminuída. A baixa estatura deve-se, principalmente, às alterações vertebrais, pélvicas e dos membros inferiores.

As manifestações ósseas são as mais marcantes^(7,20). Nos primeiros meses, aparecem no segmento cefálico, depois no tronco e por fim nos membros; contudo, de acordo com a gravidade do raquitismo, todos os segmentos do corpo podem apresentar concomitantemente essas alterações⁽²⁰⁾. Em torno dos seis meses de idade, o surgimento de bossa frontal com retificação do dorso é evidente. Como existe atraso no fechamento das fontanelas, a criança apresenta crânio volumoso, por vezes simulando hidrocefalia. Esta apresentação se dá, principalmente, pela permanência da fontanela bregmática aberta e ampla até os dois anos de idade ou mais e pelo acúmulo de osteófilos no centro do parietal e do frontal, exibido pela “cabeça quadrada”^(17,20,23).

Outras manifestações no segmento cefálico incluem; craniotabes (amolecimento da escama occipital e das partes posteriores dos parietais), um dos sinais mais precoces do raquitismo^(20,23); retardo no nascimento da primeira dentição; e, nas formas da doença com hipofosfatemia e hipocalcemia,

hipoplasia do esmalte e calcificação inadequada^(7,17). Alopecia parcial ou total, como no caso acima descrito, está presente no raquitismo dependente de vitamina D tipo II⁽¹⁷⁾ (Figura 2).

No t \ddot{o} rax, a caixa torácica deformada pode apresentar um ou mais dos seguintes sinais: rosário raquítico, no qual, as sinostoses costocodrais entre o esterno e a extremidade anterior das costelas se tornam salientes; sulco de Harrison (cintura diafragmática), que se mostra como depressão horizontal das paredes torácicas por baixo do rosário raquítico e corresponde à altura das inserções torácicas do músculo diafragma; t \ddot{o} rax em “peito de pombo” (Figura 3), que apresenta concomitantemente base alargada; e depressão em funil do apêndice xifóide^(17,23). A coluna, em geral pouco acometida, pode apresentar deformidades em “S”, cifose, escoliose e acentuação da lordose lombar^(17,20).

Ocorre alargamento das epífises dos ossos longos (Figuras 3 e 4), principalmente nos punhos e tornozelos. O encurvamento da diáfise em ossos longos dos membros (Figura 5), principalmente fêmur, tibia, fíbula, rádio e ulna, surge na dependência de posições persistentes e de tração muscular sobre o osso amolecido, e origina o *genu varum* ou o *genu valgum*. Fêmur e tibia podem também adquirir convexidade anterior^(7,20) que, se não tratada, resulta em arqueamento com posterior fraturas⁽⁷⁾.

Os ligamentos apresentam-se débeis, frouxos e relaxados, permitindo movimentos amplos das articulações, hiperextensão do joelho, escoliose e queda do tornozelo⁽²⁰⁾. Os músculos, pouco desenvolvidos, são hipotônicos e com força diminuída^(7,20). Músculos abdominais débeis são, em parte, responsáveis pela apresentação de abdome em batráquio e a diástase do músculo reto anterior facilita o aparecimento de hérnia umbilical e obstipação⁽²⁰⁾.

As infecções respiratórias (bronquites, broncopneumonias, atelectasias) são agravadas pelas deformações torácicas, flexibilidade aumentada das paredes do t \ddot{o} rax e pela queda da resistência e imunidade anormal, diarreia ou obstipação e anemia de origem ferropriva⁽²⁰⁾.

Dentre as formas clínicas, destacam-se a deficiência de vitamina D por ingestão reduzida ou por baixa exposição solar e as de causas genéticas ou hereditárias.

O raquitismo hipofostatêmico ligado ao X é o tipo mais comum dos raquitismos hereditários, tendo prevalência de aproximadamente 1:20.000 indivíduos⁽⁶⁾. Alguns pacientes apresentam apenas hipofosfatemia isolada, outros, podem ter doença óssea grave e incapacitante. As manifestações clínicas são mais significativas nos primeiros dois anos de vida, antes do diagnóstico e início do tratamento. Essas crianças apresentam estatura normal ao nascimento. Nesse tipo de raquitismo ocorre mutação do gene PEX ou PHEX (gene regulador do fosfato), localizado no cromossomo X e presente principalmente em osteoblastos e osteócitos, resultando na incapacidade de inativação da fosfatona FGF23 – fator humoral fosfatúrico, membro da família do fator de crescimento dos fibroblastos – que se acumula no organismo⁽⁹⁾. A FGF23 age através da inativação do co-transportador renal de sódio e fosfato (NaTP-2), inibindo assim a reabsorção do fosfato. A

fosfatona também participa do metabolismo da $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, inibindo a atividade da enzima 1α -hidroxilase. Portanto, devido à mutação no gene PHEX, apesar da hipofosfatemia, os níveis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ não se elevam, havendo inadequada ação da vitamina D⁽⁹⁾. Nos exames laboratoriais encontram-se, além da hipofosfatemia, níveis aumentados de fosfatase alcalina, concentrações inapropriadamente normais de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, níveis normais de cálcio e de $25(\text{OH})\text{D}$ e níveis normais a elevados de PTH sérico⁽⁶⁾.

O raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante (ADHR), foi descrito pela primeira vez por Bianchine *et al.* em uma família com perda renal de fosfato^(3, 6). Posteriormente, Econs & McEnery⁽⁸⁾ estudaram uma grande família (79 pessoas) com 23 afetados, possivelmente compartilhando a mesma mutação. Em vários indivíduos, o início da doença ocorreu entre as idades de 14-45 anos, caracterizado por baixa estatura, fraqueza, dores ósseas e pseudofraturas, inclusive com níveis séricos de fosfato previamente normais. Outros pacientes apresentam a doença na infância, mas a perda de fosfato não se mantém na vida adulta⁽¹⁹⁾. Atualmente, sabe-se que o ADHR é uma doença autossômica dominante de penetrância incompleta e que alguns indivíduos podem apresentá-la tardiamente. Nos pacientes, nos quais a doença se manifesta desde a infância, a apresentação clínica e radiológica assemelha-se ao raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X. Nos exames de laboratório, o achado mais comum é a hipofosfatemia com níveis séricos normais de PTH e calcidiol. A alteração genética estudada por Bianchine *et al.*⁽³⁾ deve-se a uma mutação no locus 12p13. Também já foi descrito ADHR causada por mutação no gene para o fator de crescimento de fibroblastos (FGF). Ainda não há mecanismo bioquímico conhecido que explique o comportamento aberrante do metabolismo da vitamina D nesta doença, que é menos comum que a forma ligada ao X.

O raquitismo dependente de vitamina D tipo I, também denominado deficiência da 1α -hidroxilase ou pseudodeficiência da vitamina D, é decorrente de anormalidade no metabolismo da vitamina D^(7, 22). Trata-se de doença genética autossômica recessiva rara decorrente de uma mutação no gene para enzima renal 1α -hidroxilase^(2, 5) com consequente deficiência na produção de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ^(7, 20, 22). Os defeitos ósseos ocorrem cedo, no primeiro ano de vida. Progressivamente os pacientes passam a apresentar os sinais radiológicos clássicos de raquitismo por deficiência de vitamina D e osteomalácia na biópsia óssea^(7, 26). Os achados laboratoriais são hipocalcemia, a qual é frequentemente grave, hipofosfatemia moderada ou fósforo sérico normal, fosfatase alcalina bastante elevada, concentração sérica da $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ bastante diminuída (diferente do raquitismo dependente de vitamina D tipo II), $25(\text{OH})\text{D}$ sérica normal, PTH elevado e cálcio urinário diminuído. A hipocalcemia pode causar hiperparatireoidismo secundário pela elevação do paratormônio, o qual aumenta a excreção urinária de aminoácidos e fosfato^(7, 22). O tratamento para o raquitismo dependente de vitamina D tipo I é baseado na terapia de

substituição utilizando-se uma quantidade fisiológica de calcitriol. Deve ser mantida dose variável entre 0,25 e 1 mcg/dia durante toda a vida para prevenir recorrência. O tratamento é bastante efetivo e tem como objetivo a normalização e manutenção dos níveis séricos de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina e PTH^(20, 22).

O raquitismo dependente de vitamina D tipo II ou resistente à vitamina D, como o do caso apresentado, é doença autossômica recessiva decorrente de mutação pontual no gene que codifica o receptor nuclear da vitamina D^(7, 17). O receptor defeituoso ocasiona menor responsividade do órgão-alvo à forma ativa da vitamina D por meios de mecanismos heterogêneos⁽⁷⁾: incapacidade de ligação da forma ativa da vitamina D^(7, 17), distúrbios de afinidade pelo receptor, deficiências na localização nuclear do complexo hormônio-receptor ou diminuição da afinidade desse complexo ao DNA⁽⁷⁾. O receptor da vitamina D (VDR) pertence à superfamília dos receptores nucleares, que inclui outros receptores como, por exemplo, os dos hormônios esteróides. O VDR possui dois domínios funcionais: um de ligação à vitamina D e outro de ligação ao DNA, onde se localiza a maioria das mutações encontradas no gene do receptor. Clinicamente os pacientes apresentam, além das deformidades ósseas, convulsões e alopecia parcial ou total em 66% dos casos^(7, 17). A alopecia é um dos primeiros sinais e, algumas vezes, ocorre também queda dos supercílios e cílios. A sua causa ainda não é bem esclarecida, mas acredita-se que a viabilidade do gene VDR seja importante para a diferenciação do folículo piloso. Além desses sinais clínicos, os pacientes apresentam também outras anomalias ectodérmicas, como miliária, cistos epidérmicos (Figuras 6 e 7) e oligodontia⁽⁷⁾. O quadro bioquímico configura-se por elevação sérica de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, enquanto que o cálcio está diminuído (característico de resistência hormonal). Além disso, os níveis séricos de PTH, fosfatase alcalina e osteocalcina estão muito aumentados⁽¹⁷⁾.

COMENTÁRIOS FINAIS

O diagnóstico do raquitismo baseia-se na suspeita clínica, pelas manifestações apresentadas, e deve ter confirmação laboratorial e radiológica⁽¹⁸⁾.

Os resultados laboratoriais, essenciais para confirmar o diagnóstico, demonstram fósforo sérico inorgânico diminuído, além de aumento da fosfatase alcalina e cálcio sérico normal ou ligeiramente diminuído. A dosagem do PTH pode sugerir a etiologia do raquitismo; se elevado, normalmente é indicativo de raquitismo hipocalcêmico; ou se normal, associado à normofosfatemia, muito provavelmente, não há alteração do metabolismo de cálcio e fósforo (Tabela 1). A avaliação de enzimas hepáticas é importante para excluir doença hepática como etiologia para o aumento na fosfatase alcalina e de creatinina sérica para investigar insuficiência renal^(7, 23).

Como diagnóstico diferencial, são incluídas doenças que cursam com alterações ósseas (escorbuto, osteogênese imperfeita, condrodistrofias, defeitos no tórax, mal de Pott, sífilis)^(20, 23).

Tabela 1. Diagnóstico diferencial entre as quatro formas de Raquitismo com base nos valores laboratoriais (VIT = vitamina; FA = fosfatase alcalina; Ca = cálcio; P = fósforo; 1,25(OH)₂D = calcitriol; PTH = paratormônio; Cau = cálcio urinário; Pu = fósforo urinário; N = valores normais; ↑ = valores aumentados; ↑↑ = valores muito aumentados; ↓ = valores diminuídos; ↓↓ = valores muito diminuídos). Modificado de Mechica⁽¹⁷⁾

Dx Lab//	HIPOFOSFATÊMICO		DEPENDENTE DE VIT D		
	TIPOS	ligado ao X	autossômico dominante	tipo I	tipo II
FA		↑	↑	↑↑	↑↑
Ca		N	N ou ↓	↓↓	↓
P		↓	↓	N ou ↓	↓
1,25(OH) ₂ D		N	N	↓	↑
PTH		N ou ↑	N	↑	↑↑
Cau		N ou ↓	N ou ↓	↓	↓
Pu		↑	↑	↑	↑

O tratamento do raquitismo seja da forma hipofostatêmico ligado ao X, hipofosfatêmico autossômico dominante, dependente de vitamina D tipo I ou tipo II, consiste basicamente na administração de calcitriol e fosfato inorgânico⁽⁷⁾. A dose deve variar de acordo com o peso corpóreo e a gravidade da doença, sendo recomendado doses diárias de 5.000 a 10.000UI (1mg = 40.000UI) de calcitriol, por períodos de quatro a seis semanas e com descanso de duas semanas, ou dose única, intramuscular, de até 600.000UI, podendo ser repetida três a quatro meses depois^(5, 20). O acompanhamento clínico e ambulatorial é imprescindível, a fim de evitar intoxicação por calcitriol. Correções cirúrgicas podem se fazer necessárias.

REFERÊNCIAS

- Baroncelli GI, Bertelloni S, Sodini F, Galli L, Vanacore T, Fiore L, Saggese G. Genetic advances, biochemical and clinical features and critical approach to treatment of patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatr Endocrinol Rev* 1: 361-79, 2004.
- Berg EE. Rickets. *Orthopaedic Nursing* 23: 53-55, 2004.
- Bianchine JW, Stambler AA, Harrison HE. Familial hypophosphatemic rickets showing autossomal dominant inheritance. *Birth Defects* 7: 287-294, 1971.
- Burnett C, Dent CE, Harper C, Warland BJ. Vitamin D resistant rickets. Analysis of twenty-four pedigrees with hereditary and sporadic cases. *Am J Med* 36: 222-233, 1964.
- Chesney RW. Vitamin D deficiency and rickets. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders* 2: 145-151, 2001.
- DiMeglio LA, Econs MJ. Hypophosphatemic Rickets. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders* 2: 165-173, 2001.
- Drezner MK. Osteomalacia e Raquitismo. In: Cecil RL; Goldman L; Ausiello D (eds.), *Tratado de Medicina Interna*. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 1813-1822, 2005.
- Econs M, McEnery P. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets/osteomalacia: Clinical characterization of a novel renal phosphate-wasting disorder. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 674-681, 1997.
- Goji K, Ozaki K, Sadewa AH, Nishio H, Matsuo M. 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 Endoc Metab* 91: 365-370, 2006.
- Hanley DA, Davison KS. Vitamin D insufficiency in North America. *J Nutr* 135: 332-337, 2005.
- Hannam S, Lee S, Sellars M. Severe vitamin D deficient rickets in black Afro-caribbean children. *Arch Dis Child* 89: 91-92, 2004.
- Holick MF. Vitamin D for Health and in Chronic Kidney Disease. *Seminars in Dialysis* 18: 266-275, 2005.
- Kane AB, Kumar V. Patologia Ambiental e Nutricional. In: Robbins SL, Cotran RS, Kumar V (eds.), *Patologia estrutural e funcional*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 394-400, 2000.
- Linhares ER, Jones DA, Round JM, Edwards RH. Effect of nutrition on vitamin D status: studies on healthy and poorly nourished Brazilian children. *Am J Clin Nutr* 39: 625-30, 1984.
- Brown TA, Zhou J, Xiao ZS, Awad H, Guilak F, Quarles LD. Role of matrix extracellular phosphoglycoprotein in the pathogenesis of X-linked hypophosphatemia. *J Am Soc Nephrol* 16: 1645-1653, 2005.
- Mäkitie O, Doria A, W. Kooh S, Cole W.G, Daneman A, Sochett E. Early Treatment Improves Growth and Biochemical and Radiographic Outcome in X-Linked Hypophosphatemic Rickets. *J Clin Endoc Metab* 88: 3591-3597, 2003.
- Mechica JB. Raquitismo e Osteomalácia. In: Vilar L (ed.), *Endocrinologia Clínica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 878-889, 2006.
- Menezes Filho HC, Setian N, Damiani D. Raquitismos e metabolismo ósseo. *Pediatria (São Paulo)* 30: 41-55, 2008.
- Nunes AB, Castro ML. Raquitismo Hipofosfatêmico: da Clínica à Genética Molecular. *Arq Bras Endocrinol Metab* 44: 125-132, 2000.
- Quarente G, Sperotto G. Raquitismos. In: Marcondes E (ed.), *Pediatria Básica*. São Paulo: Sarvier, p. 665-670, 1991.
- Raiden DJ, Picciano MF. Vitamin D and health in the 21st century: bone and beyond. Executive summary. *Am J Clin Nutr* 80 (Suppl. 6): 1673S-1677S, 2004.
- Rauch F. Etiology and treatment of hypocalcemic rickets in children. UpToDate®. Disponível na internet: <www.uptodate.com> acesso em junho de 2009.
- Rauch F. Overview of rickets in children. UpToDate®. Disponível na internet: <www.uptodate.com> acesso em junho de 2009.
- López SN, Bonet AM, García AO. Raquitismo Carencial em Imigrantes Asiáticos. *An Esp Pediatr* 57: 227-230, 2002.
- Tournis ST, Giannikou PV, Paspatis IN, Katsalira EA, Voskaki IC, Lyritis GP. Co-existence of X-linked hypophosphatemic rickets (XLH) and primary hyperparathyroidism: case report and review of the literature. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 5: 150-154, 2005.
- Wharton B, Bishop N. Rickets. *Lancet* 362: 1389-1400, 2003.
- Winters RW, Graham JB, Williams TF, McFalls VW, Burnett CH. A genetic study of familial hypophosphatemia and vitamin D resistant rickets with a review of the literature. *Medicine* 37: 97, 1958.