

O RAQUITISMO HIPOFOSFATÊMICO E SUA COMPLEXIDADE GENÉTICA E CLÍNICA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

HYPOPHOSPHATEMIC RICKETS AND ITS GENETIC AND CLINICAL COMPLEXITY:
AN INTEGRATIVE LITERATURE REVIEW

RAQUITISMO HIPOFOSFATÊMICO Y SU COMPLEJIDAD GENÉTICA Y CLÍNICA: UNA
REVISIÓN INTEGRAL DE LA LITERATURA

Maria Teresa Veloso Moreira Mousinho¹

Lara Campos Matarazzo²

Luiza Cezemer de Souza³

Gabriela Cantuaria Marinho⁴

Niccole Maria Silva Antonio⁵

Elyka Fernanda Pereira de Melo⁶

RESUMO: O raquitismo hipofosfatêmico, doença genética rara caracterizada por hipofosfatemia decorrente da perda renal excessiva de fosfato, resulta em defeitos na mineralização óssea. Trata-se de um grupo de condições, com destaque para a forma ligada ao cromossomo X associada a mutações no gene PHEX. A fisiopatologia envolve, principalmente, a ação do FGF23, que reduz a reabsorção renal de fosfato e a ativação da vitamina D. Clinicamente, manifesta-se na infância com deformidades ósseas, atraso no crescimento, dor óssea e alterações dentárias, podendo evoluir para osteomalácia na vida adulta. A revisão integrativa analisou estudos publicados entre 1997 e 2025, abordando aspectos genéticos, fisiopatológicos e terapêuticos da doença. Os resultados evidenciam a diversidade de mutações genéticas, especialmente no gene PHEX, e diferentes padrões de herança (ligada ao X, autossômica dominante e recessiva, além de formas não mediadas por FGF23). O tratamento tradicional baseia-se na reposição de fosfato e vitamina D, enquanto terapias recentes, como o burosumabe, atuam diretamente na inibição do FGF23, representando um avanço significativo. Conclui-se que o diagnóstico precoce, aliado à avaliação genética e ao acompanhamento clínico contínuo, é essencial para melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes, sendo necessários mais estudos para aprofundar o conhecimento sobre a doença.

1

Palavras-chave: Raquitismo hipofosfatêmico. Metabolismo do fosfato. Hipofosfatemia genética.

¹ Discente de Medicina, Universidade de Gurupi (UNIRG), Gurupi, Tocantins, Brasil.

² Discente de Medicina, Universidade de Gurupi (UNIRG), Gurupi, Tocantins, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6663-3249>.

³ Discente de Medicina, Universidade de Gurupi (UNIRG), Gurupi, Tocantins, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-6586-9037>.

⁴ Discente de Medicina, Universidade de Gurupi (UNIRG), Gurupi, Tocantins, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-8169-4435>.

⁵ Discente de Medicina, Universidade de Gurupi (UNIRG), Gurupi, Tocantins, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-4907-5861>.

⁶ Orientadora. Mestre em Ensino de Biologia (UnB). Docente de Genética Médica no curso de Medicina da Universidade de Gurupi (UNIRG), Gurupi, Tocantins, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1743-0675>.

ABSTRACT: Hypophosphatemic rickets, a rare genetic disease characterized by hypophosphatemia resulting from excessive renal phosphate loss, leads to defects in bone mineralization. It is a group of conditions, with particular emphasis on the X-linked form associated with mutations in the PHEX gene. The pathophysiology mainly involves the action of FGF23, which reduces renal phosphate reabsorption and vitamin D activation. Clinically, it manifests in childhood with bone deformities, growth retardation, bone pain, and dental abnormalities, and may progress to osteomalacia in adulthood. This integrative review analyzed studies published between 1997 and 2025, addressing genetic, pathophysiological, and therapeutic aspects of the disease. The results highlight the diversity of genetic mutations, especially in the PHEX gene, and different inheritance patterns (X-linked, autosomal dominant and recessive, as well as forms not mediated by FGF23). Traditional treatment is based on phosphate and vitamin D replacement, while recent therapies, such as burosumab, act directly on the inhibition of FGF23, representing a significant advance. It is concluded that early diagnosis, combined with genetic evaluation and continuous clinical follow-up, is essential to improve the prognosis and quality of life of patients, and further studies are needed to deepen our understanding of the disease.

Keywords: Hypophosphatemic rickets. Phosphate metabolism. Hypophosphatemia genetics.

RESUMEN: El raquitismo hipofosfatémico, una enfermedad genética rara caracterizada por hipofosfatemia resultante de una pérdida renal excesiva de fosfato, provoca defectos en la mineralización ósea. Se trata de un grupo de afecciones, con especial énfasis en la forma ligada al cromosoma X asociada a mutaciones en el gen PHEX. La fisiopatología implica principalmente la acción del FGF23, que reduce la reabsorción renal de fosfato y la activación de la vitamina D. Clínicamente, se manifiesta en la infancia con deformidades óseas, retraso del crecimiento, dolor óseo y anomalías dentales, y puede progresar a osteomalacia en la edad adulta. Esta revisión integradora analizó estudios publicados entre 1997 y 2025, abordando aspectos genéticos, fisiopatológicos y terapéuticos de la enfermedad. Los resultados resaltan la diversidad de mutaciones genéticas, especialmente en el gen PHEX, y los diferentes patrones de herencia (ligada al cromosoma X, autosómica dominante y recesiva, así como formas no mediadas por FGF23). El tratamiento tradicional se basa en la reposición de fosfato y vitamina D, mientras que las terapias recientes, como el burosumab, actúan directamente inhibiendo el FGF23, lo que representa un avance significativo. Se concluye que el diagnóstico precoz, combinado con la evaluación genética y el seguimiento clínico continuo, es fundamental para mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes, y se necesitan más estudios para profundizar en la comprensión de la enfermedad.

Palabras clave: Raquitismo hipofosfatémico. Metabolismo del fosfato. Hipofosfatemia genética.

1 INTRODUÇÃO

O raquitismo hipofosfatêmico corresponde a um grupo heterogêneo de doenças metabólicas raras caracterizadas principalmente por hipofosfatemia crônica decorrente da perda renal de fosfato, levando a defeitos de mineralização óssea, deformidades esqueléticas e comprometimento do crescimento.

A deficiência de fosfato interfere diretamente na mineralização da matriz osteóide durante o desenvolvimento ósseo, resultando em alterações estruturais do esqueleto em crescimento. Diferentemente do raquitismo nutricional clássico, associado à deficiência de vitamina D ou cálcio, o raquitismo hipofosfatêmico está geralmente relacionado a alterações

genéticas ou distúrbios adquiridos que afetam o metabolismo do fosfato e a regulação do fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF23).

A doença geralmente se manifesta na infância, período em que ocorre maior atividade das placas de crescimento, podendo provocar deformidades progressivas nos membros inferiores, atraso no crescimento, baixa estatura, dor óssea e alterações dentárias. Além disso, alterações na marcha podem dificultar atividades como caminhar, correr e subir escadas, gerando limitações funcionais que impactam diretamente a socialização, a autoestima e a qualidade de vida do paciente, visto que em diversos casos o paciente é dependente de auxílio para realizar atividades que demandam muito esforço físico. Em muitos casos, as alterações persistem ao longo da vida e podem evoluir para osteomalácia na idade adulta, decorrente da mineralização inadequada da matriz óssea (ACKAH, 2022).

Entre as formas hereditárias e adquiridas mais relevantes de raquitismo hipofosfatêmico destacam-se quatro principais categorias; ligada ao cromossomo X (considerada a mais comum e associada a mutações no gene PHEX, localizado na região Xp22.1), raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante (mutação no gene FGF23), raquitismo hipofosfatêmico autossômico recessivo (mutações em genes relacionados à regulação do metabolismo do fosfato), e a renal não mediada por FGF23 (caracterizada por defeitos diretos nos transportadores renais de fosfato).

3

O tratamento do raquitismo hipofosfatêmico baseia-se na administração oral de sais de fosfato, geralmente fracionados ao longo do dia, associados à vitamina D ativa, como calcitriol ou alfacalcidol, que auxiliam na absorção intestinal de minerais e na regulação do metabolismo ósseo. Nos últimos anos, avanços no entendimento da fisiopatologia da doença, especialmente do papel do FGF23 no metabolismo do fosfato, permitiram o desenvolvimento de terapias direcionadas, como o burosumabe, um anticorpo monoclonal que inibe a ação do FGF23 (CORREA, 2004).

2 MÉTODOS

Este estudo constitui-se de uma revisão integrativa da literatura com o intuito de reunir e sintetizar os principais assuntos genéticos e clínicos acerca do Raquitismo Hipofosfatêmico. As buscas foram realizadas em bases de dados: Publisher Medline (PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scientific Eletronic Library Online (Scielo), Pediatric Clinics of North América e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs).

Em seguida, foram selecionados artigos baseados em critérios de inclusão e de exclusão. Foram analisados 12 artigos, escolhidos a partir de parâmetros de inclusão, dos quais citamos: artigos originais e relatos de caso, publicados entre 1997 e 2025, escritos em português, espanhol e inglês, ao utilizar os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCs): “raquitismo hipofosfatêmico”, “metabolismo do fosfato”, “tratamento”, “genética”, “gene PHEX”, “FGF23”, “doenças metabólicas ósseas”, “herança ligada ao X”. Quanto aos parâmetros de exclusão, foram excluídos artigos anteriores ao ano de 1995, estudos que não se mostraram relevantes à construção da revisão e que não apresentaram metodologia clara.

3 RESULTADOS

Após buscas, foram selecionados um total de 12 artigos, conforme apresentado no Quadro 1.

Quadro 1 – Sumário dos artigos analisados e incluídos na síntese qualitativa (n = 12)

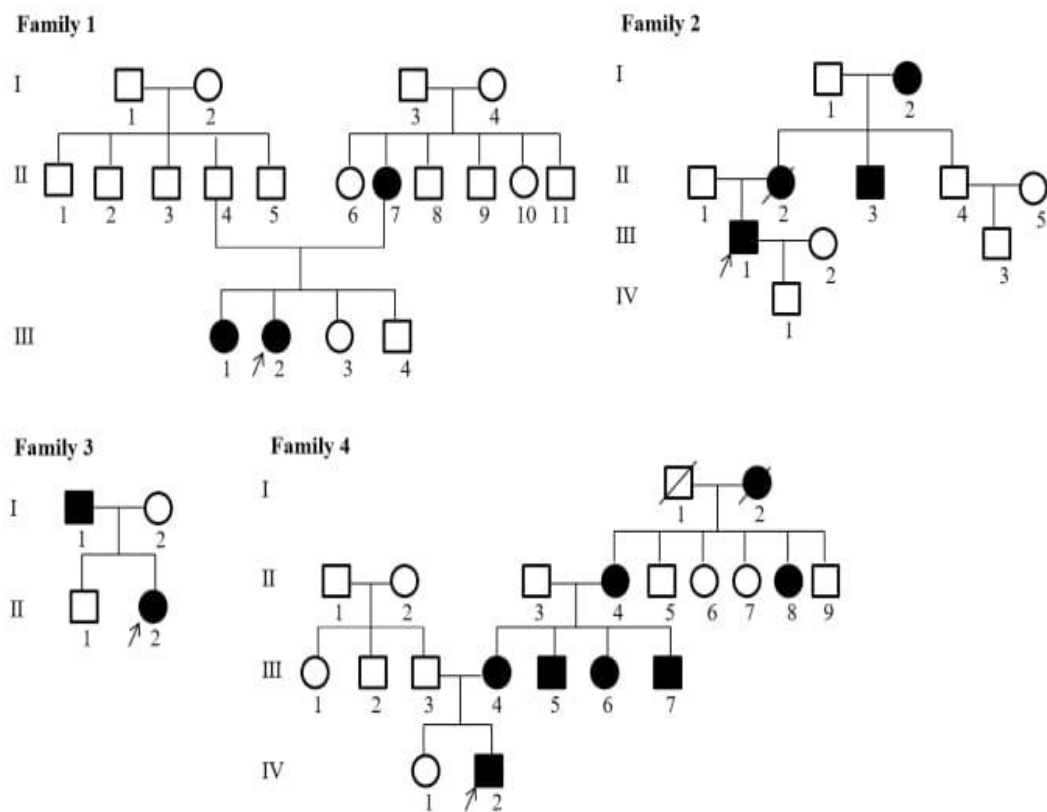
Ordem	Ano	Autor	Título	Revista	Objetivos
1	2016	Shan-Shan Li et al.	Seven novel and six de novo PHEX gene mutations in patients with hypophosphatemic rickets	PubMed	Interpretar as características das mutações em pacientes chineses e, potencialmente, fornecer evidências de um domínio crítico na proteína PHEX
2	2022	Sarah A Ackah E Erik A Imel	Approach to Hypophosphatemic Rickets	PubMed	Explorar a abordagem para a avaliação do raquitismo hipofosfatêmico e suas opções de tratamento
3	2018	Maia, Marta Liliane de Almeida et al.	Raquitismo hipofosfatêmico: relato de caso	Lilacs	Relatar caso e alertar para a doença e para a importância do diagnóstico precoce
4	2020	Guevara-Canales, Janet et al.	Prevalência de manifestações orais de raquitismo hipofosfatêmico em pacientes atendidos em um hospital pediátrico peruano	Lilacs	Descrever manifestações orais do raquitismo hipofosfatêmico em pacientes atendidos em um hospital

					pediátrico de referência no Peru, entre os anos de 2012 e 2016.
5	2021	Patrícia Maio et al.	Raquitismo hipofosfatêmico ligado ao cromossomo X: uma nova mutação	Scielo	Descrever um paciente com raquitismo hipofosfatêmico como resultado de uma nova variante, provavelmente patogênica, no gene <i>PHEX</i>
6	2006	Hamilton de Menezes Filho, Luiz Claudio G. de Castro e Durval Damiani	Raquitismo hipofosfatêmico e osteomalácia	Scielo	Revisar o atual estado de conhecimento dos mecanismos fisiológicos envolvidos na regulação do metabolismo do fosfato, das bases fisiopatológicas dos raquitismos hipofosfatêmicos e analisar aspectos clínicos e de tratamento disponíveis para estas condições
7	2000	Adriana B. Nunes e Marise Lazaretti-Castro	Raquitismo hipofosfatêmico: da clínica à genética molecular	Scielo	Realizar uma revisão ampla acerca do raquitismo hipofosfatêmico
8	2018	Yuka Kinoshita e Seiji Fukumoto	Hipofosfatemia ligada ao cromossomo X e doenças hipofosfatêmicas relacionadas ao FGF23: perspectivas para novos tratamentos	PubMed	Abordar o metabolismo do fosfato, a patogênese e o tratamento de doenças hipofosfatêmicas relacionadas ao FGF23
9	2021	Fahad Al Juraibah et al.	Diagnóstico e tratamento da hipofosfatemia ligada ao cromossomo X em crianças e adolescentes nos países do Conselho de Cooperação do Golfo	PubMed	Explicar a conformação genética do raquitismo hipofosfatêmico ligado ao cromossomo X e o seu diagnóstico

10	2024	Lufeng Wang et al.	Análise familiar e estudo da literatura sobre raquitismo hipofosfatêmico hereditário com hipercalcúria	PubMed	Apresentamos aqui um caso de Raquitismo hipofosfatêmico hereditário em um menino chinês.
11	1997	Thomas O. Carpenter MD	New perspectives on the biology an treatment of x-linked hypophosphatemic rickets	Pediatric Clinics of North America	Analisa o tratamento do raquitismo ligado ao cromossomo X
12	2018	Paredes, Silvia Elena Yacarini et al.	Abscessos dentoalveolares não associados a cáries ou traumas: uma característica diagnóstica do raquitismo hipofosfatêmico inicialmente diagnosticado erroneamente como hipocondroplasia.	BVS	Trata de distúrbios associados aos dentes de pacientes com raquitismo hipofosfatêmico

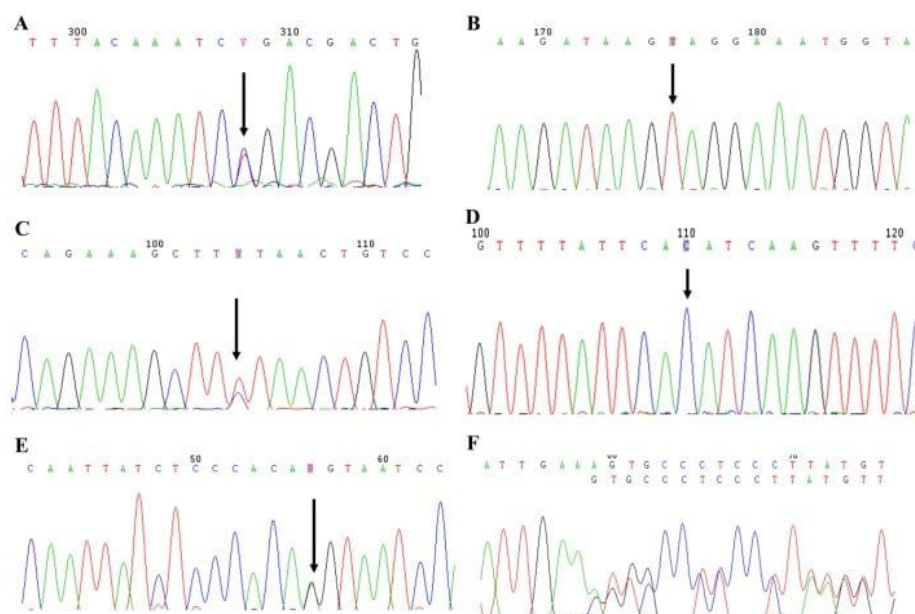
Fonte: Elaborado pelas autoras (2025).

Figura 1 – Árvore genealógica das famílias 1 a 4 com raquitismo hipofosfatêmico



Fonte: Li SS, et al., 2016.

Figura 2 – Análises mutacionais do gene PHEX em pacientes com raquitismo hipofosfatêmico



Fonte: Li SS, et al., 2016; dados extraídos de NCBI Reference Sequence Accession.

A análise das famílias incluídas no estudo demonstrou a presença de indivíduos afetados distribuídos em diferentes gerações, evidenciando a ocorrência da doença em múltiplos membros de uma mesma família. Esse padrão de distribuição pode ser observado nos heredogramas apresentados no estudo (Figura 1).

A investigação genética realizada nos indivíduos afetados permitiu identificar mutações diferentes no gene PHEX, localizadas em distintas regiões do gene. Entre as alterações observadas estavam mutações missense, nonsense, deleções, inserções e mutações em sítios de splicing, resultantes principalmente de substituições entre as bases nitrogenadas adenina (A), timina (T), citosina (C) e guanina (G). A confirmação dessas alterações foi realizada por meio de sequenciamento do DNA, possibilitando a visualização das substituições nucleotídicas nos cromatogramas obtidos (Figura 2).

4 DISCUSSÃO

A figura 1 apresentada nos resultados identifica heredogramas de 18 famílias com indivíduos afetados pelo raquitismo hipofosfatêmico. Esses heredogramas apresentam um padrão de transmissão do tipo ligado ao cromossomo X. Esse padrão apresenta homens e mulheres afetados em múltiplas gerações, além disso as mulheres são mais afetadas, uma vez que os homens afetados transmitem o gene a todas as filhas (as quais apresentam a doença herdada do pai, independente do material genético materno). A seta indica o probando

(primeiro indivíduo diagnosticado na família, como é o caso do III-2 da família 1, III-1 da família 2, II-2 da família 3, IV-2 da família 4.

A figura 2 mostra análises das mutações no gene PHEX encontradas nos pacientes, mutações essas que são dos tipos Missense, quando há troca de aminoácidos, nonsense, quando ocorre formação de um códon de parada, deleção, que ocorre perda de nucleotídeos, inserção, quando há adição de nucleotídeos e splicing alternativo, quando há alteração no processamento do DNA. Ele apresenta cromatografias de sequenciamento de DNA, no qual cada pico colorido corresponde a um nucleotídeo e as cores representam as bases nitrogenadas (A-verde, T-vermelho, C-azul e G-preto), o que evidencia alterações específicas no gene. Cada sub figura (A-Q) corresponde a um tipo específico de mutação, que ocorre em regiões diferentes (éxons- região codificante e íntrons- região não codificante), além disso quando ocorre mutação aparece troca de pico, sobreposição de picos ou deslocamento da sequência.

A correlação genótipo-fenótipo demonstra que diferentes mutações no gene PHEX podem influenciar diretamente a gravidade clínica da doença. Mutações nonsense e deleções extensas tendem a produzir fenótipos mais graves, associados a deformidades ósseas acentuadas, baixa estatura importante e maior comprometimento funcional. Em contraste, algumas mutações missense podem estar relacionadas a manifestações mais leves e maior variabilidade clínica entre indivíduos da mesma família. Além disso, estudos apontam que os níveis séricos de FGF23 podem variar conforme o tipo de alteração genética, influenciando a intensidade da hipofosfatemia e a resposta ao tratamento. Essa heterogeneidade genética ajuda a explicar por que pacientes com mutações semelhantes podem apresentar fenótipos clínicos distintos.

Os estudos analisados convergem ao descrever o raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X como uma doença genética causada por mutações no gene PHEX, responsáveis pelo aumento da produção do FGF23. Esse hormônio reduz a reabsorção renal de fosfato e diminui a produção da vitamina D ativa, resultando em hipofosfatemia crônica e prejuízo na mineralização óssea. Clinicamente, os pacientes apresentam deformidades ósseas, atraso no crescimento, dor óssea, fraqueza muscular e alterações dentárias. Os estudos também destacam achados laboratoriais característicos, como hipofosfatemia persistente e aumento da fosfatase alcalina. (CORREA, 2004; ACKAH, 2022; ZHANG, et al., 2016).

A análise comparativa dos estudos selecionados apresenta abordagens complementares, contemplando aspectos fisiopatológicos, genéticos e terapêuticos da doença.

O material descrito no MSD Manual, apresenta o raquitismo hipofosfatêmico enfatizando os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na condição, destacando o papel do fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF23) na regulação do metabolismo do fosfato. O aumento da atividade desse hormônio promove redução da reabsorção tubular renal de fosfato, resultando em hipofosfatemia persistente e prejuízo na mineralização óssea. Além disso, o artigo descreve manifestações clínicas típicas da doença, como atraso no crescimento, deformidades ósseas e alterações dentárias, reforçando a importância da correlação entre achados clínicos e laboratoriais no processo diagnóstico (CHRISTOPHER J, 2024).

Por outro lado, o estudo publicado no Jornal Brasileiro de Nefrologia destaca principalmente os aspectos genéticos da doença, com ênfase na identificação de mutações no gene PHEX, frequentemente associadas ao desenvolvimento do raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X. A investigação molecular descrita nesse estudo evidencia a relevância do diagnóstico genético na confirmação da doença e na compreensão de seu padrão de herança, contribuindo para o aconselhamento genético e para a caracterização da heterogeneidade molecular da patologia (BAPTISTA RB, et al., 2021).

Em contraste, o estudo recente indexado no PubMed concentra-se nos avanços terapêuticos voltados ao tratamento da doença. Diferentemente dos demais estudos analisados, que abordam predominantemente os aspectos fisiopatológicos e o tratamento convencional, o estudo sobre burosumab em adolescentes com raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X empenha-se na avaliação de terapias voltadas ao FGF23, e apresenta divergências em relação aos estudos clássicos sobre a doença. Enquanto a maioria das literaturas enfatizam o tratamento convencional baseado na suplementação de fosfato e vitamina D ativa como manejo padrão, o estudo recente investiga a eficácia e segurança do burosumab, um anticorpo monoclonal que atua diretamente na fisiopatologia da doença. Outro ponto divergente, refere-se à continuidade terapêutica, uma vez que o estudo demonstra perda dos benefícios clínicos após a interrupção do burosumab, sugerindo a necessidade de manutenção prolongada do tratamento, além disso o estudo concentra-se em uma população de adolescentes em transição para a fase adulta, diferindo de outros estudos que abordam diferentes faixas etárias. Dessa forma, observa-se uma mudança na literatura científica, que passa de abordagens terapêuticas tradicionais para estratégias farmacológicas mais específicas e baseadas em mecanismos moleculares (BARONCELLI, et al., 2024).

O Raquitismo hipofosfatêmico ligado ao cromossomo X (XLH) é uma doença hereditária caracterizada por hipofosfatemia acentuada, causada principalmente pela perda excessiva de fosfato pelos rins. Essa condição pertence ao grupo das doenças chamadas de raquitismo hipofosfatêmico primário, nas quais há excreção urinária inadequada de fosfato. Inicialmente, muitos desses casos foram chamados de “raquitismo resistente à vitamina D”, pois os pacientes apresentavam baixa resposta clínica ao tratamento com vitamina D. Com o avanço dos estudos, observou-se que o principal problema não era a resistência à vitamina D, mas sim um distúrbio do metabolismo do fosfato, levando à adoção da nomenclatura atual. A XLH é transmitida por herança dominante ligada ao cromossomo X. Entretanto, muitos casos surgem de forma esporádica, provavelmente devido a mutações espontâneas no gene localizado no cromossomo X. Após surgir em um indivíduo, a doença pode ser transmitida às gerações seguintes com o mesmo padrão de herança. A incidência estimada da doença varia entre 1 em 10.000 e 1 em 100.000 pessoas, sendo 1 em 20.000 habitantes o valor mais frequentemente citado na literatura. Em síntese, a XLH é a causa mais comum de raquitismo hipofosfatêmico em crianças, caracterizada por perda renal de fosfato, hipofosfatemia e alterações no metabolismo mineral que comprometem o desenvolvimento ósseo (CARPENTER, MD 1997).

Já o Raquitismo hipofosfatêmico hereditário com hipercalcúria (HHRH) é uma forma de raquitismo hipofosfatêmico com herança autossômica recessiva, causada por mutações que afetam o transportador renal de fosfato NPT2c, responsável pela reabsorção de fosfato no túbulo proximal do rim. Quando esse transportador não funciona corretamente, ocorre diminuição da reabsorção de fosfato pelos rins, levando à perda urinária de fosfato, hipofosfatemia e comprometimento da mineralização óssea, que se manifesta como raquitismo em crianças ou osteomalácia em adultos. Uma característica importante dessa forma da doença é o aumento da 1,25-di-hidroxivitamina D, que eleva a absorção intestinal de cálcio e pode causar hipercalcúria, sendo esse um achado laboratorial que ajuda a diferenciá-la de outras formas de raquitismo hipofosfatêmico. Portanto, embora ambas as condições causem perda renal de fosfato, hipofosfatemia e alterações na mineralização óssea, elas diferem principalmente no padrão de herança, no mecanismo fisiopatológico e nas alterações metabólicas associadas. O HHRH ocorre por defeito direto no transportador renal de fosfato e se caracteriza por aumento da vitamina D ativa e hipercalcúria, enquanto o XLH resulta do aumento do FGF23, com níveis de vitamina D geralmente normais ou baixos e ausência de hipercalcúria. Essas diferenças são

importantes para o diagnóstico diferencial e para a escolha do tratamento adequado (WANG L, et al., 2024).

Em relação ao Raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante (RHAD), é causado por mutações no gene *FGF23*, que alteram um sítio específico de clivagem da proteína. Essas mutações prejudicam a degradação normal do *FGF23*, levando ao aumento dos níveis de *FGF23* intacto na circulação. Como consequência, ocorre redução da reabsorção renal de fosfato, resultando em hipofosfatemia e comprometimento da mineralização óssea, que pode se manifestar como raquitismo em crianças ou osteomalácia em adolescentes e adultos. Uma característica importante do RHAD é sua penetrância incompleta e variável, o que faz com que a doença possa se manifestar em diferentes fases da vida. Alguns indivíduos desenvolvem raquitismo ainda na infância, enquanto outros mantêm níveis normais de fósforo durante essa fase e passam a apresentar hipofosfatemia e osteomalácia apenas na adolescência ou na idade adulta. Além disso, podem ocorrer períodos de remissão espontânea, com normalização dos níveis de *FGF23* e de fosfato, seguidos por possíveis recorrências da hipofosfatemia. Estudos demonstram que o desenvolvimento de níveis elevados de *FGF23* e hipofosfatemia no RHAD está fortemente relacionado à deficiência de ferro. Em condições de suficiência de ferro, os níveis de *FGF23* tendem a permanecer normais. No entanto, durante a deficiência de ferro ocorre aumento da produção de *FGF23* e, como sua clivagem está prejudicada nas pessoas com RHAD, há acúmulo da forma intacta do hormônio, levando à hipofosfatemia. Observou-se ainda que a reposição oral de ferro pode normalizar tanto os níveis de *FGF23* quanto os níveis séricos de fosfato nesses pacientes (ACKAH S, et al., 2022).

Tratando-se do raquitismo hipofosfatêmico renal não mediado por *FGF23*, ocorre quando o defeito primário está no túbulo proximal do rim, levando à perda excessiva de fosfato pela urina. Nessas condições, o *FGF23* encontra-se adequadamente suprimido, pois a hipofosfatemia não é causada por excesso desse hormônio, mas sim por um defeito direto na reabsorção tubular de fosfato. Essas alterações costumam estar associadas à hipercalcúria e frequentemente fazem parte das Síndromes de Fanconi, que envolvem disfunção generalizada do túbulo proximal. Um exemplo importante é o Raquitismo hipofosfatêmico hereditário com hipercalcúria, causado por mutações recessivas no gene *SLC34A3*, responsável pelo cotransportador renal de fosfato dependente de sódio *NaPi2c*. A deficiência desse transportador reduz a reabsorção de fosfato nos rins, resultando em hipofosfatemia e raquitismo, frequentemente de forma grave. Nessa condição, ocorre aumento da produção de 1,25-di-

hidroxivitamina D, o que intensifica a absorção intestinal de cálcio e leva à hipercalcúria, podendo causar complicações como Nefrolitíase e Nefrocalcinose. Além disso, diversas tubulopatias renais genéticas também podem levar a esse tipo de hipofosfatemia, incluindo a Doença de Dent e a Cistinose nefropática, nas quais há perda renal não apenas de fosfato, mas também de aminoácidos, glicose, bicarbonato e outros solutos. Essas condições podem causar manifestações adicionais como proteinúria, hipercalcúria, nefrocalcinose e progressão para doença renal crônica. Além das causas genéticas, algumas drogas ou toxinas também podem provocar síndrome de Fanconi e hipofosfatemia, como o antirretroviral Tenofovir, que pode causar alterações mitocondriais nos túbulos proximais e levar a uma forma reversível da doença. Dessa forma, o raquitismo hipofosfatêmico renal não mediado por FGF23 resulta principalmente de defeitos na função tubular renal, que comprometem a reabsorção de fosfato e levam à hipofosfatemia e alterações na mineralização óssea. (ACKAH S, et al., 2022)

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em conclusão, o raquitismo hipofosfatêmico é uma doença metabólica óssea caracterizada por baixa concentração de fósforo no sangue, hipofosfatemia, devido à perda renal excessiva de fosfato, levando a defeitos na mineralização óssea. A compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos nessa condição tem avançado significativamente nas últimas décadas, permitindo um diagnóstico mais precoce e o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais direcionadas.

No entanto, apesar desses progressos a abordagem científica ainda permanece limitada em relação à doença, o que se mostra devido às lacunas e incertezas relacionadas a diversos fatores que influenciam na patologia. Dessa forma torna-se fundamental ampliar os conhecimentos sobre o raquitismo hipofosfatêmico entre pesquisadores e profissionais da saúde, a fim de reconhecer de maneira precoce os sinais clínicos, como deformidades ósseas e alterações no crescimento infantil e genéticos, a exemplo de fatores menos conhecidos que também podem influenciar o desenvolvimento, a variabilidade fenotípica e a resposta ao tratamento dessa doença.

Portanto, é fundamental o acompanhamento clínico contínuo, a avaliação genética e terapias adequadas, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida dos pacientes e minimizar as complicações a longo prazo. Em adição, estudos futuros são cruciais para aprofundar o

entendimento dos mecanismos moleculares da doença e expandir opções terapêuticas disponíveis.

REFERÊNCIAS

1. AMORIM RG, et al. Raquitismo hipofosfatêmico: revisão clínica e terapêutica. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, 2020; 42(2): 234-242.
2. BIANCHI ML, et al. X-linked hypophosphatemia: clinical management. *Endocrine*, 2016; 52(1): 16-23.
3. CARPENTER TO, et al. X-linked hypophosphatemia: a clinical and molecular overview. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2011; 26(7): 1381-1388.
4. DA SILVA CA, et al. Distúrbios do metabolismo do fósforo na infância. *Jornal de Pediatria*, 2006; 82(4): 305-312.
5. HAFFNER D, et al. Clinical practice recommendations for XLH. *Nature Reviews Nephrology*, 2019; 15(7): 435-455.
6. INSOGNA KL, et al. Pathophysiology of X-linked hypophosphatemia. *Endocrine Reviews*, 2018; 39(6): 1021-1041.
7. LINGLART A, et al. Therapeutic advances in hypophosphatemic rickets. *Nature Reviews Endocrinology*, 2014; 10(6): 346-356.
8. LIU ES, et al. Phosphate metabolism and FGF23. *Bone*, 2021; 143: 115-123.
9. RAJPUT R, et al. Hypophosphatemic rickets: diagnostic approach. *Clinical Endocrinology*, 2017; 87(5): 521-530.
10. ROTHENBÜHLER A, et al. X-linked hypophosphatemia: natural history. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2019; 14: 1-10.
11. SILVA IN, et al. Distúrbios hereditários do fósforo. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 2018; 62(4): 450-460.
12. SMITH ER, et al. Role of FGF23 in phosphate homeostasis. *Kidney International*, 2019; 95(1): 24-34.
13. TAKEDA E, et al. Regulation of phosphate balance. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 2018; 36(4): 379-387.
14. WAGNER CA, et al. Renal phosphate transport mechanisms. *Physiological Reviews*, 2021; 101(1): 345-390.
15. ZHANG C, et al. Clinical outcomes in hypophosphatemic patients. *Bone Reports*, 2024; 19: 101-110.