

Hypofosfatemická vitamín D rezistentní rachitida vázaná na X-chromozom: popis případu dvou sourozenců

P. ČAMBOROVÁ¹, V. HŮRKOVÁ², L. SVITÁLKOVÁ¹

¹Dětské oddělení, Krajská nemocnice T. Bati, a. s., Zlín, ²Ústav lékařské genetiky a fetální medicíny, FN Olomouc

SOUHRN

Čamborová P., Hůrková V., Svitáková L.: **Hypofosfatemická vitamín D rezistentní rachitida vázaná na X-chromozom: popis případu dvou sourozenců**

Kazuistické sdělení popisuje případ dvou chlapců, nevlastních sourozenců (společná matka, jiný otec), u kterých probíhá diagnostika hypofosfatemické vitamín D rezistentní na X chromozom vázané křivice s charakteristickým klinickým obrazem.

Klíčová slova: rachitida/křivice, hypofosfatemie, dědičnost, PHEX, FGF23

SUMMARY

Čamborová P., Hůrková V., Svitáková L.: **X-linked hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets: case report of two siblings**

This is a case report describing two maternal half-brothers diagnosed with X-linked hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets with a characteristic clinical picture.

Keywords: rachitis/rickets, hypophosphatemia, inheritance, PHEX, FGF23

Osteologický bulletin 2013;18(3):77–81

Adresa: MUDr. Petra Čamborová, Dětské oddělení, Krajská nemocnice T. Bati, a. s., Havlíčkovo nábřeží 600, 762 75 Zlín, e-mail: pcambor@email.cz

Došlo do redakce: 12. 6. 2013

Přijato k tisku: 8. 8. 2013

Úvod

Křivice je stav spojený s poruchou mineralizace kostní tkáně, vedoucí k poruchám růstových plotének v dětském věku v důsledku poruchy metabolismu vápníku, fosforu nebo vitamínu D. Jako vitamín D-rezistentní rachitida (VDRR) se původně označoval syndrom s hypofosfátemií a rachitidou, který se klinicky podobal vitamín D deficitní křivici, ale neodpovídal na léčbu suplementací vitamínem D. Dnes je známo, že primární problém je způsoben nadměrnou ztrátou fosfátů ledvinami a ne pravou rezistencí na vitamín D.

U právě vitamín D-rezistentní rachitidy je přítomná hypokalcémie a také hypofosfatemie jako důsledek vrozeného defektu konverze neaktivního metabolitu 25-hydroxyvitaminu D na aktivní metabolit 1,25-dihydroxyvitamin D (kalcitriol) v ledvinách (VDDR I. typu), nebo v důsledku poruchy vazby kalcitriolu na receptor pro vitamín D (VDDR II. typu).

Naproti tomu, vrozené hypofosfatemické rachitidy tvoří skupinu genetických poruch nebo můžou provázet některé vrozené poruchy metabolismu. Patří mezi ně autozomálně dominantní a autozomálně recesivní hypofosfatemická křivice, hypofosfatemická křivice s hyperkalciurií, ale nejčastější vrozenou formou je forma vázaná na X chromozom.

Tato byla poprvé popsána Albrightem v roce 1939 s incidencí asi jeden případ na 20 tisíc živě narozených dětí [1].

Patogeneze onemocnění není zatím plně objasněna. Z mnoha studií se však ukazuje, že renální tubulární defekt je pravděpodobně způsoben cirkulujícími faktory a ne přímým poškozením ledvin. Tyto faktory se zvyknou označovat jako „fosfatoniny“, protože podporují vylučování fosforu ledvinami [2,3]. Za poruchu při hypofosfatemické rachitidě je odpovědná mutace PHEX genu (Phosphate regulating Endopeptidase on the X chromosome) lokalizovaného na distální části krátkého raménka X chromozomu Xp22.1-22.2 [4]. PHEX je predominantně exprimován v buňkách kostí, zubů a příštítných tělísek, ale nikoliv v ledvinách. Popsaných bylo asi 180 mutací tohoto genu, ne u všech však koreluje mutace s fenotypovým projevem nemoci [5]. Navíc některá z mutací je detekována pouze v 57–78 % případů s klinicky a biochemicky jednoznačným nálezem [6].

Základní fosfatonin zapojený do patogeneze hypofosfatemické rachitidy je růstový faktor fibroblastů FGF23 (fibroblast growth factor 23). Mutace ve PHEX genu způsobí nepřímou poruchu degradace FGF23, což vede ke zvýšení hladiny tohoto cirkulujícího fosfatoninu [7]. FGF23 je tedy

mediátorem ovlivňujícím sodíko-fosfátový kontransport (Npt2) v tubulech ledvin a způsobuje inhibici zpětné reabsorpce fosfátů, a tím jejich zvýšenou ztrátu močí. FGF 23 navíc inhibuje tvorbu 1,25-dihydroxyvitaminu D a stimuluje tvorbu neaktivního metabolitu 24,25-vitaminu D [8]. Funkční mutace samotného FGF23 se u pacientů s hereditární hypofosfatemickou rachitidou vázanou na chromozom X nepotvrdily [9].

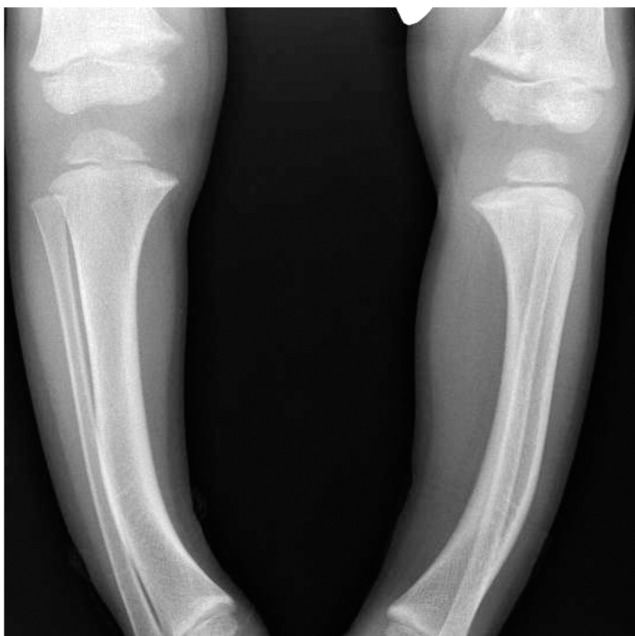
Klinický obraz X-vázané hypofosfatemie kolísá od izolované hypofosfatemie po těžké postižení dolních končetin s extrémním zakřivením bérků. Nejčastěji se onemocnění manifestuje v prvních dvou letech života. Hypofosfatemie je sice přítomná hned od narození, uniká však často pozornosti až do doby, kdy dítě začne chodit a tíha těla způsobí zakřivení dolních končetin. Někteří jedinci však mohou unikat pozornosti až do dospělosti, kdy na diagnózu může upozornit pouze celkově nízký vzrůst. Většina dětí má typické rachitické změny na RTG dolních končetin v oblasti kolen, částečně i v oblasti růstových plotének, co může působit bolestí. Postižení axiálního skeletu není tak výrazné. Většinou je zachována denzita kostního minerálu v oblasti bederní

páteře na normální úrovni. Růst neléčených dětí je disproportionalní, zejména poměr délky dolních končetin, které jsou vzhledem k trupu krátké. Avšak jak ukazuje studie Živičnjaka, při substituční terapii fosfáty dochází k rozpojení rychlosti růstu trupu a dolních končetin a k dalšímu zvýraznění disproportionality postavy [10]. U dospělých pacientů mohou být kalcifikace šlach a ligament spolu s tvorbou osteofytů příčinou bolestí a potíží s mobilitou [11]. K dalším fenotypovým charakteristikám patří deformity lebky ve smyslu dolichocefalie, kraniosynostózy či Chiariho malformace. Porucha zubního dentinu s poruchou mineralizace zubů jsou predispozicí k tvorbě spontánních abscesů a vedou k předčasné ztrátě trvalé dentice [12]. Ve spojitosti s hypofosfatemickou křivicí se popisuje i senzorická ztráta sluchu, její prevalence ale není známá. V laboratorním obraze dominuje hypofosfatemie s hyperfosfaturií. Plazma-

Obr. 1



Obr. 2



Obr. 3



tická hladina vápníku bývá v normálním rozmezí, stejně jako ALP, která může být někdy i mírně zvýšená. Hladina vitamínu D bývá v normálním rozmezí. Při rozvoji sekundární hyperparatyreózy v důsledku podávání fosfátů stoupá sérová hladina PTH.

Kazuistika

Popisujeme případ 5letého chlapce a jeho 2letého bratra, přičemž každý z chlapců má jiného biologického otce.

Pětiletý chlapec se narodil nepřibuzným rodičům z I. fyziologické gravidity, v 39. gestačním týdnu. Porod byl spontánní, záhlavím s porodní hmotností 2 750 g, délkou 48 cm. Poporodní adaptace proběhla bez komplikací. Profylaxe vitamínem D proběhla řádně do roku věku. Pozvolna se rozvíjí psychomotorické opoždění, samostatná chůze začíná v 18 měsících, vývoj řeči je opožděn, v 5 letech slovní zásoba činí pouze několik slov. Dochází k propadu růstové křivky, neprospívá i váhově. Po druhém roce věku začínala být zřetelná varozita dolních končetin. Pacient byl poprvé vyšetřen pro varozitu dolních končetin na klinickém pracovišti ve věku 4 let, bez jasného závěru. Je sledován pro nedoslýchavost a expresivní dysfázii.

S touto anamnézou přichází v květnu 2012 na naše pracoviště k vyšetření. Nyní 5letý chlapec s aktuální výškou 96 cm a hmotností 13 kg (< 3. percentil). Při fyzikálním vyšetření je naznačena dolichocefalie, patrná těžká varozita bérců bez omezení hybnosti v kyčelních i kolenních kloubech (obr. 1) a systolický šelest srdeční. Ve vstupním laboratorním vyšetření je normální krevní obraz, nízká sérová hladina fosforu (0,94 mmol/l) při normokalcémii (celkový Ca 2,25 mmol/l, ionizovaný Ca 1,1 mmol/l), normální hladině iPTH (5 pmol/l) a hraniční hladině vitamínu D (25-OH vit. D 40 nmol/l). Aktivita alkalické fosfatázy v séru (S-ALP) je normální (5,15 ukat/l) při normálních hodnotách jaterních enzymů. V moči byl zjištěn zvýšený odpad vápníku a fosforu, při normální hladině kreatininu.

Při zobrazovacích vyšetřeních je nápadný sonografický nález nefrokalcinózy („svítící centrální komplexy“) a na RTG dolních končetin je potvrzeno výrazné šavlovité zakřivení tibií s pohárkovitě rozšířenou proximální metafýzou (obr. 2). Dalším rentgenologickým nálezem je opoždění kostního věku o 2 roky oproti věku kalendářnímu (obr. 3). Bylo provedeno i denzitometrické vyšetření metodou DXA, které i po korekci k výšce a věku vykazuje normální kostní denzitu.

Dvouletý sourozenec je ze II. fyziologické gravidity matky, porozen v 38. gestačním týdnu, per sectionem Caesaream, s bezproblémovým perinatálním průběhem. Psychomotorický vývoj zatím v mezích širší normy, samostatná chůze začíná ve 12 měsících, mluvit začíná v 15 měsících. Je léčen pro sideropenickou anémii preparátem železa.

V květnu 2012 přichází spolu s bratrem na naše pracoviště. Při přijetí je také zřejmá varozita kolen s konkávním zakřivením bérců. Aktuální výška ve 2 letech je 83 cm, hmotnost 12 kg (obr. 1). V laboratorních vyšetřeních je v krevním obraze patrná mírná hypochromní anémie. V séru je nápadná nízká hladina fosforu (P 0,62 mmol/l) při normokalcémii (Ca celkové 2,39 mmol/l, ionizované 1,14 mmol/l), normální hodnotě iPTH (4,9 pmol/l) a hraniční

hladině S-25-OH vitamínu D (52,0 nmol/l). ALP je mírně zvýšená 8,55 ukat/l při normálních hodnotách jaterních enzymů. Odpady minerálů v moči vykazují zvýšený odpad vápníku. Sonograficky je rovněž nález nefrokalcinózy jako

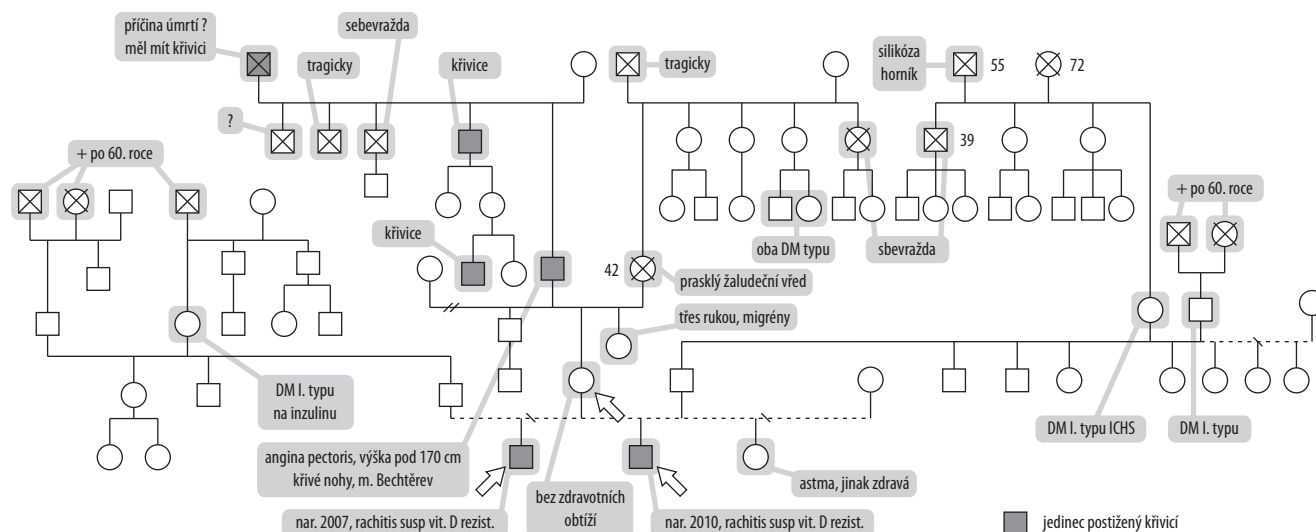
Obr. 4



Obr. 5



Obr. 6



u bratra a na RTG známky rachitidy na dolních končetinách (obr. 4). Kostní věk zatím odpovídá věku kalendářnímu dle tabulek dle Greulich (obr. 5).

Oba pacienti byli podrobeni genetickému vyšetření. U příbuzných matky byl zjištěn výskyt křivice u otce matky dětí a u jednoho 3. stupňového příbuzného (bratra otce matky) a u jeho vnuka (syna dcery) (obr. 6). Vzhledem k tomuto familiárnímu výskytu je velmi pravděpodobná diagnóza X-vázané hypofosfatemické vitamín D rezistentní rachitidy. Byla odebrána krev na vyšetření PHEX genu. Analýzou přímého sekvenování kódujících oblastí genu PHEX nebyla nalezena žádná mutace.

Diskuze

Popisujeme výskyt X-vázané hypofosfatemické vitamín D rezistentní rachitidy u dvou bratrů s odlišnými biologickými otci. Vzhledem k tomu, že u rodin, které splňují kritéria pro vitamín D rezistentní hypofosfatemickou rachitidu, je mutace v tomto genu přítomná pouze asi u 57–78 % případů [6], náš negativní výsledek nevylučuje tuto diagnózu. V případech, že je v rodině mutace v genu PHEX, bývají alespoň částečně postiženy i ženy. V rodině našich pacientů se postižení u žen nepodařilo prokázat. Proto uvažujeme o X recesivním typu dědičnosti (rachitis, hypofosfatemie, hyperkalciurie, nefrokalcinóza, proteinurie) a v takovém případě lze experimentálně vyšetřit gen chloridového kanálu CLCN5 v oblasti Xp11.23-p11.22. [13]. Toto vyšetření u našich pacientů momentálně probíhá.

Léčba pacientů s touto diagnózou je dlouhodobá a vyžaduje perorální suplementaci chybějících fosfátů a aktivního metabolitu vitamínu D kalcitriolu s monitorací laboratorní odpovědi [14]. Vzhledem k nízké biologické dostupnosti perorálních fosfátů je nezbytné jejich podávání v několika

denních dávkách (až 5x denně), což zvyšuje gastrointestinální diskomfort a často vede ke špatné spolupráci ze strany pacienta. Suplementace by měla probíhat minimálně do ukončení růstu jedince, do uzavření růstových štěrbin. Perorální dávky fosfátů zvyšují nárazově plazmatickou koncentraci fosforu, což vede k poklesu plazmatické koncentrace ionizovaného vápníku a dalšímu poklesu kalcitriolu. Nízká koncentrace sérového vápníku a kalcitriolu a nárazová zvýšení fosfatémie mohou být příčinou sekundární a terciární hyperparatyreózy, která může dále zhoršovat kostní postižení. Suplementace kalcitriolu je tedy nezbytná pro zvýšení intestinální absorpce vápníku ve snaze zabránit sekundární hyperparatyreóze [14]. Některé studie ukazují pozitivní efekt kalcimimetik v prevenci sekundární hyperparatyreózy [15]. Dalšími komplikacemi léčby je hyperkalciurie a nefrokalcinóza. Většinou vznikají jako následek příliš vysokých dávek kalcitriolu. Nutná je pravidelná monitorace laboratorních ukazatelů a sonografie ledvin [16].

Závěr

Charakteristickým znakem hereditárních hypofosfatemických rachitid je zvýšená ztráta fosfátů močí. V rámci diferenciální diagnostiky je však potřebné pomýšlet i na hypofosfatemie s hyperkalciurií (např. hereditární hypofosfatemická rachitida s hyperkalciurií, Dentova choroba, idiopatická hyperkalciurie a také hypofosfatemie s osteomalácií/rachitidou u solidních tumorů).

Včasná a adekvátní terapie a její monitorace jsou jedinou cestou, jak omezit trvalé poškození skeletu pacienta.

Literatura:

1. Alizadeh Naderi AS, Reilly RF. Hereditary disorders of renal phosphate wasting. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:657.

2. Shiavi SC, Kumar R. The phosphatonin pathway: New insights in phosphate homeostasis. *Kidney Int* 2004;65:1–11.
3. Meyer RA, Meyer MH, Gray RW. Parabiosis suggests a humoral factor is involved in X-linked hypophosphatemia mice. *J Bone Miner Res* 1989;4:493–500.
4. The HYP Consortium. A gene (PEX) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Nat Genet* 1995;11:130.
5. de Beur JSM, Levine MA. Molecular pathogenesis of hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2467–2473.
6. Ruppe MD, Brosnan PG, Au KS, Tran PX, Dominguez BW. Mutational analysis of PHEX, FGF23 and DMP1 in a cohort of patients with hypophosphatemic rickets. *Clin Endocrinol* 2011;74:312–318.
7. Benet-Pages A, Lorenz-Depiereux B, Zischka H. FGF23 is processed by proprotein convertases but not by PHEX. *Bone* 2004;35:455.
8. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y et al. FGF23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res* 2004;19:429–435.
9. Cho HY, Lee BH, Kang JH, Ha IS, Cheong HI, Choi Y. A clinical and molecular genetic study of hypophosphatemic rickets in children. *Pediatr Res* 2005;58:329–333.
10. Zivicnjak M, Schnabel D, Billing H et al. Hypophosphatemic Rickets Study Group of Arbeitsgemeinschaft für Paediatrische Endokrinologie und Gesellschaft für Paediatrische Nephrologie; Age-related stature and linear body segments in children with X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatr Nephrol* 2011;26:223–231.
11. Beck-Nielsen SS, Brusgaard K, Rasmussen LM, Brixen K et al. Phenotype presentation of hypophosphatemic rickets in adults. *Calcif Tissue Int* 2010;87:108–119.
12. Baroncelli GI, Angiolini M, Ninni E, Galli V, Saggese R, Giuca MR. Prevalence and pathogenesis of dental and periodontal lesions in children with X-linked hypophosphatemic rickets. *Eur J Paediatr Dent* 2006;7:61–66.
13. Oudet C, Martin-Coignard D, Pannentier S, Praud E, Champion G, Hanauer A. A second family with XLRH displays the mutation S244L in the CLCN5 gene. *Hum Genet* 1997;99:781–784.
14. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, de Beur JSM, Insogna KL. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res* 2011;26:1381–1388.
15. Alon US, Levy-Olomucki R, Moore WV et al. Calcimimetics as an adjuvant treatment for familial hypophosphatemic rickets. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:658.
16. Auricchio A, Sabbat Y, Tenenhouse HS, Econs MJ. Mendelian hypophosphatemias. In: Scriver CR, Beaudet AL eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases*. New York, NY McGraw-Hill 2008; Chap. 197.