

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

Újdonságok az X-hez kötött hypophosphataemia diagnózisában és kezelésében

REUSZ György Sándor, MIKES Bálint, CSIZEK Zsófia, HORVÁTH Orsolya

Semmelweis Egyetem, I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS – Az X-hez kötött hypophosphataemia (XLH) a foszfátanyagcsere veleszületett zavara. Patogenezise összetett, kórfolyamata a foszfáthomeosztázis, illetve a csontanyagcsere összehangolt szabályozási zavarához kötött. Összefoglalónkban áttekintjük a sokszínű manifesztációhoz vezető patofiziológiai sajátosságokat, a diagnosztika lépéseit és a kezelési lehetőségeket. Munkánk aktualitását a Magyarországon most bevezetésre kerülő burosumabkezelés adja, amely egy fibroblastnövekedési faktor-23-hoz (FGF-23) kötődő monoklonális antitest.

Az XLH hátterében a „phosphate regulating endopeptidase homolog, X-linked” (PHEX) gén funkcióvesztéses mutációi állnak, amely következtében a foszfátvesztést okozó FGF-23 szekréciója fokozódik. Diagnózisa az alábbi tünetegyüttes fennállása esetén állítható fel: rachitis és/vagy osteomalacia, hypophosphataemiával és (izolált) renalis foszfátvesztéssel, ami nem társul D-vitamin- vagy kalciumhiánnyal; továbbá meglassult növekedés, aránytalan törpenövés. Konvencionális kezelése per os foszfátpótlásból és párhuzamosan alkalmazott aktív D-vitaminból (kalcitriol vagy alfadiol) áll, amely javítja a csontanyagcserét, azonban az esetek többségében az elért eredmény csak részleges és mellékhatásokkal (nephrocalcinosis) is számolni kell.

A PHEX gén, majd az FGF-23 szerepének tisztázása kijelölte a kórfolyamat befolyásolására alkalmas terápiás célpontokat. Ezek közül az FGF-23 ellen kifejlesztett monoklonális antitest terápia hatására a csontanyagcsere normalizálódik a kezelés során, az idejében megkezdett terápiával megelőzhetők az XLH során jelentkező szövődmények. Ugyanakkor a súlyos, mozgáskorlátozottságot okozó csontdeformitások teljes regressziója nem várható. Emiatt fontos, hogy a kezelést minél előbb, még azok kialakulása előtt megkezdjük.

Kulcsszavak: X-hez kötött hypophosphataemia (XLH), csontanyagcsere, D-vitamin, burosumab, biológiai kezelés

Novelties in the diagnosis and treatment of X-linked hypophosphatemia

Reusz GS, Mikes B, Csizek Zs, Horváth O.

Summary – X-linked hypophosphataemia (XLH) is the most common inherited cause of phosphate wasting. Its pathogenesis is complex, determined by the dysregulation of phosphate homeostasis and bone metabolism. We review herein the pathophysiology of XLH leading to multiple manifestations, stages of diagnosis and the treatment strategies. XLH is now in the scientific interest of pediatric nephrology, because a new treatment modality, burosumab became available in Hungary. Burosumab is a monoclonal antibody against fibroblast growth factor 23 (FGF-23). XLH is caused by the loss of function mutations in “phosphate regulating endopeptidase homolog, X-linked” (PHEX) gene, which results enhanced secretion of the phosphaturic hormone FGF-23. The diagnosis of XLH is based on signs of rickets and/or osteomalacia and decreased growth velocity in association with hypophosphataemia and renal phosphate wasting in the absence of vitamin D or calcium deficiency. Conventional treatment with oral phosphate supplementation together with active vitamin D (calcitriol or alfadiol) can improve bone metabolism, but only partial results can be achieved, and can promote side effects (nephrocalcinosis).

The better understanding of the role of PHEX gene and FGF-23 levels in the pathomechanism helped to identify therapeutic options more properly. With monoclonal antibody therapy against FGF-23 the disease process can be interrupted, and complications can be prevented if the therapy is initiated in time. However, deformities already leading to disability cannot regress completely during burosumab therapy, highlighting the need of early diagnosis and the start of the biological treatment before complications.

Keywords: X-linked hypophosphataemia (XLH), bone metabolism, vitamin D, burosumab, biological treatment

Levelező szerző:

Dr. Horváth Orsolya,
Semmelweis Egyetem,
I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika;
1083 Budapest, Bókay J. u. 53.
E-mail: orsolyahorvath.mail@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.26.009>

Hypertonia és Nephrologia
2022;26(2):77-85.

Bevezetés

Az X-hez kötött hypophosphataemia (XLH) a foszfátanyagcsere veleszületett zavara. Hátterében a „phosphate regulating endopeptidase homolog, X-linked” (PHEX) gén funkcióvesztéses mutációi állnak, amelyek lokális és szisztémás eltéréseket egyaránt okoznak. Többek között aránytalan törpenövéshez, angolkórhoz, a csont mineralizációs zavarához (osteomalacia), csontfejlődési zavarhoz, csontfájdalomhoz, spontán fogászati tályogokhoz, hallászavarhoz, enthesopathiához és izomműködési zavarhoz vezethetnek (1).

Az XLH az örökletes foszfátvesztés leggyakoribb oka, és hozzávetőleg minden húszszázadik születésre jut egy eset (2). Az első klinikai tünetek általában az első vagy a második életévben jelentkeznek (3). Az XLH ritkasága és a klinikai manifestációk diverzitása miatt a diagnózis gyakran késik, a kezelés pedig kihívást jelent. Jelen összefoglalónkban áttekintjük az XLH sokszínű manifestációihoz vezető patofiziológiai sajátosságokat, a diagnosztika lépéseit, valamint a konvencionális és antitestkezelés lehetőségeit. Munkánk aktualitását a Magyarországon most bevezetésre kerülő burosumabkezelés adja, amely egy FGF-23-hoz kötődő monoklonális antitest (4).

Az XLH patogenezeise

Korábban a betegséget izolált tubularis foszfátvesztés következményének tartottuk, szembeállítva a Fanconi-szindrómában jelentkező komplex tubularis funkciózavarral. (A foszfátvesztés mellett proteinuria, bikarbonátvesztés, aminoaciduria, glucosuria is jelen van.) A klinikai megfigyelések és állatmodellek alapján a 2000-es évek elejére nyilvánvalóvá vált, hogy XLH-ban egy komplex endokrin folyamat sérül, a kórfolyamat nem a veséhez, hanem a foszfáthomeosztázis, illetve a csontanyagcsere összehangolt szabályozási zavarához kötött (1).

Az XLH patogenezeise összetett. A PHEX génben bekövetkező mutáció következtében a foszfátvesztést okozó fibroblast-növekedési faktor-23 (FGF-23) szekréciója fokozódik (1). A PHEX gén kódolja a foszfátreguláló endopeptidázt, és ennek inaktivációja a keringő phosphatoninok emelkedett szintjéhez vezethet, amelyek a renalis foszfátvesztésért felelősek. Az FGF-23 azonban nem a PHEX gén által kódolt endopeptidáz közvetlen szubsztátja, a szabályozás összetett, többlépcsős, ami azt is magyarázza, hogy a folyamatban szerepet játszó további proteinek (sokkal ritkábban kialakuló) genetikai hibája is az XLH-hoz hasonló fenotípushoz vezethet (1, 5–9).

Patofiziológiai sajátosságok

Az XLH patofiziológiája komplex, a hypophosphataemia csak egy eleme a betegség szerteágazó tünettanának (1). Az XLH biokémiai jellemzői a renalis foszfátvesztésből adódó hypophosphataemia, az alkalikus foszfatáz (ALP) és az FGF-23 megemelkedett szintje (3).

A magasabb FGF-23-szint által okozott hypophosphataemia szerepe a legnyilvánvalóbb az eltérések hátterében zajló mechanizmusoknak, azonban mellette a szövetekben a nem specifikus alkalikusfoszfatáz-szintek (tissue-nonspecific alkaline phosphatase – TNAP) fluktuációjának, a pirofoszfátnak, a kalcitriolnak és az FGF-23 direkt hatásának is szerepe lehet

(1). Az FGF-23 csökkenti a szérumfoszfátszintet azáltal, hogy gátolja a proximális tubulusban a foszfát reabszorpcióját és a belekben a foszfát felszívódását (10). Habár az FGF-23-at döntően az osteocyták és az osteoblastok termelik, kisebb mértékű FGF-23-elválasztást rágcsálókban több nem csonteredetű szövetben, például az agyban és a fogakban is kimutattak (11).

A kórélettani összefüggések szempontjából fontos, hogy az FGF-23 csökkenti az 1-alfa-hidroxiláz és növeli a 24-hidroxiláz expresszióját, ami limitálja a kalcitriol termelését, ugyanakkor növeli a kalcitriol lebontását (12). FGF-23 génkiütött egerek súlyos korai szisztémás kalcifikáció következtében pusztulnak el. A kombinált, FGF-23 és 1-alfa-hidroxiláz génkiütött állapotban ez a szisztémás meszesedés elmarad, ami az FGF-23-aktív D-vitamin tengely fontosságára utal (13).

Az FGF-23 a PTH (parathormon) termelését is csökkenti. A pirofoszfát felhalmozódása ugyancsak szerepet játszik a megváltozott mineralizációs folyamatokban XLH-ban. A nem szövetspecifikus alkalikus foszfatáz „downregulációja” csökkenti a pirofoszfát hidrolízisét. Emellett a megváltozott PHEX-aktivitás a szisztémás hatások mellett az extracelluláris mátrixban zajló folyamatokra közvetlenül is hatással van (14). Az 1. ábra a mineralizációs folyamatok befolyásoló tényezőit szemlélteti XLH-ban.

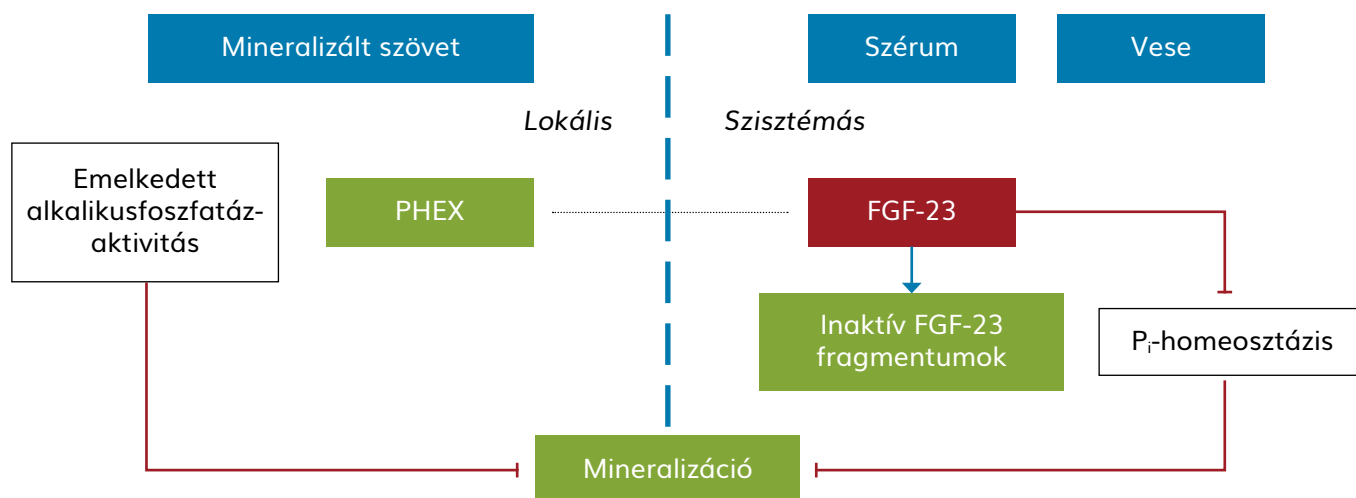
Az FGF-23 expresszióját más molekuláris mechanizmusok is befolyásolják (2. ábra), mint a FAM20C (Golgi-asszociált szekretoros útvonal kináz [Golgi associated secretory pathway kinase]) (9), az ENPP1 (ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1) (8), a DMP1 (dentin matrix acidic phosphoprotein 1) (7, 15) és a SIBLING fehérje által vezérelt ASARM (acidic serine aspartate-rich-MEPE-associated protein) fehérjék. A PHEX gén inaktiváló mutációi azáltal vezetnek az FGF-23 expressziójának fokozódásához, hogy megemelik az ASARM fehérjék szérumszintjét. Ez a szérumban fokozott FGF-23-szekrécióhoz vezet (1). Ezeket az utakat számos más mechanizmus is befolyásolja (1, 5–9, 14), amelyet a 2. ábra részletez.

Az XLH öröklődése

Az örökletes hypophosphataemiás rachitis hátterében több öröklődési mintázat állhat. A PHEX gén mutációi által okozott formákra az X-hez kötött domináns öröklődés jellemző. XLH-ban a PHEX gén mutációi állhatnak a családi halmozódást mutató esetek 85 és a sporadikus esetek 50 százalékának hátterében (16). Amióta 1995-ben a PHEX gén első mutációját leírták, azóta legalább további 418 mutációját azonosították, köztük missense/nonsense mutációkat és deléciókat (17).

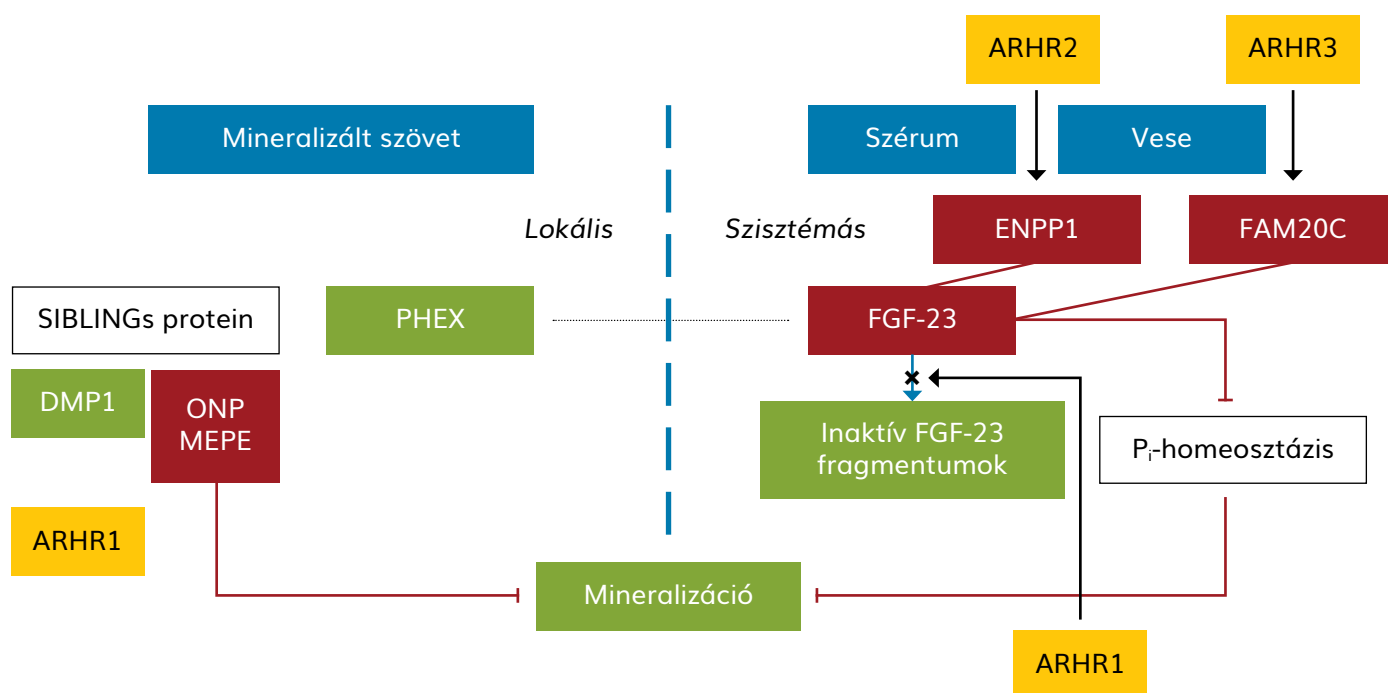
Az X-kromoszóma mellett autoszomális dominánsan és recesszíven öröklődő formák is ismertek. A 2. ábra sematikusan azt mutatja be, hogy a különböző mutációk mely pontokon befolyásolják a mineralizációs folyamatokat. Az autoszomális domináns formában (ADHR) az FGF-23 mutációja folytán létrejövő fehérje lebontása szenved zavart (5, 6). Az ARHR1-et (hypophosphataemiás rachitis, autoszomális recesszív 1) a DMP1 gén homozigóta mutációja okozza a 4p22-es kromoszómán (7). Az ARHR2 (hypophosphataemiás rachitis, autoszomális recesszív 2) kialakulásáért az ENPP1 gén mutációi a felelősek (8). Az ENPP1-deficiencia egyik manifestációjában a hypophosphataemiás rachitis mellett már csecsemőkorban

1. ábra. A mineralizációs folyamatok befolyásoló tényezői XLH-ban



A zöld szín a mineralizációpromótereket, a piros szín a mineralizációinhibitorokat jelöli.
 FGF-23 = fibroblastnövekedési faktor-23; Pi = foszfát, PHEX = phosphate regulating endopeptidase homolog, X-linked.

2. ábra. Az FGF-23-expresszió és -szekréció regulációja XLH-ban és az autoszomális recesszív formák



A zöld szín a mineralizációpromótereket, a piros szín a mineralizációinhibitorokat jelöli.
 ADHR = autoszomális domináns hypophosphataemiás rachitis; ARHR = autoszomális recesszív hypophosphataemiás rachitis;
 DMP1 = dentin matrix acidic phosphoprotein 1; ENPP1 = ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1;
 FAM20C = Golgi-asszociált szekrétoros útvonal kináz; FGF23 = fibroblastnövekedési faktor-23; Pi = foszfát,
 PHEX = phosphate regulating endopeptidase homolog, X-linked.

jellemző az artériák kalcifikációja. A gyakran magzati korban is már letális, Raine-szindrómának is nevezett ARHR3-at pedig a FAM20C gén mutációi okozzák (9).

Korai radiológiai eltérések

A hypophosphataemia azáltal vezet rachitishoz, hogy gátolja a mineralizációt és a hypertrophiás chondrocyták apoptózisát

(18). XLH-ban a megváltozott mineralizációs folyamat eredményeképp rachitises laesiók jönnek létre, kehely alakú és kiszélesedett metaphysisekkel és a hosszú csöves csontok kiszélesedett és rendellenes növekedési lemezeivel (3). A gyors növekedésnek kitett területeken, mint a distalis femur, a tibia és a radius, a röntgenképen a corticalis csont gyakran megvastagodottnak látszik, és a csontfelszívódás tünetei gyakran hiányoznak. Ezek az eltérések gyakran megfigyelhetők a

costochondralis átmenetben is, ami a rachitises olvasó (borda-porcok szemmel láthatóan kidudorodnak, és gyöngyfüzérhez hasonlító alakzatot öltenek) és a Harrison-barázda (a mellkason a VIII–IX. borda magasságában behúzódás, ami miatt a mellkas harang alakzatot ölt) kialakulásához vezet. A térdre és/vagy csuklóra és/vagy bokára korlátozódó röntgenvizsgálat általában elegendő a rachitis diagnózisának felállításához. A csontdeformitások elsősorban az alsó végtagokat érintik (3).

Radiológiai eltérések felnőttkorban

Felnőttek esetén a radiológiai képen a kóros mineralizációs folyamat késői következményei is láthatók már. Pseudofracturák jelentkezhetnek, a gerinc, a csípő és a térd osteoarthritis lehet látható (osteophyták megjelenése az ízületek peremén vagy az ízületi porc beszűkülése) és/vagy enthesopathiák lehetnek jelen (például csontproliferáció az ízületi szalagok tapadási helyén vagy a szalagok kalcifikációja). Az osteomaláciával összefüggésbe hozható törések felnőttek körében ritkán fordulnak elő, a pseudofracturák azonban gyakran észlelt tünetek (3).

Klinikai diagnosztika

Az XLH felismerése a kórkép ritkasága és a multisisztémás tünetek megjelenése miatt sokszor nem egyszerű és a diagnózis gyakran későn születik meg, így a specifikus kezelés sem tud időben megkezdődni.

Az oki terápia bevezetésével (FGF-23-ellenes monoklonális antitest, l. később) szükségessé vált a diagnosztika és a terápia új, bizonyítékokon alapuló ajánlásainak kidolgozása. Ezt egy nemzetközi munkacsoport végezte el, az irányelvek magyar nyelven is hozzáférhetők (3, 19, 20). Ennek alapján a diagnózis az alábbi tünetegyüttes fennállása esetén állítható fel: rachitis és/vagy osteomalacia, hypophosphataemiával és (izolált) renalis foszfátvesztéssel, ami nem társul D-vitamin- vagy kalciumhiánnyal, továbbá meglassult növekedés, aránytalan törpenövés (3, 19).

Genetikai diagnosztika

A diagnózis alapján véve klinikai, a familiaritás és a klinikai és biokémiai tünetek alapján felállítható (3).

A sporadikus (új mutáció következtében kialakuló) esetekben a végső diagnózist genetikai vizsgálattal állíthatjuk fel (PHEX-génmutáció-analízis) és meghatározható az FGF-23 szintje is. Megjegyzendő azonban, hogy a konvencionális kezelés (foszfátoldat és aktív D-vitamin, l. később) befolyásolja az FGF-23-szintet, ezért a diagnózishoz nem szükséges a szint-meghatározás.

A betegség megjelenése, súlyossági foka egy családon belül is nagyon változatos lehet, a genotípus és a fenotípus közötti összefüggés egyelőre nem evidens. Amennyiben egy családban először ismerik fel a betegséget, javasolt a családtagok genetikai szűrése, illetve részletes genetikai tanácsadás számukra.

Multiszisztémás tünetek

Gyermekkorban típusos és látványos eltérések az alsó végtagi deformitások és az ennek következtében kialakuló funkcióza-

var. Jellemző az alsó végtag varus (ez a leggyakoribb), valgus, illetve „szélfútta” deformitása. Utóbbi igen szemléletes hasonlat arra az esetre vonatkozik, hogy az egyik végtag valgus, a másik varus állásban van (3. ábra). A járás rendellenessége jellegzetes, kacsázó (Trendelenburg-járas), illetve elhúzódik a járásfejlődés is. Mindezzel együtt meglassult a növekedés, ami a görbületekből adódó deformitáson túlmutat, a betegség aránytalan törpenövéshez vezet, a törzs hossza megtartott, a végtagok rövidebbek. Ezért az állómagasság mellett az ülőmagasság meghatározása is szükséges az antropometriai adatok rendszeres mérésekor (l. később) (3).

3. ábra. XLH-ban szenvedő gyermekek alsó végtagjairól készült felvételek. Az A képen florid rachitis jelei láthatók, amelyek a konvencionális terápia mellett regrediáltak (B kép). A C képen fokozódó deformitás („szélfútta”) látható, amely miatt korrekciós műtét vált szükségessé. Jobb oldalon az epiphysis „túlnövekedő” oldalát átmenetileg fémllemezzel rögzítették. Emellett a röntgenfelvételeken megfigyelhetők az XLH-ban jellegzetes végtagdeformitások is: varus alsóvégtag-deformitás (A kép), „szélfútta” (C kép), az egyik oldalon valgus, a másik oldalon varus deformitás. Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika anyagából





Fogászati kórképek alakulhatnak ki (foggyökérfertőzések, tályog, maxillofacialis cellulitis) nemcsak a felnőtteknél, hanem már kisgyermekkorban, a tejfogakon is. Ennek oka a fogzománc gyengesége, amelynek következtében caries nélkül is kialakulhatnak a fent leírt eltérések.

A betegséghez koponyadeformitások társulhatnak (cranio-synostosis, dolicocephalia). Ennek jelentőségét az adja, hogy egyes esetekben koponyaűri nyomásfokozódás is kialakulhat, központi idegrendszeri nyomásfokozódással (3).

Felnőttkorban az alacsony növekedés mellett osteomaláciát, osteoartritist látunk, csontfájdalom, pseudofracturák jellemzők, ízületi merevség, enthesopathia és periodontitis mellett. A gyermekkorban kialakuló deformitások, tengelyeltérések felnőttkorra igen súlyos mozgásszervi állapothoz vezethetnek, a mozgás közepes vagy súlyos korlátozottságával (3).

Radiológiai diagnosztika

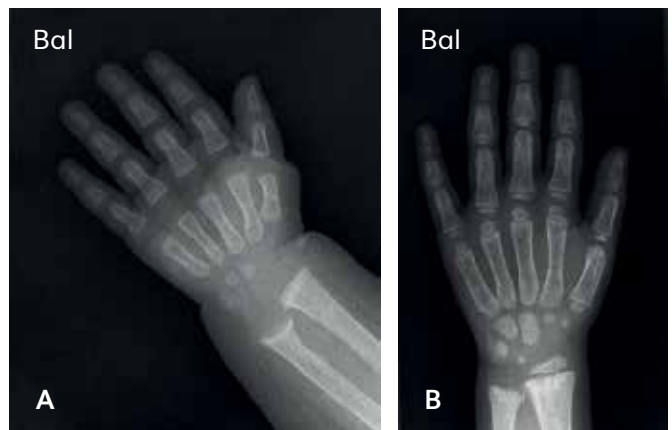
A mineralizációs zavarok következtében a rachitis és az osteomalacia súlyos radiológiai jeleit figyelhetjük meg. Ez a terápia bevezetése előtt a leglátványosabb, a konvencionális kezelés (aktív D-vitamin- és foszfátoldat, l. később) adásával a radiológiai tünetek mérsékelhetők, a mineralizáció javulhat (3. és 4. ábra), ennek radiológiai jeleivel: a radiológiailag meghatározott csontkor felzárkózása a biológiai korhoz, a növekedési porc kehelyszerű „kivájttságának” csökkenése, mineralizációs sáv megjelenése (3).

Gyermekkorban a térd és/vagy csukló és/vagy boka röntgenvizsgálata általában elegendő a rachitis diagnózisának felállításához (3. és 4. ábra). A rachitis súlyosságának meghatáro-

zásához két radiológiai pontozási módszer lehet segítségünkre, a Thacher Rickets Severity Score (RSS) és a Radiographic Global Impression of Change (RGI-C), amelyek nemcsak a rachitis mértékének meghatározásában, hanem későbbiekben a konvencionális, illetve a biológiai terápia (burosumab, l. később) hatásosságának megítélésében is segítenek (20, 21).

4. ábra. XLH-ban szenvedő gyermek kéztőfelvételei.

Az A képen florid rachitis jelei láthatók (kiszélesedett, felrostozódott, kehelyszerűen kivájt epiphysisek). A B képen konvencionális kezelés mellett a rachitis jelei regrediáltak: az epiphysisek továbbra is kiszélesedtek, de mérséklődött. Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika anyagából



A konvencionális kezelés során a vesepiramisokban kialakulhat nephrocalcinosis (5. ábra). Az aktív D- vitamin mellett alkalmazott per os foszfátoldat ugyanis együttesen emelkedett foszfát- és kalciumürítéshez vezethetnek a vizeletben, fokozva a nephrocalcinosis veszélyét. Ez kezdetben csak a piramisoknak a kelyhek felőli szélén jelenik meg, mivel a veseparenchymában ott a legmagasabb a kalcium-foszfát koncentráció. Ma már nem találkozunk olyan súlyos progresszív esetekkel, amelyek a vesefunkció romlásához, végső esetben veseelégtelenséghez vezetnének (22, 23). Ezért fontos a kalciumürítés ellenőrzése mellett a per os foszfát dózisának megfelelő beállítása. A nephrocalcinosis kimutatása, illetve követése a hasi ultrahangvizsgálattal történik (5. ábra) (3).

A fogászati eltérések diagnosztikája szempontjából az orthopantomogram elvégzése szükséges lehet a klinikum alapján. A fogászati ellátására a kórképben járatos szakembert kell bevonni, amivel számos felesleges fogászati beavatkozást és a beteg számára szenvedést kerülhetünk el (3).

Neurológiai tünetek esetén (fejfájás, hányás, koponyadeformitás) koponya MR-vizsgálat elvégzése javasolt, szükség esetén pedig idegsebész bevonása is.

Laboratóriumi sajátosságok

A renalis foszfátvesztés következtében hypophosphataemiát látunk. Fontos, hogy a foszfátvesztés izolált, a kivizsgálás elején ki kell zárni az egyéb okból kialakuló komplex tubularis

5. ábra. Hasi ultrahangvizsgálaton látható nephrocalcinosis. Fokozott echogenitás a vese piramisáiban. Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika anyagából



funkciózavar fennállását. Utóbbira a foszfátvesztés mellett az aminoaciduria, proteinuria, bikarbonátvesztés, elektrolitok vesztése (Na, K) is jellemző, a háttérben számos etiológia állhat, egyebek mellett tubulointerstitialis nephritis, toxikus ágens hatása (nehézfémek, citosztatikumok), cystinosis stb.

Tudnunk kell, hogy a konvencionális kezelés megkezdését követően a fenti paraméterek változhatnak. A per os foszfátoldat bevitelét követően egy-két órán belül átmenetileg megemelkedik a szérumfoszfátszint. A reggeli (éhgyomori) vérvételkor azonban a szérumfoszfát továbbra is alacsony lesz.

A foszfátvesztés mértékét a TmP/GFR hányados kiszámításával adhatjuk meg (TmP: a foszfát maximális tubularis reabszorpciója, GFR: glomerulusfiltrációs ráta).

A TMP/GFR számítása a következő képlettel történik:

$$\text{TMP/GFR} = \text{TRP} \times \text{Sp}$$

$$\text{ahol TRP} = 1 - \left\{ \left(\frac{\text{Up}}{\text{Sp}} \right) \times \left(\frac{\text{Scr}}{\text{Ucr}} \right) \right\}$$

Rövidítések: TMP = maximális tubularis foszfatreabszorpció; GFR = glomerularis filtrációs ráta; TRP = frakcionális tubularis foszfatreabszorpció; Sp = szérumfoszfát; Up = vizeletfoszfát; Scr = szérumkreatinin; Ucr = vizeletkreatinin

A számításhoz nomogram, illetve internetes applikációk (TmP/GFR kalkulátor) is segítségünkre lehetnek (24). Mind a szérumfoszfát, mind a TMP/GFR értéke életkorfüggő, az értékelést a terápia követésével foglalkozó részben tárgyaljuk.

A rachitis aktivitási jeleként magas az alkalikus foszfátáz szintje. Emellett az FGF-23 szérumszintje is emelkedett, de súlyos hypophosphatemia esetén az FGF-23-szint akár normális is lehet. Az FGF-23 azonban speciális vizsgálat, a kivizsgálásnak a második lépcsőjéhez tartozik.

Az emelkedett FGF-23-szint miatt az 1,25(OH)₂-D-vitamin-szintézis csökkent (szintje így paradox módon normális, mivel a hypophosphatemia következtében emelkedettnek kellene lennie), azonban az aktív D-vitamin-szint mérése sem a mindennapi rutin része.

A szérumkalciumszint általában normáltartományban van, míg a vizeletkalcium-szint (kezeletlen betegekben) alacsony

lesz, amennyiben emelkedett, az az aktív D-vitamin túladagolásának egyik tünete. Ennek következménye lehet a vese ultrahangképén nephrocalcinosis megjelenése (3).

A parathormon meghatározása differenciáldiagnosztika szempontjából lehet fontos, amely kezeletlen XLH esetén normáltartományban lesz, a konvencionális foszfátkezelés következtében azonban megemelkedhet. Az aktív D-vitamin adásának egyik célja a PTH-termelődés visszaszorítása. A PTH-meghatározás ezért a konvencionális terápia megfelelő beállításának követésére is szolgál. Emelkedett PTH esetén vagy a foszfátpótlást kell csökkenteni, vagy az aktív D-vitamin dózisát kell emelni, annak függvényében, hogy hogyan alakulnak a rachitises radiológiai jelek, a kalciumürítés a vizeletben. Kalcitrioltúladagolás egyik következménye a kalciumürítés fokozódása a vizeletben (3).

Az XLH értékelése

A fent említett tünetek, eltérések alapján tudjuk értékelni és nyomon követni a betegséget, illetve szövődményeit.

A meglassult növekedés mértékét növekedési görbe vezetésével pontosan meg tudjuk határozni, emellett rögzítenünk kell az intercondylaris és intramalleolaris távolságokat (ICD, IMD). Az XLH csontokra és izomműködésre kifejtett hatását a hatperces járásteszttel (6MWT) számszerűsíthetjük ötévesnél idősebb gyermekek esetén (25). Csecsemők és kisgyermekek fejkörfogatót is minden találkozás alkalmával rögzítenünk kell, ha szükséges, ez alapján neurológiai vizsgálatok elvégzése javasolt. Elengedhetetlen a halláskárosodás kizárása is (craniosynostosisok következménye lehet). A lehetséges fogászati eltérések felismerése céljából részletes fogászati kivizsgálás és szükség esetén kontroll indokolt.

Laboratóriumi vizsgálatokban a vér és a vizelet kalcium-, foszfát- és kreatininszintjét ellenőrizzük, emellett a 25(OH)-D-vitamin- és 1,25(OH)₂-D-vitamin-, PTH-, ALP- és FGF-23-szint meghatározása szükséges. Továbbiakban a már fentebb említett képalkotó vizsgálatokat végezzük el (csukló és/vagy térd és/vagy boka röntgenvizsgálata, orthopantomogram, koponya-MR, veseultrahang).

A klinikai gyakorlatban – konvencionális terápia esetében – a biokémiai paramétereket (Ca, P, ALP, vizeletkalcium-ürítés) háromhavonta, a rachitises jeleket és a vesék ultrahangképét fél évente ellenőrizzük (26).

Igen fontos a szoros együttműködés a gyermekortopédiai központtal, hogy az esetlegesen fokozódó görbületeket időben felismerjük és szükség esetén kezeljük. Az ortopédiai beavatkozás azonban akkor lehet csak sikeres, ha a csontanyagcsere állapotát javítottuk (konvencionális terápia) vagy a jelenleg elérhető oki kezeléssel remisszióba hoztuk. Kezeletlen betegekben a deformitások tovább fokozódhatnak, a csontok műtét utáni gyógyulási hajlama pedig rossz (3).

Mindezek alapján elmondhatjuk, hogy betegeink gondozásához multidiszciplináris csapat szükséges.

Konvencionális kezelés

Az XLH terápiaja összetett, a csontanyagcsere-javítás mellett ortopédiai, fogászati, szükség esetén idegsebészeti ellátást igényel, felnőttkorban pedig reumatológiai rehabilitáció is szükséges.

Közleményünkben a gyógyszeres kezelés lehetőségeit szeretnénk részletesen bemutatni, az ortopédiai, fogászati és idegsebészeti ellátás részletezése meghaladja a dolgozat kereteit.

Az XLH konvencionális gyógyszeres kezelése per os foszfátpótlásból és párhuzamosan alkalmazott D-vitaminból áll (26). Az aktív D-vitamin alkalmazása előtti időszakban napi 30-50 ezer egység hagyományos D-vitamint (kolekalciferol) alkalmaztak, ennek azonban az volt a hátránya, hogy túlادagolás esetén tartós D-vitamin-toxicitás alakult ki, amit a D-vitamin zsírolékonysága és lerakódása a zsírszövetben magyarázott. Az aktív (vízoldékony) D-vitamin-készítmények (kalcitriol, illetve kalcidiol) nem raktározódnak, fél életidejük rövid, ezért a kezelés jobban irányítható. Ugyanakkor igen hatásosan fokozzák a kalcium felszívódását, ezért a nephrocalcinosis kialakulásának veszélye továbbra is fennáll.

Az orális foszfátpótlást azért kell aktív D-vitaminnal együtt adni, hogy a paradox módon alacsony aktív D-vitamin szintjét emeljük, ezáltal fokozzuk a kalcium- és foszfátfelszívódást a bélből. Emellett az önmagában alkalmazott per os foszfát másodlagos hyperparathyreoidismus kialakulásához vezethet, amit aktív D-vitamin adásával gátolhatunk meg. A dózisok az életkor és a kórállapot súlyossága szerint változnak. A kezelés célja a rachitis gyógyítása, amelyet az ALP szintjének normalizálódásával, valamint a radiológiai jelek javulásával követhetünk nyomon (26).

Foszfátpótláskor kezdő adagként napi 20–60 mg/ttkg (napi 0,720 mmol/kg) elemi foszfor bevitelt ajánlott, amit fokozatosan emelhetünk, de az összdózis ne haladja meg a 80-100 mg/kg-ot. A szérumban mért foszfátszint az orális bevételt követően gyorsan növekszik, de 1,5-2 órán belül visszatér a kiindulási értékre, ezért az adagot célszerű napi négy-hat részre elosztani. Az adagolást azért az elemifoszfor-tartalomra kell kiszámítani, mivel a rendelkezésre álló foszfátsók foszfortartalma között jelentős különbségek vannak. A foszfátot nem szabad magas kalciumtartalmú ételekkel (például tejjel) egy időben adni, mivel a bélrendszerben kicsapódva csökken a felszívódás (26).

Az orális foszfátpótlás mellett aktív D-vitamint (kalcitriolt vagy alfadiolt) adunk a kalcitriolhiány ellensúlyozására. Az alfa-kalcidiol dózisa a kalcitriol mintegy kétszerese. Lebomlása valamivel lassabb a kalcitriolénál. Az optimális dózis betegenként változik. A kalcitriol kezdő dózisa 20–30 ng/ttkg, egyéves kor felett a kezelés a tapasztalat szerint megkezdhető 0,25-0,5 mg kalcitriollal (26). Az igény általában magasabb a korai gyermekkorban és a pubertáskorban (ezek növekedési fázisok), a dózist az ALP és a PTH szérumban mért szintje, valamint a vizelettel történő kalciumkiválasztás alapján kell beállítani. A nagy dózisu aktív D-vitamin hypercalciuria és nephrocalcinosis fokozott kockázatával jár (3). Egyetlen, esténként bevett adag segíthet megakadályozni a kalciumnak az étkezést követő túlzott felszívódását, ezáltal megakadályozhatja a hypercalciuriát is.

A konvencionális kezelés elősegíti a növekedést, fokozatosan korrigálhatja a láb deformitásait, csökkentheti a fájdalmat, és javítja a fogak állapotát, azonban az esetek többségében az elért eredmény csak részleges, emellett a törzs és a végtagok növekedése közötti aránytalanság is megmarad (3. és 4. ábra). A korán megkezdett kezelés a prognózist javíthatja (3).

Korábban történtek vizsgálatok arra vonatkozóan, hogy rekombináns növekedési hormonnal javítható-e a betegek végső testmagassága. Bár egyes esetekben pozitív eredmény-

ről számoltak be, átmenetileg megemelkedett a szérumfoszfátszint, és gyorsult a növekedési sebesség, a végtag/törzs aránytalanság nem változott, emellett, amennyiben a konvencionális kezelés nem volt optimális, a görbületek fokozódhattak. A növekedéshormon-kezelést XLH-ban ma nem tarjuk indokoltnak (27–29).

Az XLH egész életre szóló betegség, nem ér véget a gyermekkorral. A gyermekkorból kinövő betegek gondozása jelenleg intézményi szinten nem megoldott. Felnőttekben osteomalacia, enthesopathia, súlyos, korai arthrosis, az előrement csontműtétek következményei vezetnek gyakran súlyos mozgáskorlátozottsághoz, a fogak korai elvesztése, idegrendszeri nyomástünetek, halláskárosodás rontják az életminőséget. Felnőttkorban is javasolt az aktív D-vitamin-kezelés folytatása.

Oki kezelés

A PHEX gén felfedezése, majd az XLH kórélettani alapjának felfedezése, az FGF-23 szerepének tisztázása kijelölte a kórformát befolyásolására alkalmas terápiás célpontokat. Ezek közül az FGF-23 ellen kifejlesztett monoklonális antitest terápia bizonyult a gyakorlatban is sikeresnek. 2018 februárjában az Európai Gyógyszerügynökség jóváhagyta az XLH-nak FGF-23-ellenes monoklonális antissal (burosumab) történő kezelést az egy év feletti gyermekekben és felnőttekben. A terápia lényege, hogy a betegséget okozó magas FGF-23 hatását a monoklonális ellenanyag felfüggeszti (30).

Az eddigi bonyolult adagolású, kellemetlen mellékhatásokkal járó és sokszor csak részeredményeket felmutatni tudó konvencionális kezelésben részesülő betegek számára lehetőség nyílt egy egyszerűsített, emellett jó eredményekkel, kevés mellékhatással járó gyógyszer alkalmazására (31).

Az adagolást a monoklonális antitest eliminációja határozza meg, amelyet empirikusan, klinikai vizsgálatokban állapítottak meg. Az eddigi két klinikai vizsgálat, amely összesen 65, 1–12 éves korú gyermekben követte a gyógyszer rövid-közép távú (12–16 hó) hatását, nemcsak a mérhető éhomi szérumfoszfát, TmP/GFR, valamint a radiológiai (RSS) eredményeket javította, hanem a betegek életminőségében is jelentős változást okozott (csontfájdalom csökkenése, fizikai teljesítmény növekedése) (4, 32). A megfelelő hatás elérésére a burosumabot 1–18 éves betegekben kéthetente szükséges subcutan adagolni. Felnőtteken végzett vizsgálatok alapján – fenntartó kezelésre – 18 éves kor felett az ajánlott dózisintervallum négy hét (31).

A terápiás eredményesség szemponjából fontos, hogy a kezelést minél előbb, a csontdeformitások kialakulása előtt megkezdjük. Bár a csontanyagcsere normalizálódik a kezelés során, a súlyos, akár mozgáskorlátozottságot is okozó csonteltérések teljes regressziója nem várható a későn elindított kezeléstől, ezért azok megelőzése a későbbi prognózist is jelentősen javíthatja (33).

Az XLH komplex, számos élettani funkciót és szervrendszert primeren vagy másodlagosan (I. ízületek túlterheltsége) befolyásoló betegség. A rövid-közép távú hatások mellett még nem tisztázott, hogy a korán megkezdett burosumabkezelés mennyire befolyásolhatja a betegség többi manifesztációját (aránytalan növekedés, végső testmagasság, koponya, fogak, izomerő, ízületek elváltozásai). Ezekre a kérdésekre a hosszú távú követéses vizsgálatok fognak majd választ adni.

A biológiai terápia gyakorlati szempontjai

Klinikánkon jelenleg 12, 18 év alatti, XLH-ban szenvedő beteg gondozunk. A 12 gyermekből összesen hat betegünk részesül burosumabkezelésben, mivel először az 1–14 év közötti gondozott betegeink kezelésére nyílt lehetőségünk.

A gyógyszer igényléséhez az 1. táblázatban látható adatokra van szükség. Emellett az engedélyezéshez XLH diagnózisának genetikai megerősítése is szükséges.

A gyógyszeres kezelés megkezdésétől számított 6. és 12. hónapban szigorú kritériumoknak kell megfelelni, hogy a burosumabkezelést folytathassuk, amely kritériumokat a 2. táblázat mutatja be.

A gyógyszeres kezelés elkezdését követő titrálási időszak során az elsődleges vizsgálandó paraméter a szérumszén-foszfátszintje. Az első hónapban kéthetente, majd a második-harmadik hónap alatt négyhetente szükséges a szérumszén-foszfátszint ellenőrzése. Mivel a burosumab csúcskoncentrációja 7-11 nappal a gyógyszer beadása után várható, célszerű a titrálási időszakban ebben az időintervallumban levett foszfátszintet alapul venni. A gyógyszer kititrálása után háromhavonta szükséges a gyógyszer beadása előtti éhgyomri foszfátértéket ellenőrizni (3).

A célfoszfátérték az életkori normálérték alsó határa. A szérumszén-foszfát referenciatartománya életkorfüggő. A 3. táblázat a klinikánkon alkalmazott referenciaértékeket mutatja (34).

1. táblázat. Burosumabterápia előtt szükséges vizsgálatok

Labor	Vizelet	Radiológia	Antropometria/életminőség
Éhomi szérumszén-foszfát	foszfát	RSS	testmagasság
TmP/GFR	kalcium		hatperces járásteszt
Szérumkreatinin			
Szérumkalcium			
PTH			

TmP/GFR = maximális tubularis foszfátvisszaszívás/glomerularis filtrációs ráta;
PTH = mellékpajzsmirigy-hormon; RSS = rickets severity score

2. táblázat. Burosumabkezelés folytatásához szükséges kritériumok 6 és 12 hónap kezelés után

Paraméter	6 hó	12 hó
Szérumszén-foszfát	>30%-os ↑ vagy normál-alsó szint elérése	
TmP/GFR	>30%-os ↑ vagy >0,8 mmol/l	
RSS		>0,5 pontos javulás
ALP		>18%-os ↓
6MWT (≥5 éves kor fölött)*		>10%-os ↑
Növekedés (≥5 éves kor fölött)**		növekedési ütem >0 SD vagy magasság >-2 SD

*Azokban, akiknél a kezdeti járásteszt a normálpopuláció legalább 80%-os teljesítményét nem éri el.

**Azon betegekben, akiknek a terápia kezdete előtt a magassága <-2 SD.

TmP/GFR = maximális tubularis foszfátvisszaszívás/glomerularis filtrációs ráta; RSS = rickets severity score;
ALP = alkalikus foszfatáz; 6MWT = 6 perces járás próba

3. táblázat. Az életkor-specifikus szérumszén-foszfát-referenciatartományok (34)

Életkor	Szérumszén-foszfát (mmol/l)
0–5 nap	1,55–2,65
1–3 év	1,25–2,1
4–11 év	1,2–1,8
12–15 év	0,95–1,75
>15 év	0,9–1,5

A gyógyszer kezdő dózisát gyermekekben a testsúlyhoz kell igazítani. A kezdő dózis 0,4 mg/kg, kéthetenként adagolva. A gyógyszeres kezelés megkezdése előtt egy héttel a konvencionális terápiát (kalcitriol, foszfátoldat) le kell állítani. A kezelés alatt a reguláris, 25-OH-D-vitamin adható. Javasolt egy terápia megkezdése előtti éhgyomri laborvizsgálat (foszfátszint), amit nem befolyásol a konvencionális terápia (3).

Amennyiben dózismódosításra van szükség, 0,2 mg/kg-mal lehet emelni a mennyiséget, de a 2 mg/kg-ot vagy 90 mg/nap összdózist ne lépjük túl! A burosumab kiszorítása 10-20-30 mg-os ampullákban történik, amelyek térfogata egységesen 1 ml. Tehát 40 mg elérésekor két injekciót kell adni, amely egy óvodás, kisiskolás korú, erősen tiltakozó gyermeknél kihívás, odafigyelést igényel.

Az irodalmi adatok alapján az esetek többségében dózis-emelésre van szükség. Amennyiben az életkorinál magasabb szérumszén-foszfátszintet tapasztalunk, a kezelést fel kell függeszteni. A foszfátszint normalizálódása után az előző dózis felével folytatjuk a terápiát (3).

A szérumszén-foszfát mellett háromhavonta javasolt a TmP/GFR, a vizelet Ca-, ALP-, a szérumszén Ca-szintjének ellenőrzése, hárhavonta a 25-OH-D-vitamin, PTH követése. Nephrocalcinosis követése 0,5-1 évente, a látott kép alapján javasolt.

A burosumabterápia néhány éve áll csak rendelkezésre. Ez idő alatt összegyűlt tapasztalatok szerint a korán megkezdett kezeléssel lehet a legjobb hosszú távú eredményeket elérni. Az

idősebb, számos deformitással rendelkező, csont- és fogászati beavatkozásokon átesett betegek esetében is fontos azonban a csontok anyagcseréjének helyreállítása, ami a későbbi/további műtéti beavatkozások sikerének is záloga lehet, biztosítva a megfelelő csontgyógyulást (30).

A csontanyagcsere javítása/helyreállítása előtt mind gyermekekben, mind felnőttekben ellenjavalt a csontkorrekciós kezelések elvégzése. Ez korábban a megfelelő konvencionális terápiát jelenthette csak, ma pedig gyermekekben mindenképpen a megfelelő oki (burosumab) előkezelés szükséges (33).

Összefoglalás

Az XLH krónikus, súlyos csontanyagcsere-betegség, amelyet számos egyéb, az életminőséget negatívan befolyásoló szövődmény kísér. Oka egy, a csontok által termelt foszfátürítő hormon szintjének a szabályozás zavarából eredő megemelkedése. A korábbi szűkös és csak részben hatásos terápiás lehetőségek mára kiegészültek egy olyan biológiai terápiával, amely a csontanyagcsere helyreállításával lényegesen megváltoztathatja a betegség prognózisát.

Tekintve a gondozás összetettségét és azt, hogy a már kialakult szövődmények speciális szakorvosi-szakértői háttérrel igényelnek, e ritka kórképben szenvedő betegek gondozása megfelelő, erre felkészült centrumokban, az aktuális irányelveknek megfelelően kell történnie.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki a Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekgyógyászati és Radiológiai Osztály dolgozóinak, hogy az XLH-s betegek radiológiai képi anyagát összeállították és rendelkezésünkre bocsátották.

Irodalom

1. Beck-Nielsen SS, Mughal Z, Haffner D, et al. FGF23 and its role in X-linked hypophosphatemia-related morbidity. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14:58. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1014-8>
2. Beck-Nielsen SS, Brock-Jacobsen B, Gram J, et al. Incidence and prevalence of nutritional and hereditary rickets in southern Denmark. *Eur J Endocrinol* 2009;160:491-7. <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0818>
3. Haffner D, Emma F, Eastwood DM, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol* 2019;15:435-55. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0152-5>
4. Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA, et al. Burosumab Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia. *N Engl J Med* 2018;378:1987-1998. PMID: 29791829. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714641>
5. ADHR Consortium. Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nat Genet* 2000;26:345-8.
6. Shimada T, Muto T, Urakawa I, et al. Mutant FGF-23 responsible for autosomal dominant hypophosphatemic rickets is resistant to proteolytic cleavage and causes hypophosphatemia in vivo. *Endocrinology* 2002;143:3179-82. <https://doi.org/10.1210/endo.143.8.8795>
7. Samadfar R, Richard C, Nguyen-Yamamoto L, et al. Bone formation regulates circulating concentrations of fibroblast growth factor 23. *Endocrinology* 2009;150:4835-45. <https://doi.org/10.1210/en.2009-0472>
8. Lorenz-Depiereux B, Schnabel D, Tiosano D, et al. Loss-of-function ENPP1 mutations cause both generalized arterial calcification of infancy and autosomal-recessive hypophosphatemic rickets. *Am J Hum Genet* 2010;86:267-72. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.01.006>
9. Wang X, Wang S, Li C, et al. Inactivation of a novel FGF23 regulator, FAM20C, leads to hypophosphatemic rickets in mice. *PLoS Genet* 2012;8:e1002708. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002708>
10. Fukumoto S. FGF23-related hypophosphatemic rickets/osteomalacia: diagnosis and new treatment. *J Mol Endocrinol* 2021;66:R57-R65. PMID: 33295878. <https://doi.org/10.1530/JME-20-0089>
11. Yoshiko Y, Wang H, Minamizaki T, et al. Mineralized tissue cells are a principal source of FGF23. *Bone* 2007;40:1565-73. PMID: 17350357. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2007.01.017>
12. Olsson H, Lindberg K, Amin R, et al. Parathyroid-specific deletion of Klotho unravels a novel calcineurin-dependent FGF23 signaling pathway that regulates PTH secretion. *PLoS Genet* 2013;9:e1003975. PMID: 24348262. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003975>
13. Sitar D, Razzaque MS, St-Arnaud R, et al. Genetic ablation of vitamin D activation pathway reverses biochemical and skeletal anomalies in Fgf-23-null animals. *Am J Pathol* 2006;169:2161-70. PMID: 17148678. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2006.060329>
14. Coyac BR, Hoac B, Chafey P, et al. Defective Mineralization in X-Linked Hypophosphatemia Dental Pulp Cell Cultures. *J Dent Res* 2018;97:184-91. PMID: 28880715. <https://doi.org/10.1177/0022034517728497>
15. Samadfar R, Richard C, Nguyen-Yamamoto L, et al. Bone formation regulates circulating concentrations of fibroblast growth factor 23. *Endocrinology* 2009;150:4835-45. <https://doi.org/10.1210/en.2009-0472>
16. Morey M, Castro-Feijóo L, Barreiro J, et al. 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. *BMC Med Genet* 2011;12:116. PMID: 21902834. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-12-116>
17. Cavaco D, Amaro P, Simões-Pereira J, et al. X-Linked Hypophosphatemic Rickets: Report of a Novel PHEX Mutation and Cinacalcet as Adjuvant Therapy in the Mineral Metabolism Control. *Mod Rheumatol Case Rep* 2021;rxab031. PMID: 34561702. <https://doi.org/10.1093/mrcr/rxab031>
18. Sabbagh Y, Carpenter TO, Demay MB. Hypophosphatemia leads to rickets by impairing caspase-mediated apoptosis of hypertrophic chondrocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:9637-42. PMID: 15976027. <https://doi.org/10.1073/pnas.0502249102>
19. Haffner D, Emma F, Eastwood DM, et al. Klinikai gyakorlati ajánlások az X-kromoszómához kötött hypophosphataemia diagnosztizálására és kezelésére – konszenzus nyilatkozat. *Gyermekegyógyászat* 2021;72:2-31.
20. Thacher TD, Pettifor JM, Tebben PJ, et al. Rickets severity predicts clinical outcomes in children with X-linked hypophosphatemia: Utility of the radiographic Rickets Severity Score. *Bone* 2019;122:76-81. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.02.010>
21. Lim R, Shailam R, Hulett R, et al. Validation of the Radiographic Global Impression of Change (RGI-C) score to assess healing of rickets in pediatric X-linked hypophosphatemia (XLH). *Bone* 2021;148:115964. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2021.115964>
22. Reusz GS, Hoyer PF, Lucas M, et al. X linked hypophosphataemia: treatment, height gain, and nephrocalcinosis. *Arch Dis Child* 1990;65:1125-8. <https://doi.org/10.1136/adc.65.10.1125>
23. Reusz GS, et al. Evidence suggesting hyperoxaluria as a cause of nephrocalcinosis in phosphate-treated hypophosphataemic rickets. *Lancet* 1990;335:1240-3. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)91304-S](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)91304-S)
24. Bijvoet OL. Relation of plasma phosphate concentration to renal tubular reabsorption of phosphate. *Clin Sci* 1969;37:23-36.
25. Klepper SE, Muir N. Reference values on the 6-minute walk test for children living in the United States. *Pediatr Phys Ther* 2011;23:32-40. <https://doi.org/10.1097/PEP.0b013e3182095e44>
26. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, et al. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res* 2011;26:1381-8. Erratum in: *J Bone Miner Res* 2015;30:394. <https://doi.org/10.1002/jbmr.340>
27. Reusz GS, Miltényi G, Stübny G, et al. X-linked hypophosphatemia: effects of treatment with recombinant human growth hormone. *Pediatr Nephrol* 1997;11:573-7. <https://doi.org/10.1007/s004670050340>
28. Seikaly MG, Brown R, Baum M. The effect of recombinant human growth hormone in children with X-linked hypophosphatemia. *Pediatrics* 1997;100:879-84. <https://doi.org/10.1542/peds.100.5.879>
29. Smith S, Remington T. Recombinant growth hormone therapy for X-linked hypophosphatemia in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;10:CD004447. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004447.pub3>
30. Imel EA. Burosumab for Pediatric X-Linked Hypophosphatemia. *Curr Osteoporos Rep* 2021;19:271-7. <https://doi.org/10.1007/s11914-021-00669-9>
31. Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP, et al. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphatemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2019;393:2416-27. Erratum in: *Lancet* 2019;394:120. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30654-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30654-3)
32. Whyte MP, Carpenter TO, Gottesman GS, et al. Efficacy and safety of burosumab in children aged 1-4 years with X-linked hypophosphataemia: a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:189-99. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30338-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30338-3)
33. Skrinar A, Dvorak-Ewell M, Evins A, et al. The Lifelong Impact of X-Linked Hypophosphatemia: Results From a Burden of Disease Survey. *J Endocr Soc* 2019;3:1321-34. <https://doi.org/10.1210/je.2018-00365>
34. Lockitch G, Halstead AC, Wadsworth L, et al. Age- and sex-specific pediatric reference intervals and correlations for zinc, copper, selenium, iron, vitamins A and E, and related proteins. *Clin Chem* 1988;34:1625-8. <https://doi.org/10.1093/clinchem/34.8.1625>