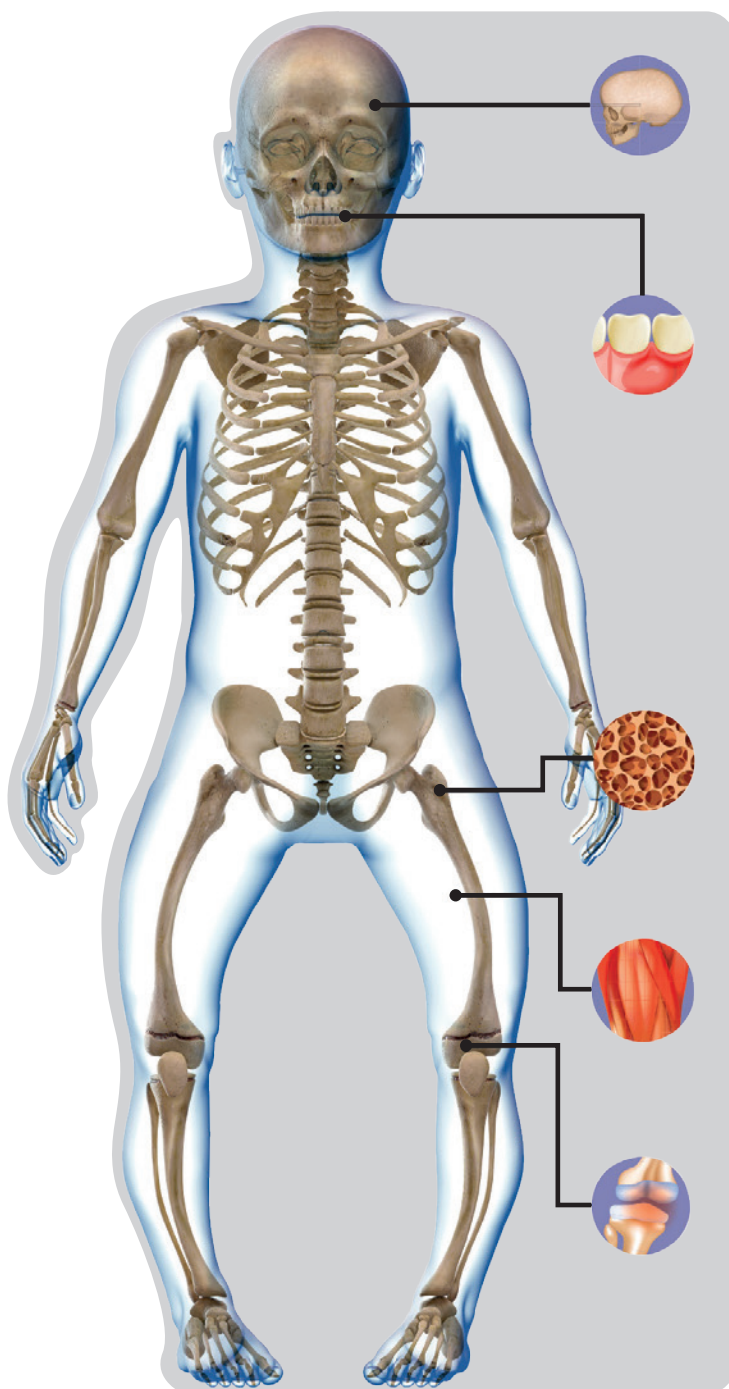


SBORNÍK KAZUISTIK

PACIENTŮ S X-VÁZANOU HYPOFOSFATEMICKOU KŘIVICÍ



KRANIÁLNÍ

XLH může být spojena s abnormalitami lebky jako například kraniosynstóza a Chiariho malfomace.¹

ZUBNÍ

Děti s XLH jsou náchylné na spontánní zubní abscesy způsobené mikrobiální invazí zubní dřeně, která vzniká jako následek defektů zubní skloviny, zuboviny a cementu.¹⁻⁴

MUSKULOSKELETÁLNÍ

SKELETÁLNÍ

Chronická hypofosfatemie způsobuje skeletální onemocnění, jež vede k deformitě dolních končetin a ztrátě růstového potenciálu.^{1, 5}

MUSKULÁRNÍ

Děti s XLH mohou mít značně sníženou svalovou sílu v dolních končetinách, což přispívá k funkčním deficitům.^{6, 7}

SOUVISEJÍCÍ S KOSTMI A KLOUBY

Děti s XLH často pociťují bolest kostí a kloubů.^{1, 8}

Vážené kolegyně, milí kolegové, čtenáři Pediatrie pro praxi,

dostává se Vám do rukou v krátké době již druhé supplementum zaměřené na X-vázanou hypofosfatemii (XLH), nejčastější z hypofosfatemických rachitid. Prvním z nich byl český překlad **Doporučeného postupu pro diagnózu a léčbu X-vázané hypofosfatemie** (1), jehož anglický originál byl vytvořen mezinárodním týmem autorů pod vedením prof. Haffnera a vyšel v prestižním časopise *Nature Reviews Nephrology* v roce 2019. Na tento souhrnný text, který vyšel česky na podzim 2019, navazuje nyní **aktuální číslo představující kazuistiky pacientů** dlouhodobě sledovaných v dětských endokrinologických či nefrologických ambulancích pod vedením zkušených českých specialistů. Jde o čtení velmi zajímavé, ukazující na **přírozenou heterogenitu XLH**, a to nejen v rámci nepříbuzných pacientů, ale i mezi členy jedné rodiny (jak ukazuje například příspěvek MUDr. Flögelové).

Na to, že některé rachitidy nereagují na standardní terapii vitaminem D, poprvé upozornil Fuller Albright v roce 1937. Současně vyslovil podezření, že se jedná o dosud neznámé geneticky podmíněné onemocnění, které je třeba léčit jiným způsobem než tehdy běžnou nutriční rachitidu z nedostatku kalcia a vitaminu D. Historie mu dala za pravdu – rozvoj biochemických a zejména molekulárně genetických technik umožnil přesněji charakterizovat tyto děti a začít je adekvátně léčit. Až do roku 2018 spočívala terapie ve frekventním podávání fosfátů orální cestou a dlouhodobé aplikaci vysokých dávek aktivního vitaminu D. Pro řadu pacientů je tato terapie dostačující pro vyhojení rachitických změn, korekci deformit dlouhých kostí dolních končetin, zlepšení biochemických markerů kostního obratu a obnovení růstového tempa. Přes tyto úspěchy je však třeba vzít v potaz fakt, že tato tzv. **standardní terapie** patří mezi léčbu symptomatickou, nikoli kauzální. Teprve v posledních letech bylo zjištěno, že primárním etiopatogenetickým mechanismem hypofosfatemie jako základního znaku XLH je zvýšení koncentrace fibroblastového růstového faktoru 23 (**FGF-23**), cytokinu, který je produkován zejména kostními buňkami (osteocyty, osteoblasty) a má výrazný fosfaturický efekt. Podáváme-li tedy těmto dětem fosfát a vitamin D, zvyšujeme tím nabídku fosforu a podporujeme resorpci vápníku a fosforu ze střeva, čímž pomáháme mineralizaci skeletu a snižujeme koncentraci parathormonu a ALP, ale současně též podporujeme již tak vysokou fosfaturii, což může vést ke vzniku nefrokalcinózy a z ní vyplývajících závažných renálních komplikací.

Jedinou alternativu, jak tento začarovaný kruh rozetnout, představuje **monoklonální protilátka proti FGF-23 genericky nazvaná burosumab**, jejíž indikaci pro rostoucí děti s XLH schválila Evropská léková agentura (EMA) v roce 2018. V České republice se první dítě začalo léčit v květnu 2019. Tomuto kroku předcházela komplikovaná jednání na úrovni odborných společností a VZP, jejichž výsledkem bylo definování segmentu pacientů, pro které jsou zdravotní pojišťovny ochotny nákladnou léčbu *burosumabem* hradit. Jedná se o následující stavy:

1. Zdokumentovaná **závažná nesnášenlivost** standardní konvenční léčby (substituce fosfátů a aktivním vitaminem D) nebo
2. **Neúčinnost** konvenční terapie podávané po dobu delší než 1 rok posuzovaná podle následujících kritérií:
 - a) nedochází ke zlepšení deficitu růstu (růstová rychlost posuzovaná za období minimálně 6 měsíců < 0 SD a současně pozice v růstovém grafu $< -2,0$ SD nebo pozice v růstovém grafu $< -2,5$ SD nebo růstová rychlost za 6 měsíců < -1 SD) nebo
 - b) na kontrolním nativním RTG snímku přetrvávají známky rachitidy (snížení Rickets Severity Score o méně než 0,5)

Dnes již existují velmi přesvědčivé důkazy o tom, že terapie burosumabem aplikovaná subkutánní injekcí každé dva týdny je skutečně efektivní při léčbě všech příznaků XLH, včetně zlepšení mineralizace a růstu, zmírnění bolestí kostí, vymizení RTG známek rachitidy a normalizace biochemických změn.

Primárním cílem tohoto čísla supplementa *Pediatrie pro praxi* je **představení osudů dětí s XLH a jejich leckdy trnité a dlouhé cesty k finální diagnóze a adekvátní terapii**. Je třeba zdůraznit, že ne každý z nich je léčen *burosumabem*, pro mírnější formy onemocnění je konvenční léčba fosfáty a vitaminem D plně dostačující. Úkolem pediatriů je však **diagnostikovat toto onemocnění co nejdříve** a zaslat je do dětského endokrinologického, nefrologického či osteologického centra, kde jim bude poskytnuta komplexní péče, včetně sledování ortopedem, stomatologem, fyzioterapeutem a dalšími odbornostmi dle potřeby a vývoje onemocnění. Pokud tyto texty podpoří časnější diagnostiku XLH v primární pediatrické péči, splní svůj úkol.

Příjemné chvíle strávené nad stránkami *Pediatrie pro praxi* Vám přeje

prof. MUDr. Zdeněk Šumník, Ph.D.
Pediatrická klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
e-mail: zdenek.sumnik@lfmotol.cuni.cz

LITERATURA

1. Haffner D, Emma F, Eastwood DM, et al. X-vázaná hypofosfatemická křivice. *Pediatr. praxi* 2019; 20(Suppl Ch): 2–24. (Překlad: Kutílek Š, Skálová S, Šumník Z).

Obsah

Editorial

prof. MUDr. Zdeněk Šumník, Ph.D. 3

X-vázaná hypofosfatemie (XLH) v dětském věku

MUDr. Jiří Štarha, Ph.D. 5

Hypofosfatemická křivice vázaná na X-chromozom Příběh Tomáše

MUDr. Petra Čamborová, Ph.D. 7

X-vázaná hypofosfatemická křivice – různé projevy v jedné rodině

MUDr. Hana Flögelová, Ph.D., MUDr. Marek Godava, Ph.D., MUDr. Kamila Michálková,
doc. MUDr. Jiřina Zapletalová, Ph.D., MUDr. Karel Ročák, Ph.D., MUDr. Martin Žurek, Ph.D. 11

Případ vzácné genetické varianty X-vázané hypofosfatemické křivice

MUDr. Erik Nedorost, MUDr. Anna Seehofnerová. 16

X-vázaná hypofosfatemie u dvou sourozenců – možnosti a úskalí konvenční terapie

doc. MUDr. Sylva Skálová, Ph.D., PharmDr. Petra Rozsivalová,
doc. MUDr. Ivana Koberová Ivančáková, CSc. 21

X-vázaná hypofosfatemie XLH se závažnými komplikacemi konvenční terapie

MUDr. Terezie Šuláková, Ph.D. 26

Podpořeno společnostmi Kyowa Kirin Pharma, s. r. o.

ODKAZY NA LITERATURU NA OBÁLCE

1. Linglart A, et al. Endocr Connect. 2014; 3: R13–R30.
2. Opsahl Vital S, et al. Bone. 2012; 50: 989–997.
3. Chaussain-Miller C, et al. Oral Dis. 2007; 13: 482–489.
4. Biosse Duplan M, et al. J Dent Res. 2017; 96: 388–395.
5. Carpenter TO, et al. J Bone Miner Res. 2011; 26: 1381–1388.
6. Veilleux LN, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97: E1492–E1498.
7. Veilleux LN, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98: E990–E995.
8. Linglart A, et al. Impaired mobility and pain significantly impact the quality of life of children with X-linked hypophosphatemia. Bone Abstracts. 2015: P198.

X-vázaná hypofosfatemie (XLH) v dětském věku

XLH je nejčastější typ vrozené, geneticky podmíněné křivice. Původní název vitamin D rezistentní křivice zdůrazňoval špatnou klinickou odpověď na vitamin D. Dnes používaný termín XLH se zaměřuje na primární minerální poruchu. Onemocnění je přenášeno dominantně s vazbou na X chromozom a projevuje se hypofosfatemii, křivicí/osteomalácií a růstovou retardací.

Postižení u XLH je primárně způsobeno mutací v PHEX genu (phosphate-regulating gene homologous to endopeptidases on the X chromosome), který je lokalizován na krátkém raménku X chromozomu. V současnosti je identifikováno více než 300 různých mutací u pacientů s XLH, existuje pouze minimum informací o vztahu specifické mutace a fenotypické závažnosti onemocnění.

Zásadní roli v patofyziologii XLH hraje fibroblastový růstový hormon 23 (FGF23), který je u pacientů s mutací PHEX genu zvýšeně uvolňován z osteocytů. Zvýšená hladina FGF23 snižuje reabsorpci fosfátu v buňkách proximálního tubulu ledvin, dále inhibuje syntézu $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, jehož snížená hladina snižuje absorpci vápníku a fosfátu ve střevě. Renální ztráty fosforu vedou k nízké sérové hladině fosforu, která poškozuje funkci zralých osteoblastů a způsobuje poruchu osifikace.

Vzhledem k nepoškozenému transportu fosfátů placentou se novorozenci s XLH rodí bez klinických známek křivice. Prvním nálezem u nemocných bývá varózní zakřivení dolních končetin. XLH je většinou diagnostikována během druhého roku života, kdy se dítě snaží chodit a dochází tak k přenosu váhy celého těla na nohy. Nedostatečně osifikované kosti pacientů s XLH se začínají varózně ohýbat, později může dojít i k valgózním deformitám s torzní složkou. Kombinace ohnutých kostí dolních končetin a sníženého růstu kostí kvůli výrazně zpomalené osifikaci může vést k permanentní ztrátě růstového potenciálu (s výslednou malou výškou). Chůze postižených dětí je nejistá a kolébavá. Tíže postižení růstu je variabilní a primárně ve vztahu ke špatnému růstovému tempu dolních končetin. Zásadně platí, že u dítěte malého vzrůstu s disproporcionálně krátkými dolními končetinami by mělo vždy vzniknout podezření na XLH.

Rachitické změny jsou určitým nálezem na rentgenu skeletu dětí s XLH. Dolní končetiny jsou postiženy výrazněji, než paže, žebra nebo pánev. Dominuje rachitické postižení konců dlouhých kostí s nálezem rozšířených metafýz neostrých okrajů kalíškovitého tvaru. Zakřivení dlouhých kostí dolních končetin vede ke vzniku genua/coxa vara. Progredující zakřivení kostí u starších dětí vyvolává asymetrii růstových plotének, což může vést k dalšímu zhoršení deformity a zakřivení při jejich předčasném asymetrickém uzávěru.

Iničiální biochemické vyšetření by mělo zahrnout stanovení sérové koncentrace vápníku, fosforu, kreatininu, alkalické fosfatázy, parathormonu a močové koncentrace vápníku, fosforu a kreatininu. Sérová koncentrace fosforu u pacientů s XLH je snížená, pod normálním rozmezím pro danou věkovou skupinu. Zvýšená koncentrace

ALP je užitečnou laboratorní známkou křivice a osteomalacie. Nález nízké sérové koncentrace fosforu spolu se zvýšenou hodnotou ALP a normální sérovou koncentrací vápníku svědčí pro primární hypofosfatemickou křivici. Dále hodnotíme renální odpady fosforu, ztráty fosforu močí jsou u pacientů s XLH výrazné. V současné době je dostupné stanovení FGF 23, u dětí s XLH prokazujeme vysoké hodnoty fibroblastového růstového hormonu 23 (FGF23) v séru. Vyšetření odpadů Ca močí je důležité k odlišení XLH od hyperkalciurických variant křivice. Definitivní, potvrzující vyšetření je pak genetická analýza PHEX genu se záchytem patogenní mutace.

Standardní péče o pediatrické pacienty s XLH zahrnuje perorální podávání fosfátů v četných denních dávkách a aktivního vitaminu D. Dávkování je individuální a závisí na věku a hmotnosti, závažnosti onemocnění a schopnosti dítěte tolerovat léčbu. Včasně zahájení terapie XLH vede k lepším výsledkům, a proto je důležitý brzký záchyt onemocnění. Děti v postižených rodinách by měly být opakovaně vyšetřovány v prvním roce života a při stanovení diagnózy léčeny.

Rozmezí terapeutických dávek u pacientů s XLH je široké, závisí na tíži křivice, odpovědi na terapii a komplikacích. Hlavním principem léčby je udržení rovnováhy mezi oběma medikamenty. O účinnosti standardní péče existuje pouze omezené množství publikovaných dat. I přes náročnou konvenční terapii přetrvávají u většiny jedinců různě vyjádřené klinické projevy onemocnění. Finální výška postavy je snižena u většiny léčených pacientů, často přetrvávají deformity dolních končetin (dvě třetiny dětí s XLH vyžadují operační, korekční řešení deformit dolních končetin).

Kromě nedostatečné účinnosti je třeba poukázat také na rizika konvenční léčby. Mezi nejzávažnější komplikace léčby XLH patří hypervitaminóza D způsobující hyperkalcemii s hyperkalciurií, hyperparatyreóza (vliv stimulačního efektu nadměrné dávky fosfátů) a kalcifikace měkkých tkání. V některých případech se mohou objevit nežádoucí střevní účinky podávaných fosfátů – průjem, přítomnost krve ve stolici nebo bolesti břicha. Nefrokalcinóza, zvýšení koncentrace vápníku – vápníkových solí v parenchymu ledvin, se rozvine až u 80 % pacientů s XLH, kteří byli léčeni konvenční terapií. Zdá se, že nefrokalcinóza je spíše komplikací léčby než vrozenou součástí onemocnění XLH.

Souhrnně, léčení pacientů s XLH je komplikované. I přestože výsledky současné konvenční léčby nejsou optimální, podávání fosfátů a aktivního vitaminu D zlepšuje křivici, růst a osteomalacii. Konvenční léčba však vyžaduje přísné vyvažování přínosů medikace se složitým monitorováním potenciálních rizik léčby. Je zřejmé potřeba účinnější a vhodnější léčby. V březnu 2018 Evropská agentura pro léčivé přípravky schválila registraci léku burosumab pro léčbu XLH s rentgenologicky dokumentovaným kostním postižením u dětí starších 1 rok a u adolescentů v období růstu. Burosumab je

monoklonální protilátka IgG1, která váže nadbytek fibroblastového růstového faktoru 23 (FGF 23) a tím normalizuje hladiny fosforu, zlepšuje mineralizaci kostí, zlepšuje křivici u dětí a pomáhá léčit zlomeniny u dospělých.

X-vázaná hypofosfatemie je nejběžnější formou vrozené křivice. Ke klinickým projevům v dětském věku patří křivice, deformity dolních končetin, disproporčně malá postava a špatná mineralizace zubů. Vzhledem ke vzácnosti onemocnění, může být diagnóza stanovená opožděně, což nepříznivě ovlivní stav pacienta. Současná léčba

zahrnuje podávání aktivního vitaminu D a několika denních dávek fosfátů. Nově zaváděný lék, monoklonální protilátka burosumab funguje se zaměřením na kořeny onemocnění – zvýšené hodnoty FGF 23. V multidisciplinární péči o dětské pacienty s XHL je důležitá úzká spolupráce odborného lékaře s obvodním pediatrem, dětským ortopedem, stomatologem, rentgenologem, fyzioterapeutem.

*MUDr. Jiří Štarha, Ph.D.
Pediatrická klinika FN Brno*

SBORNÍK KAZUISTIK PACIENTŮ S X-VÁZANOU HYPOFOSFATEMICKOU KŘIVICÍ

Zpracovala a vydala společnost SOLEN, s. r. o., IČ: 25553933

Adresa redakce: SOLEN, s. r. o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc

Redakční úprava: Mgr. Eva Kultánová, kultanova@solen.cz

Grafické zpracování a sazba: Kristýna Javůrková, javurkova@solen.cz

Obchodní oddělení: Ing. Martina Osecká, osecka@solen.cz

Vydavatel nenese odpovědnost za údaje a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů.

Reprodukce obsahu je povolena jen s přímým souhlasem redakce.

Foto na titulní straně: Kyowa Kirin Pharma, s. r. o.

ISBN 978-80-7471-322-4

Distribuce: Solen, s. r. o., 2020

Počet stran: 32

Vychází jako supplementum C časopisu Pediatrie pro praxi

Pediatr. praxi 2020; (Supl C)



SOLEEN
MEDICAL EDUCATION

Hypofosfatemická křivice vázaná na X-chromozom

Příběh Tomáše

MUDr. Petra Čamborová, Ph.D.

Dětské oddělení, Krajská nemocnice Tomáše Bati Zlín, a.s.

Kazuistické sdělení popisuje případ chlapce, u kterého byla diagnostikována hypofosfatemická křivice vázaná na X-chromozom s charakteristickým klinickým obrazem.

Klíčová slova: rachitida/křivice, hypofosfatemie, XLH (X-linked hypophosphatemia), dědičnost, *PHEX*, FGF23.

X-linked hypophosphatemic rickets. The Tomas' story

The case report describes the case of a boy who was diagnosed with hypophosphatemic vitamin D resistant X-linked rickets with characteristic clinical features.

Key words: rachitis, X-linked hypophosphatemia, heredity, *PHEX*, FGF23.

Úvod

Normální růst kostí a jejich mineralizace může být v dětském věku narušen a vést ke vzniku rachitidy (křivice), stavu spojeného s poruchou metabolismu vápníku, fosforu nebo vitamínu D. Křivice se dělí podle příčiny a dominantní metabolické poruchy na vrozené a získané, na hypokalcemické, hypofosfatemické či závislé na vitamínu D. Vrozené rachitidy tvoří samostatnou skupinu genetických poruch, ale mohou provázet i 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 (XLH), 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 (2, 3). Za poruchu při hypofosfatemické rachitidě je odpovědná mutace v *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 a zubů, ale ne v ledvinách. Dysfunkce proteinu *PHEX* způsobená mutací vede neznámým mechanismem ke zvýšené tvorbě fibroblastového růstového faktoru 23 (FGF 23) produkovaného osteocyty (4). 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). FGF23 je tedy mediátorem ovlivňujícím sodíko/fosfátový kontrast v tubulech ledvin a způsobuje inhibici zpětné reabsorpce fosfátů a tím jejich zvýšenou ztrátu močí. Výsledky experimentů na zvířecích modelech poukazují i na možnost, že většina poruch mineralizace by mohla být způsobená jiným mechanismem než FGF23 mediovanou ztrátou fosfátů (7).

Klinický obraz vzácného onemocnění X-vázané hypofosfatemie je variabilní a může vést k pozdnímu rozpoznání diagnózy. Nejčastěji se onemocnění manifestuje v prvních dvou letech života. Sice hypofosfatemie je 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 celkový nízký vzrůst. Většina dětí má typické rachitické změny na RTG dolních končetin v oblasti kolen, částečně i v oblasti růstových plotének, co může působit bolesti. Postižení axiálního skeletu není tak výrazné. Většinou je zachována kostní denzita páteře na normální úrovni. Růst neléčených dětí je disproporcionální, 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 disproporcionality postavy (8). U dospělých pacientů mohou být kalcifikace šlach a ligament spolu s tvorbou osteofytů příčinou bolestí a potíží s mobilitou (9). K dalším fenotypovým charakteristikám patří deformity lebky ve smyslu dolichocefalie, kraniosynostóza či Chiariho malformace. Porucha zubního dentinu s poruchou mineralizace zubů

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Petra Čamborová, Ph.D., Petra.Camborova@bnzlin.cz

Krajská nemocnice T. Bati, a. s., Havlíčkovo nábřeží 600, 762 75 Zlín

Cit. zkr: *Pediatr. praxi* 2020; (Suppl C): 7–10

Článek přijat redakcí: 16. 8. 2020

Článek přijat k publikaci: 7. 9. 2020

jsou predispozicí k tvorbě spontánních abscesů a vedou k předčasné ztrátě trvalé dentice (10). Ve spojitosti s hypofosfatemickou křivicí se popisuje i senzorická ztráta sluchu, její prevalence ale není známa. V laboratorním obraze dominuje hypofosfatemie s hyperfosfaturií. Plazmatická 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 stoupá sérová hladina PTH. V důsledku léčby fosfátovými roztoky a vitamínem D jako konvenční terapií dochází k rozvoji nefrokalcinózy a zhoršení renálních funkcí (11).

Kazuistika

Popisujeme případ 5letého chlapce, u kterého byla cesta k diagnóze X-vázané hypofosfatemie spojená s náhodou.

Chlapec se narodil nepřibuzným rodičům z I. fyziologické gravidity, v 39. gtt. spontánně, záhlavím s porodní hmotností 2750 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 opožděn, v 5 letech slovní zásoba činí pouze několik slov. Dochází k propadu růstové křivky o -2,5 SD, neprospívá i váhově (v pěti letech 96 cm/13 kg). Od druhého roku 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 při normálním vývoji chrupu.

Při přijetí na naše pracoviště, je vyšetřujícím lékařem podezřelý svým vzrůstem a nápadnou varozitou dolních končetin. Aktuálně 5letý chlapec s výškou 96 cm (< 3. percentil) a hmotností 13 kg (hmotnostně-výškový poměr na 50. percentilu). Při fyzikálním vyšetření je naznačena dolichocefalie, těžká varozita bérků bez omezení hybnosti v kyčelních i kolenních kloubech (Obrázek 1). Ve vstupní laboratoři je normální krevní obraz, nízká sérová hladina fosforu (0,94 mmol/l, N 1,1–1,9 mmol/l), při normokalcemii (celkový Ca 2,25 mmol/l, N 2,2–2,7 mmol/l, ionizovaný Ca 1,1 mmol/l), normální hladině iPTH (5 pmol/l, N 1,6–6 pmol/l) a hraniční hladině vitamínu D (25-OH vit. D 40 nmol/l, N 75–200 nmol/l). Alkalická fosfatáza je normální (5,15 μ kat/l, N < 6,2 μ kat/l) při normálních hodnotách jaterních enzymů (ALT 0,65 μ kat/l, AST 0,35 μ kat/l). V moči byl zjištěn zvýšený odpad vápníku a fosforu (U-Ca 1,6 mmol/l, U-P 141 mmol/l), při normální hladině kreatininu (37 μ mol/l, N 31–65 μ mol/l).

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 (Obrázek 2). Dalším rentgenologickým nálezem je opoždění kostního věku o 2 roky oproti kalendářnímu (Obrázek 3). Bylo provedeno i denzitometrické vyšetření pomocí DXA, které i po korekci k výšce a věku vykazuje normální kostní denzitu. U mladšího bratra jsou výsledky vyšetření i klinický obraz podobné.

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) (Obrázek 4).

Vzhledem k tomuto familiárnímu výskytu suspektní křivice, klinickému obrazu a laboratorním výsledkům je velmi pravděpodobná diagnóza X-vázané hypofosfatemické vitamin D rezistentní rachitidy. Doplňujeme genetické vyšetření, které probíhá řadu měsíců. Analýzou přímého sekvenování kódujících oblastí genu *PHEX* (phosphate-regulating endopeptidase on the X chromosome) nebyla nalezena žádná mutace, ani následným vyšetřením microarray nebyla prokázána mikrolece Xp11.23 zasahující gen *CLCN5*. *CLCN5* je gen kódující chloridový kanál, jehož mutací dochází ke ztrátám funkce chloridových kanálů v ledvinách, co může vést k proteinurii, hyperkalciurii či nefrokalcinóze. Tato mutace byla popsána u pacientů s Dentovou nemocí, Fanconioho syndromem a XLH (12). U jeho mladšího bratra tato mikrolece zasahující gen *CLCN5* prokázána byla. Vzhledem k tomu, že XLH nepatří mezi onemocnění s úplnou penetrací, její závažnost se liší i u členů jedné rodiny a korelace genotyp-fenotyp nemusí být příliš vyjádřena (13). V případech, že je v rodině mutace v genu *PHEX*, bývají alespoň částečně postiženy i ženy. V rodině našeho pacienta se postižení u žen nepodařilo prokázat. Další laboratorní parametr (FGF23), který podporuje diagnózu pacienta, byl vyšetřen až ve věku 11 let na oddělení klinické biochemie IKEM-u. Hodnoty FGF23 byly u našeho pacienta významně zvýšené, 183,5 ng/l (referenční rozmezí 23–95 ng/l) (odběr proveden

Obr. 1. Naš pacient (vpravo) ve věku 5 let spolu s mladším bratrem (2 roky)



v době, kdy pacient pro non-compliance již několik měsíců neužíval konvenční léčbu fosfátovými roztoky).

Léčit jsme pacienta začali konvenčně již v roce 2012 v době, kdy byla vysoká klinická a laboratorní suspekce na diagnózu X-vázané hypofosfatemie. Chlapce jsme začali léčit perorálním fosfátovým roztokem (Joulie's oral solution magistraliter, obsah fosforu 44,9 mg/ml) dávkami nejdříve 3 × 5 ml s postupným navýšením na 5 × 5 ml. Postupně s věkem jsou dávky navyšovány až na 5 × 10 ml v kombinaci s kalcitriolem 0,25 µg/den. Vzhledem k diskomfortu při léčbě fosfátovými roztoky je compliance pacienta a rodiny neuspokojivá. Pacient užívá konvenční léčbu (fosfáty a kalcitriol) po dobu 7 let. Nedochází k úpravě klinických, laboratorních ani RTG nálezů a dochází k rozvoji nežádoucích účinků léčby, tj. nefrokalcinózy a hyperparathyreóze. Proto ve věku 12 let podáváme žádost o úhradu nové biologické léčby burosumabem, rekombinantní lidskou monoklonální protilátkou (IgG1), která se váže na růstový faktor fibroblastů 23 (FGF23) a inhibuje jeho aktivitu. Inhibicí FGF23 burosumab zvyšuje tubulární reabsorpci fosfátů v ledvinách a zvyšuje koncentraci 1,25-dihydroxy-vitaminu D v séru.

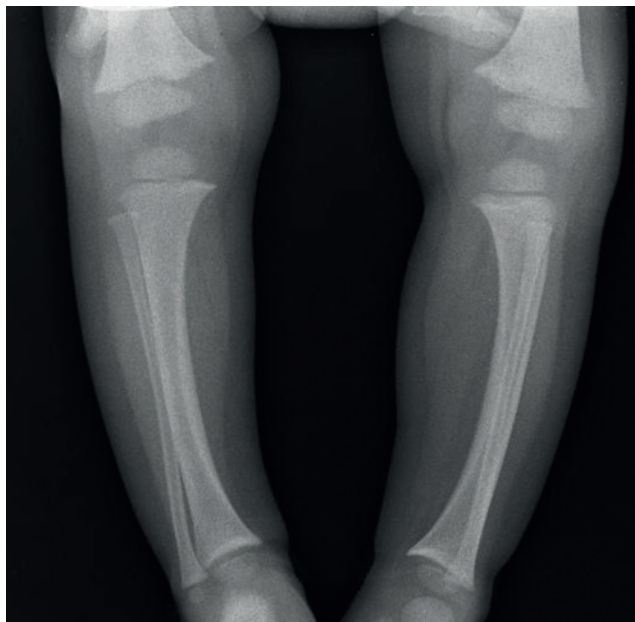
Diskuze

Podstatou hypofosfatemické křivice vázané na X chromozom (XLH) je zvýšená hladina fibroblastového růstového faktoru 23 (FGF23). Ta vede ke zvýšenému vylučování fosfátů do moči a snížené tvorbě 1,25-dihydroxyvitaminu D (1,25(OH)2D), což následně vede k hypofosfatemii. Hypofosfatemie má za následek poruchu mineralizace kostí, u dětí vzniká rachitida (křivice) nebo osteomalacie. Rachitida i osteomalacie vedou k poruše růstu a ke zhoršení hybnosti postiženého jedince. U XLH dochází k abnormalitám v mineralizaci a osifikaci v důsledku nízkých hladin sérového fosforu. Fyziologická hladina fosforu v séru je esenciální pro apoptózu terminálních chondrocytů v hypertrofické zóně růstové chrupavky. Snížená hladina fosfátů tudíž vede k opoždění apoptózy chondrocytů a tím k opožděné osifikaci v oblasti růstových chrupavek a vede k poruše růstu a deformitám skeletu.

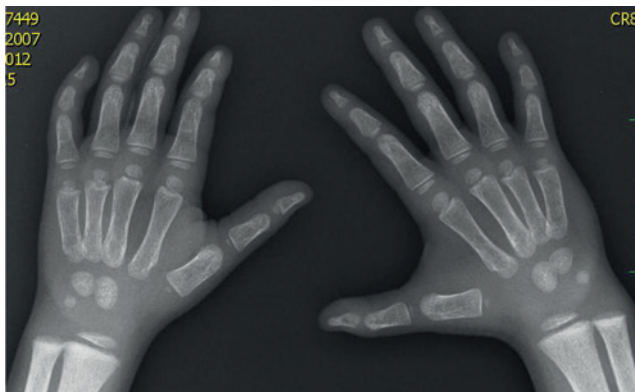
Diagnóza XLH je ve většině případů založena na klinickém nálezů, RTG změnách charakteristických pro rachitidu, biochemických parametrech a rodinné anamnéze, i když fenotypové projevy onemocnění se mohou lišit u jednotlivých členů rodiny se stejnou mutací. Většina pacientů je diagnostikována až po prvním roce věku nebo v době samostatné chůze, kdy tíha těla při vertikalizaci napomáhá zakřivení nedostatečně osifikovaných kostí dolních končetin.

Náš pacient unikál pozornosti lékařů až do věku 5 let. V tu dobu měl již chlapec výrazné šavlovité zakřivení dolních končetin, pohárkovité rozšíření distální metafýzy radia na RTG, což vedlo k diagnóze rachitidy. Další diagnostika byla podpořena biochemickým nálezem snížené hladiny fosforu v séru se zvýšenou hladinou alkalické fosfatázy. Genealogický rozbor rodinných příslušníků doplnil mozaiku kritérií pro stanovení diagnózy hypofosfatemické křivice vázané na X chromozom. I když genetické vyšetření neprokázalo u našeho pacienta mutaci ve *PHEX* genu, je možné na základě splnění ostatních kritérií tuto diagnózu potvrdit. Celoexonové sekvenování nové

Obr. 2. Šavlovité zakřivení tibí ve věku 5 let



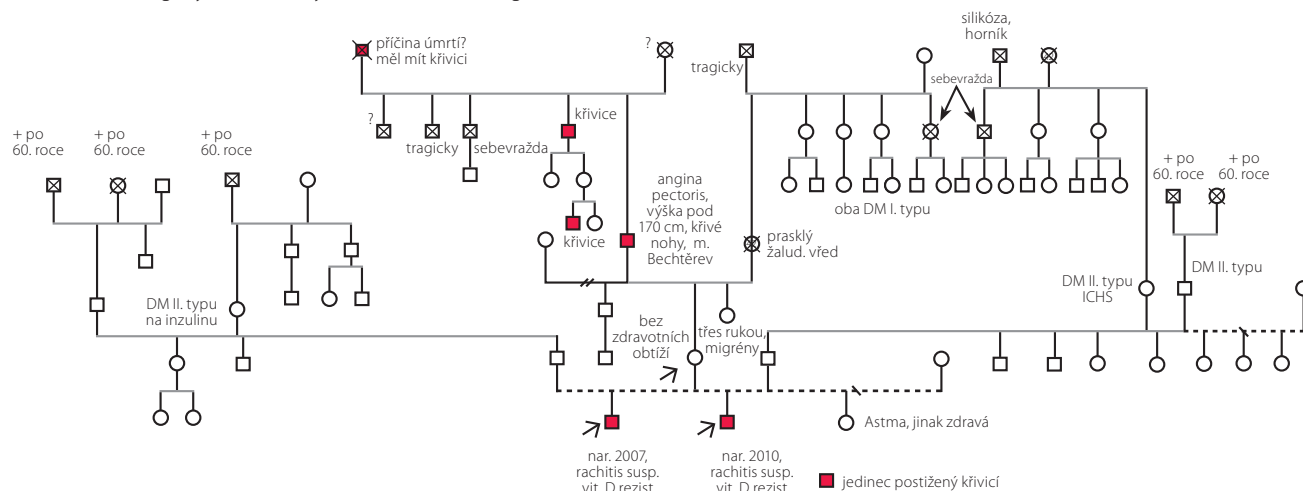
Obr. 3. Kostní věk a rachitické změny ve věku 5 let



generace by v tu chvíli nevedlo k zásadnímu prospěchu pro pacienta, neexistovala možnost kauzální léčby.

Léčba pacientů s touto diagnózou je dlouhodobá a vyžaduje perorální suplementaci chybějících fosfátů a aktivního metabolitu vitaminu D kalcitriolu s monitorací laboratorní odpovědi. Vzhledem k nízké biologické dostupnosti perorálních fosfátů je nezbytné jejich podávání v několika denních dávkách (až 5× denně), co zvyšuje gastrointestinální diskomfort a často vede k non-compliance pacienta. Suplementace by měla probíhat minimálně do ukončení růstu jedince, do uzavření růstových štěrbin. Perorální dávky fosfátů zvyšují nárazově jejich plazmatickou koncentraci, co vede k poklesu plazmatické koncentrace ionizovaného vápníku a dalšímu poklesu kalcitriolu. Nízká koncentrace sérového vápníku a kalcitriolu může být příčinou sekundární hyperparatyreózy, která může dále zhoršovat kostní postižení. Suplementace kalcitriolu je tedy nezbytná pro zvýšení intestinální absorpce vápníku ve snaze zabránit sekundární hyperparatyreóze (14). Dalšími komplikacemi léčby je hyperkalcémie a nefrokalcinóza. Většinou vznikají jako následek příliš vysokých dávek kalcitriolu. Nutná je pravidelná monitorace laboratorních ukazatelů a sonografie ledvin (15).

Konvenční léčba u našeho pacienta byla provázena gastrointestinálním diskomfortem, co vedlo k non-compliance k léčbě, která má navíc

Obr. 4. Genealogický rozbor rodiny (v rodině není konsanguinita)


nedostatečnou účinnost a také významná rizika jako je nefrokalcinóza a hyperparathyreoidismus. Nefrokalcinóza se rozvine až u 80 % pacientů s XLH, kteří jsou léčeni konvenční terapií. U našeho pacienta 7letá konvenční terapie rovněž vedla k nefrokalcinóze se zatím stabilizovanými renálními funkcemi. Tato léčba sice zmírňuje vývoj křivice, ale její účinnost je nedostatečná, protože neodstraňuje její hlavní příčinu. Podávání fosfátů vede vždy jen ke krátkodobému zvýšení hladiny fosforu v krvi (v řádu několika málo hodin), nedochází k normalizaci hladiny fosforu a proto nemůže být onemocnění nikdy zcela kontrolováno.

V roce 2018, když bylo chlapci 12 let, se rozšířily vyšetřovací možnosti o vyšetření hladiny FGF23, což přispělo k potvrzení XLH. Navíc se objevila možnost využití nové léčby pacientů nedostatečně kontrolovaných konvenční léčbou plně humánní monoklonální protilátkou burosumabem (SPC Crysvisa), která tím, že se váže na FGF23, blokuje jeho zvýšenou biologickou aktivitu, což je vyvolávající faktor vzniku X-vázané rachitidy (XLH). Bylo prokázáno, že u dětí s XLH burosumab významně zlepšuje stav rachitidy, zlepšuje hybnost pacienta a jeho fyzickou zdatnost (16). Tato léčba by na

rozdíl od konvenční terapie měla zlepšit tělesný růst dětských pacientů, zamezit rozvoji kostních deformit, tělesných omezení, výskytu zlomenin a bolestivých projevů. Zásadně by se tak měla zlepšit celková prognóza a kvalita života pacientů, včetně jejich společenského uplatnění. U našeho pacienta zatím probíhá nová léčba 8 měsíců, za tuto dobu pacient vyrostl o 6 cm a laboratorní hladiny fosfatemie se daří držet ve fyziologickém rozmezí. Na přesnější zhodnocení efektu léčby je však ještě brzy.

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

- Alizadeh Naderi AS, Reilly RF. Hereditary disorders of renal phosphate wasting. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 657.
- Shiavi SC, Kumar R. The phosphatonin pathway : New insights in phosphate homeostasis. *Kidney Int* 2004; 65: 1–11.
- 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.
- Liu S, et al. Pathogenic role of FGF 23 in Hyp mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 291: E38–49.
- Jan de Beur SM, Levine MA. Molecular pathogenesis of hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2467–2473.
- 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.
- Feng JQ, Clindenbeard EL, Yuan B, et al. Osteocyte regulation of phosphate homeostasis and bone mineralization underlies the pathophysiology of the heritable disorders of rickets and osteomalacia. *Bone* 2013; 54: 213.
- Zivcink M, Schnabel D, Billing H, et al. Hypophosphatemic Rickets Study Group of Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Endokrinologie und Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie; Age-related stature and linear body segments in children with X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 223–231.
- 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.
- Baroncelli GI, Angiolini M, Ninni E, Galli V, Saggese R, Giuca MR. Prevalence and pathogenesis of dental an periodontal lesions in children with X-linked hypophosphatemic rickets. *Eur J Paediatr Dent* 2006; 7: 61–66.
- Linglart A, et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocr Connect* 2014; 3: R13–R30.
- Thakker VR. Pathogenesis of Dent's disease and related syndromes of X-linked nephrolithiasis. *Kidney International* 2000; 57: 787–793.
- Gaucher C, Walrant-Debray O, Nguyen TM, Esterle L, Garabédian M, Jehan F. PHEX analysis in 118 pedigrees reveals new genetic clues in hypophosphatemic rickets. *Hum Genet*. 2009; 125(4): 401.
- Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KL. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 1381–1388.
- Auricchio A, Sabbatini 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.
- Carpenter TO, et al. Burosumab Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia. *N Engl J Med* 2018; 378: 1987–1998.

X-vázaná hypofosfatemická křivice – různé projevy v jedné rodině

MUDr. Hana Flögelová, Ph.D.¹, MUDr. Marek Godava, Ph.D.², MUDr. Kamila Michálková³,
doc. MUDr. Jiřina Zapletalová, Ph.D.¹, MUDr. Karel Ročák, Ph.D.⁴, MUDr. Martin Žurek, Ph.D.⁵

¹Dětská klinika, FN Olomouc

²FETMED, s. r. o. – centrum fetální medicíny a genetiky Olomouc

³Radiologická klinika, FN Olomouc

⁴Ortopedická klinika, FN Olomouc

⁵III. Interní klinika, FN Olomouc

X-vázaná hypofosfatemie, patřící mezi křivice rezistentní na vitamin D, je onemocnění, které může vést ke kostním deformitám, zhoršení růstu a zhoršení kvality života. Diagnostika je klinická, laboratorní, radiologická a genetická. Na kazuistikách tří členů jedné rodiny je ukázáno, že i při stejné mutaci *PHEX* může být výrazně variabilní expresivita onemocnění.

Klíčová slova: X-vázaná hypofosfatemická křivice, mutace *PHEX*, FGF 23, burosumab.

X-linked hypophosphatemic rickets – different manifestations in one family

X-linked hypophosphataemia, a vitamin D-resistant rickets, is a disease that can lead to bone deformities, impaired growth, and poor quality of life. The diagnosis is based on clinical, laboratory, radiological and genetic findings. The case reports of three members of one family show that even with the same *PHEX* mutation, the expressiveness of the disease can be significantly variable.

Key words: X-linked hypophosphatemic rickets, *PHEX* mutation, FGF 23, burosumab.

Úvod

Familiární hypofosfatemická křivice je geneticky podmíněná. Mutace ve dvou různých genech mají podobné laboratorní a klinické příznaky. Je to autozomálně dominantní hypofosfatemická rachitida, jejíž příčinou je aktivací mutace v genu pro FGF23 (fibroblast growth factor, FGF23) anebo X-vázaná hypofosfatemická rachitida (X-linked hypophosphatemia, XLH), která je častější, incidence je 3,9 na 100 000 živě narozených (1, 2). XLH je způsobená mutací genu *PHEX* (phosphate-regulative endopeptidase X-linked). Deficit této endopeptidázy vede ke sníženému odbourávání FGF23. Mutaci v genu *PHEX* měli prokázáni naši tři pacienti, jejichž kazuistiky jsou níže popsány.

Zvýšená hladina FGF23 má silné fosfaturické účinky, což má za následek sníženou hladinu fosforu v krvi. Vápník v séru bývá většinou v normě, alkalická fosfatáza (ALP) je zvýšená. Při snaze organismu normalizovat fosfatemii je odčerpáván fosfor z kostí s následkem poruchy mineralizace kostí – rachitidy nebo osteomalacie. U dětí vznikají deformity dolních končetin typu varus nebo valgus často kombinované vtáčením nebo vytáčením končetin (2). Častá je porucha růstu, občas se vyskytují zubní abscesy (3). U dospělých se mohou objevit stresové zlomeniny, bolesti svalů a kloubů, případně zhoršená hybnost.

Časné poznání hypofosfatemické rachitidy je zásadní pro správnou léčbu. Klasická léčba spočívá v každodenním perorálním podávání fosfátů minimálně 3x denně (substituční léčba) a kalcitriolu nebo alfacalcidolu (zvýší vstřebávání fosfátů ze střeva). Od roku 2019 je v ČR možná léčba protilátkou proti FGF23, burosumabem.

Burosumab je rekombinantní lidská monoklonální protilátka (IgG1), která se váže na FGF23 a tlumí jeho aktivitu. Dochází tak ke zvýšení tubulární reabsorpce fosfátů v ledvinách, normalizaci fosfatemie a následnému zhojení rachitidy (4). Léčba burosumabem, který se podává subkutánně každých 14 dní, je pro pacienty logicky výhodnější. Je však finančně náročná a o její úhradu je třeba žádat jako o mimořádnou úhradu léčby dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění.

Na kazuistikách tří členů jedné rodiny budou ukázány různé projevy XLH. Klíčovým byl pacient z kazuistiky číslo 1, u nějž byly klinické projevy křivice již v nižším dětském věku výrazně vyjádřeny a až na základě jeho vyšetřování byli odhaleni další dva rodinní příslušníci se stejnou nemocí.

Kazuistika 1 – pacient

Chlapec z nekomplikované gravidity se narodil záhlavím ve 40. týdnu gestace. Porodní hmotnost byla 3700 g, porodní délka 52 cm. Hoch měl

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Hana Flögelová, Ph.D., hana.flogelova@fnol.cz

Dětská klinika, FN Olomouc, I. P. Pavlova 185/6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Pediatr. praxi 2020; (Suppl C): 11–15

Článek přijat redakcí: 7. 9. 2020

Článek přijat k publikaci: 14. 9. 2020

fyziologickou perinatální anamnézu. Jeho psychomotorický vývoj byl v širší normě, v prvních měsících rehabilitoval Vojtovou metodou pro predilekční držení hlavy. Nástup samostatné chůze byl lehce opožděn, začal chodit v 18 měsících věku.

Ve 3 letech a 2 měsících byl vyšetřen pro menší vzrůst (výška 91,5 cm = 3. percentil/-1,96 SDS; hmotnost 12,9 kg). Měl kratší dolní segment – šavlovitý tvar tibií. Pro suspektní rachitidu bylo provedeno vyšetření kalciumfosfátového metabolismu. Byla lehce nižší hladina sérového fosforu 0,96 mmol/l (1,0–1,95), vyšší ALP 8,6 μ kat/l (1,12–7,5), vápník byl v normě 2,3 mmol/l (2,1–2,55). Kostní věk byl 2 roky 8 měsíců. Na zápěstích nebyly známky rachitidy ani jiné kostní odchylky. Chlapec byl dále sledován endokrinologem a ortopedem, rentgenový nález na dolních končetinách ve věku 3,5 roku je ukázán na obrázku 1. Tvar hlavy byl dolichocefalický, vývoj mléčné dentice probíhal normálně.

Diagnóza hypofosfatemické křivice byla upřesněna ve 4 letech 6 měsících, kdy výška pacienta byla trvale mezi 3. a 10. percentilem (100 cm). Kostní věk byl 4 roky, pro varózní postavení tibií zůstával ve sledování ortopeda. Diagnóza XLH byla jednoznačně stanovena podle těchto ukazatelů: opakovaně hypofosfatemie 0,8 mmol/l (1,45–1,78), hyperfosfaturie (TmP/GFR bylo 0,672; norma 1,15–2,44 pro věk 2–15 let), nízká postava, habitus s delším hrudníkem, dolní končetiny kratší, výrazná varozita distálních částí bérků. Následně byl hoch předán ke sledování a léčbě dětskému nefrologovi, bylo zahájeno podávání fosfátů 2x 1 kapsle (612 mg elementárního fosforu/1 cpsl) a analogu vitamínu D3 (alfakalcidol) 1x 0,25 μ g.

Ve věku 6 let byla provedena DNA analýza, která odhalila pravděpodobně patogenní mutaci v genu *PHEX* a to substituci c.1657G>A / p. Gly553Arg. Nositelé této mutace jsou také matka pacienta a starší bratr pacienta, u kterých až do doby zjištění mutace nebylo podezření na XLH. Dnes jsou oba pro XLH léčeni – viz kazuistika 2 a kazuistika 3.

V dalších letech byl hoch sledován dětským nefrologem, pokračovalo se v podávání fosfátů a alfa-kalcidolu, postupně byly zvyšovány dávky dle výsledků laboratoře a hmotnosti pacienta.

Magistraliter připravované fosfátové kapsle byly podávány 3x denně, dávka elementárního fosforu se pohybovala mezi 61 až 78 mg/kg/den. Alfa-kalcidol v kapslích byl podáván 2x denně v množství 20–31 μ g/kg/den. Hladina fosforu v séru byla stále pod dolní hranicí normy 0,86 mmol/l (0,95–1,75), ale normalizovala se ALP 7,4 μ kat/l (1,12–7,5).

Pravidelně byl také kontrolován ortopedem, od věku 12 let 9 měsíců má na noc ortézy. V současnosti je uvažováno o korekční operaci v oblasti kolenních kloubů.

Chlapec hraje fotbal a neudával nikdy výrazné klinické potíže ve smyslu bolestí pohybového aparátu. V 7 letech se však u něj objevily 2 zubní abscesy, pro které musely být odstraněny 2 dočasné zuby. Jiné změny na dentici dokumentovány nebyly.

Přes konvenční léčbu trvalo patologické postavení dolních končetin – genua valga. Hlavní problém pacienta, který byl důvodem pro změnu konvenční léčby XLH na burosumab, je malý vzrůst. Tělesná výška se pohybuje kolem 9. percentilu. Dvakrát bylo provedeno kom-

Obr. 1. RTG snímek dolních končetin pacienta z kazuistiky 1 ve věku 3,5 let. Varózní postavení tibií oboustranně. Tibie jsou v distální třetině prohnuté mediálně, jejich struktura je hrubší, na vnitřní straně angulace tibií je kortikalis rozšířená a sytější. Mírně sytější je struktura kostí v oblasti metafýz



pletní endokrinologické vyšetření za účelem zjištění jiné příčiny malého vzrůstu než XLH, ale jiná příčina prokázána nebyla. Oba rodiče mají výšku nad průměrem výšky pro své pohlaví. U chlapce byla mimo jiné dvakrát zjišťována hladina růstového hormonu a byla vždy v normě. Hoch má normální hodnoty krevního tlaku. Pravidelně jednou ročně je u něj vyšetřován ultrazvuk ledvin, který je normální, bez nefrokalcinózy.

V 11,5 letech věku byla zdravotní pojišťovna požádána o úhradu léčby burosumabem. Podstatným krokem před touto léčbou bylo vyšetření hladiny FGF23 v séru (Praha-IKEM), hodnota byla zvýšená 126,8 ng/l (23,2–95,4). Léčba burosumabem byla po opakovaných žádostech v 12,5 letech věku schválena. Od 12 let 9 měsíců věku je hoch léčen subkutánním podáváním burosumabu v 2týdenních intervalech. Podávání burosumabu je plánováno po dobu tělesného růstu pacienta. Před zahájením léčby burosumabem byly vysazeny fosfáty i alfa-kalcidol. Již po první dávce burosumabu se normalizovala hladina fosforu v séru (1,25 mmol/l, norma: 0,95–1,65 mmol/l), což se při dřívější konvenční léčbě nikdy nepodařilo. Fosfaturie je posuzována jako TmP/GFR (maximální zpětná resorpce fosfátů v ledvinách/glomerulární filtrace). TmP/GFR chlapce se pohybuje od 0,85 do 1,037 (norma pro věk 2–15 let: 1,15–2,44). Před léčbou burosumabem byly hodnoty TmP/GFR nižší, od 0,74 do 0,87. V současné době je pacient léčen šest měsíců, je tedy ještě brzo hodnotit, zda došlo ke zlepšení patologického postavení dolních končetin (vlivem ortézu nebo burosumabu) a zlepšení růstu.

Kazuistika 2 – bratr pacienta

Je starším sourozencem pacienta z kazuistiky 1. Narodil se ve 41. týdnu, záhlavím, s porodní hmotností 3440 g/délkou 50 cm, nebyl kříšený, poporodní období bylo bez problémů. Rehabilitoval Vojtovou metodou

pro mírně opožděný psychomotorický vývoj, byla opožděná vertikalizace. Vážněji nestonal.

Od půl roku věku byl vyšetřován pro neprospívání. V 6 měsících věku měl hmotnost 6090 g, délku 64 cm (-1,57 SDS, 6. percentil), v roce věku byla hmotnost 7830 g, délka 70 cm (-2 SDS, 2. percentil). Byl dispenzarizován v gastroenterologické ambulanci a v alergologické ambulanci pro alergii na bílkovinu kravského mléka a v endokrinologické ambulanci pro malý vzrůst.

Ve věku 16 měsíců bylo pro neprospívání provedeno komplexní vyšetření za hospitalizace. Hmotnost chlapce byla 8200 g, výška 73,2 cm (-2,3 SDS, 1. percentil), postava proporcionální, klenutější čelo, klenutý hrudník. Dentice ještě nebyla kompletní. Měl atopický ekzém. Kromě intolerance kravského mléka (pozitivní kasein, alfa-laktalbumin a vysoce pozitivní betalaktalbumin) byla ostatní laboratorní vyšetření bez patologie. Potní test byl negativní. Funkce štítné žlázy byla v normě, vyšetření na celiakii (EMA, tTGA) bylo negativní. Ionty i minerály v séru byly v normě včetně fosforu a kalcia, ALP byla lehce zvýšená 9,53 μ kat/l. Byla zjištěna opožděná osifikace zápěstí, kostní věk byl 6 měsíců. Předpokládali jsme, že opožděná osifikace souvisí s neprospíváním. Bylo doporučeno vyřadit ze stravy bílkovinu kravského mléka a ordinován hydrolyzát.

Vzhledem k nízkému IGF-1, nízké výšce, ve 2 letech měl 77 cm (-3 SDS) a skutečnosti, že oba rodiče jsou vysocí, bylo podezření na deficit somatotropního hormonu. Otec měří 189 cm, matka 175 cm. Hoch by dle genetické predispozice měl mít svou výšku na 90. percentilu. Stimulační testy deficit somatotropního hormonu potvrdily. Na MR mozku byla popsána drobná hypofýza, bez patologických ložiskových změn. Od 2 let 3 měsíců byl hoch léčen růstovým hormonem. Tato terapie byla úspěšná, normalizoval se růst, který se postupně dostal do pásma dle genetické predispozice.

Rovněž hmotnostní prospívání se postupně upravilo. Ve 3 letech měl hmotnost 12 kg, výšku 89 cm (-2,2 SDS, 1. percentil). BMI bylo 15,1 kg/m² = 31. percentil, -0,54 SDS. Postupně zařadili do stravy mléčné produkty, které toleroval. Ve 4 letech byla hmotnost 14,5 kg, výška 99 cm (7. percentil, vyrostl 10 cm/rok), BMI 14,8 kg/m² = 28. percentil. Gastroenterologické sledování mohlo být ukončeno. Pokračovala léčba růstovým hormonem a sledování endokrinologem.

Vzhledem k hypofosfatemické křivici u bratra byla celá rodina vyšetřována geneticky a ve věku 9 let byla u chlapce zjištěna familiární mutace v genu *PHEX* (stejná jako u bratra a u matky). Hladinu fosforu v séru měl tehdy v normě 0,96 mmol/l (0,95–1,75 mmol/l) a neměl klinické potíže ve smyslu rachitidy.

Ve 14 letech byl vzhledem k onemocnění bratra vyšetřen v nefrologické ambulanci. Pokračoval v léčbě růstovým hormonem, tělesná výška byla 177,5 cm = 89. percentil, hmotnost 69,1 kg. Věnoval se závodně kanoistice. Rehabilitoval pro skoliózu bederní páteře, nosil vložky pro ploché nohy. Měl normální funkci ledvin – glomerulární filtraci 95 ml/min/1,73 m², ionty a minerály v séru v normě včetně fosforu 0,98 mmol/l (0,95–1,65). Byla lehce vyšší ALP 8,38 μ kat/l (1,12–7,5) a vyšší parathormon (PTH) 9,9 pmol/l (1,6–6). Frakční exkrece fosfátů byla lehce zvýšená 17 % (norma do 13 %).

Vzhledem k onemocnění bratra X-vázanou křivici a vzhledem k faktu, že oba mají mutaci v *PHEX*, bylo u hochy ve 14 letech 10 měsíců věku provedeno vyšetření FGF23 v séru (Praha-IKEM), hodnota byla lehce zvýšená 107,5 ng/l (norma 23,2–95,4). Trvala normální funkce ledvin – glomerulární filtrace 102 ml/min/1,73 m², byla normální hodnota kalcia v séru 2,38 mmol/l (2,1–2,55), fosfor v séru lehce snížený 0,85 mmol/l (0,95–1,65), bylo zvýšené ALP 8,1 μ kat/l (1,12–7,5) a zvýšený PTH 8 pmol/l (1,6–6 pmol/l). Byla prokázána nízká hladina 25-hydroxyvitaminu D 41 nmol/l (norma 75–250 nmol/l), proto bylo zahájeno podávání malé dávky Vigantolu 4 kapky denně. Hladina 1,25-dihydroxyvitaminu D byla 121 pmol/l (36,5–216).

V 15 letech věku bylo endokrinologem ukončeno podávání růstového hormonu (při uzavření růstových štěrbin a tělesné výšce 182 cm = 85. percentil, hmotnost 73,3 kg). V tomto věku byla u chlapce provedena ortopedická operace pro valgozitu kolene pravé dolní končetiny. Pro zástavu růstu kloubu byl aplikován štěp na mediální straně kolenního kloubu, aby více rostla laterální část.

V 15 letech 5 měsíců při kontrolním nefrologickém vyšetření měl hoch zjištěnu výrazně nízkou hladinu fosforu v séru 0,67 mmol/l (0,95–1,65). Tehdy poprvé byl vyšetřován fosfor nalačno. Kalcium v séru bylo v normě. Poprvé bylo také zjištěno lehké snížení funkce ledvin, glomerulární filtrace dle Schwartze byla 82 ml/min/1,73 m² (dolní hranice 90 ml/min/1,73 m²). Hladina 25-hydroxyvitaminu D byla při substituci v normě 97 nmol/l (75–250), proto snížen Vigantol na 2 kapky večer.

Při kontrolním nefrologickém vyšetření za 2 měsíce trvalo lehké snížení glomerulární filtrace, opakovaně byla potvrzena nízká hladina fosforu v séru nalačno 0,69 mmol/l (0,95–1,65). ALP i PTH byly stacionárně lehce zvýšeny, ALP bylo 4,47 μ kat/l (0,67–2,15 μ kat/l), PTH 9 pmol/l (1,6–6 pmol/l). Byla zvýšená frakční exkrece fosfátů (19 %) a snížená maximální tubulární reabsorbce fosfátů 0,50 mmol/l (norma 0,91–1,68). Po domluvě se specialistou na metabolická onemocnění kostí u dětí byla změněna terapie, vysazen Vigantol a zahájena konvenční léčba hypofosfatemické křivice. Pacient dostává fosfátové kapsle (612 mg elementárního fosforu v 1 kapsli) 3x 1 denně a al-fakalcidol (0,5 μ g/den).

Při této terapii zůstává glomerulární filtrace dle Schwartze lehce snížená, ale se zlepšením oproti předchozí hodnotě, 86 ml/min/1,73 m² (dolní hranice 90 ml/min/1,73 m²). Hladina fosforu v séru nalačno se lehce zvýšila na 0,77 mmol/l (0,85–1,55), ale stále je pod dolní hranicí normy. Trvá mírné zvýšení ALP i PTH, obojí lehce zlepšeno. ALP je 4,73 μ kat/l (0,67–2,15), PTH 8,2 pmol/l (1,6–6). Krevní tlak je v normě. Pravidelně je kontrolován UZ ledvin k vyloučení nefrokalcinózy, zatím byl vždy normální nález. Chlapec je bez klinických potíží, ale pro zvýšenou únavnost ukončil výkonnostní sport. Byl ošetřen zubařem pro akutní periodontitidu. V plánu je titrace dávky fosfátů a al-fakalcidolu se snahou normalizovat hladinu sérového fosforu, ALP a PTH.

V 16 letech, rok po vysazení růstového hormonu, byla endokrinologem provedena reevaluace sekrece růstového hormonu. Výsledky nepotvrdily závažný deficit, pro který by měl být léčen i v dospělosti.

Kazuistika 3 – matka pacienta

Matka chlapců z kazuistik 1 a 2 byla až do věku 40 let zdánlivě bez potíží, které by se daly pokládat za projevy hypofosfatemické křivice. Ve věku 38 let v rámci vyšetření mladšího syna byla u ní zjištěna mutace v genu *PHEX*. U matky se jedná o mutaci *de novo*. Její rodiče ani sourozenci nemají patologické změny skeletu, ona sama nemá dysproporcionalitu těla. Měla normální porodní hmotnost 3 950 g, délku 51 cm. Na základní škole byla malého vzrůstu, až na začátku střední školy vyrostla na výšku 175 cm. V dětském věku byla sledována pro předkus, v dospělosti měla léčenu cystu zubu, která vedla k odumření zubu.

Po zjištění mutace v genu *PHEX* byla z genetické indikace tehdy vyšetřena také laboratorně a byla zjištěna významná hypofosfatemie 0,48 mmol/l (0,81–1,45). Odpad fosforu do moči při této hladině byl 12 mmol/den (norma 13–42). Hladina sérového kalcia byla normální 2,43 mmol/l (2,15–2,55). Pro absenci klinických potíží neměla matka hypofosfatemii léčenu.

Po 40. roce věku se objevilo občasné pobolívání levé kyčle, které ustupovalo po rozcvičení. Neměla jiné kloubní ani kostní bolesti ani omezení hybnosti. Byla a je léčena L-thyroxinem pro cystickou strumu, má latentní tetanii. Pracuje jako administrativní pracovnice. Vzhledem k občasným bolestem kyčle, hypofosfatemii a onemocnění mladšího syna byla odeslána k vyšetření a sledování internistou specializujícím se na onemocnění skeletu. Výška matky byla 175 cm = 90. percentil, hmotnost 73 kg. Nebyl výrazný patologický nález na pohybovém systému, jen lokty s omezením maximální extenze, normální nález na kyčelních kloubech, kolenou, páteři. Byla potvrzena hypofosfatemie 0,61 mmol/l (0,81–1,45). Z dalších laboratorních výsledků byly hodnoty iontů, kalcia a kreatininu v séru v normě. ALP byla 1,8 µkat/l (0,58–1,74), lehce zvýšený parathormon 7,2 pmol/l (1,6–6). Kostní denzita bederní páteře L1–L4, proximálního femuru a distálního předloktí byly v pásmu normy. Ultrazvukové vyšetření štítné žlázy a příštítných tělísek zobrazilo polynodózní strumu, objem žlázy 13 ml a malou komplexní cystu 0,3 ml. Ultrazvukové vyšetření ledvin ukázalo symetrické ledviny, velikostně levá na horní hranici normy (117 mm) a pravá lehce nad normou (125 mm). Oboustranně byla vyšší echogenita parenchymu a byla zrnitá struktura v horním segmentu levé ledviny, což bylo hodnoceno jako suspektní incipientní nefrokalcinóza. Krevní tlak vykazoval normální hodnoty.

Diagnostický závěr u pacientky byl X vázaná hypofosfatemická osteomalacie. Sekundárními příznaky onemocnění jsou incipientní nefrokalcinóza a sekundární hyperparatyreóza.

V současnosti je léčena fosfátovými kapslemi 2x denně 1 kapsle (612 mg elementárního fosforu v 1 kapsli) a kalcitriolem 1 × 0,25 µg denně. Dále užívá kombinovaný přípravek vápníku (500 mg) a vitamínu D3 (400 IU) 1 × 1 tabletu, který byl ordinován pro nízkou hodnotu 25-hydroxyvitaminu D 29 nmol/l (75–250), kontrolní hodnota zlepšena na 53,6 nmol/l. Nově byla zjištěna entezopatie v oblasti patní kosti levé nohy. Jinak je pacientka při léčbě bez potíží, chůze a sebeobsluha jsou v normě.

Pravidelně jsou kontrolovány v séru fosfor, kalcium, alkalická fosfatáza, parathormon, kreatinin a je sledována kalcieurie. V průběhu roku léčby trvají u pacientky nízké hladiny sérového fosforu od 0,53 do 0,65 mmol/l

(0,81–1,45). Kalcium v séru 2,34 mmol/l (2,15–2,55) a ALP 1,1 µkat/l (0,58–1,74) jsou v normě. Parathormon se při substituci fosfátů a kalcia normalizoval, je 4 pmol/l (1,6–6).

Diskuze

Závažnost klinických projevů XLH se u různých jedinců liší. Onemocnění je děděno X dominantně, ale muži a ženy nejsou stejně postiženi. Již v publikaci z roku 1958 poukázal Winters na rozdíl fenotypu muži versus ženy u familiární hypofosfatemie. Ženy měly hypofosfatemii obdobně jako muži, ale až na výjimky bez jasné kostní nemoci (5).

Také v recentní literatuře je dokumentováno, že zatímco muži s XLH mají většinou zjevnou kostní manifestaci, u žen je široké rozpětí kostní nemoci od minimálního postižení až po těžké nálezy. Možným vysvětlením mírnějšího průběhu u žen je X inaktivace (6). Již během prenatálního vývoje je u ženských plodů jedno ze dvou X inaktivováno. Děje se tak většinou náhodně, je inaktivováno jedno nebo druhé X, v každé buňce je to jiné. Navíc, někdy mohou některé geny z této inaktivace uniknout a pak záleží na tom, jestli se jedná o normální nebo mutovanou alelu (6).

Jak si vyložit rozdílnou expresivitu XLH u členů rodiny popisované v tomto článku, když všichni měli stejnou mutaci *PHEX*?

Ze všech tří členů rodiny měl „typický průběh“ pouze pacient z kazuistiky 1 a ani u něj nebyly příznaky jako opožděná chůze, menší vzrůst a deformity končetin zpočátku nápadné. V dalším vývoji však malý vzrůst a patologické postavení dolních končetin přetrvávaly a objevily se orální projevy XLH – zubní abscesy.

Starší bratr pacienta z kazuistiky 1 měl náhodnou koincidenci deficitu růstového hormonu a XLH. Přestože u něj byla v 9 letech zjištěna mutace v genu pro *PHEX*, neměl v té době žádné klinické ani laboratorní příznaky rachitidy. Diagnóza XLH u něj byla stanovena až kolem 15 let věku, kdy byla zjištěna zvýšená hodnota FGF23 a začal mít hypofosfatemie. V tom období jsme začali vyšetřovat hladiny fosforu v séru nalačno, dříve tomu tak nebylo a mohlo to ovlivnit výsledky. Před 15. rokem věku podstoupil hoch ortopedickou operaci pro valgozitu pravého kolene, která byla tehdy hodnocena jako idiopatická. Operační léčba idiopatické valgozity kolenou je běžně prováděna u jedinců, kteří žádnou metabolickou vadu nemají. Jednalo se o jednostrannou deformitu, u XLH by byla pravděpodobnější deformita oboustranná. Nicméně souvislost s XLH nelze zcela vyloučit.

V internetové databázi OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) je variabilita fenotypu u XLH uváděna. My jsme však nemohli porovnávat členy naší rodiny s fenotypy jiných pacientů, protože mutace *PHEX* v naší rodině dosud nebyla v literatuře popsána. Tato mutace je hodnocena podle Varsome (program k hodnocení genetických variant) formálně jako *pravděpodobně patogenní*. U matky se jedná o mutaci *de novo*.

Klinické projevy u pacienta z kazuistiky 1 a jeho bratra mohou být odlišné, protože daná mutace není terminační. Je tedy ve svém efektu mírnější a nemusí se hned u každého projevit. Teoreticky může mít význam i změněná vzájemná interakce *PHEX* s *FGF23* například v důsledku polymorfismů u obou chlapců.

Matka chlapců neměla až do věku 40 let zjevné klinické potíže, přestože už dříve u ní byla snižená hladina fosforu v séru. V současnosti

má entezopatii, která je jako projev XLH popisována a byla u ní zjištěna osteomalacie, sekundární hyperparathyreóza a incipientní nefrokalcinóza. V její anamnéze jsou i možné orální projevy XLH – cysta zubu.

Pravděpodobnou příčinou oligosymptomatického průběhu XLH u matky bude nenáhodná X inaktivace. Jinou teoretickou příčinou je mozaiková forma, kdy fenotyp závisí na tom, kolik procent buněk v dané tkáni nese mutaci *PHEX*.

Sledování osteologem je důležité, protože přes dosavadní mírný průběh nelze vyloučit progresi onemocnění a správná léčba může potíže zmírnit.

Obecně je konvenční léčba (fosfátové soli a aktivní vitamin D) doporučena u dětí se zjevným fenotypem XLH k úpravě kostních deformit, ke zlepšení růstu a zlepšení stavu chrupu. Burosumab je indikován u pacientů, kteří jsou refrakterní ke konvenční léčbě, mají komplikace související s touto léčbou nebo konvenční léčbu netolerují, zvrací léky (2). Pacient z kazuistiky 1 je burosumabem léčen, protože konvenční léčba nevedla ke zlepšení malého vzrůstu ani dostatečné úpravě deformit dolních končetin.

LITERATURA

1. Šumník Z. Poruchy metabolismu skeletu. In: Lebl J a kol. Dětská endokrinologie a diabetologie. Praha: Galén, 2016; 243–248.
2. 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: 435–455.
3. Štarha J, Dostálková, Doležel. X-vázaná hypofosfatemická křivice. Čes.-slov. *Pediatr* 2005, 60 (4): 224–227.

U symptomatických dospělých pacientů s XLH je podávána konvenční léčba ke zmírnění projevů osteomalacie, asymptomatické jedince není třeba léčit. Burosumab je doporučen při závažných projevech onemocnění omezujících každodenní činnosti pacienta – trvající bolesti kostí nebo kloubů nebo fraktury související s osteomalacií (2).

Závěr

X-vázaná hypofosfatemická rachitida může mít více nebo méně závažné projevy. Je důležité na možnost tohoto onemocnění myslet, u dětí především při patologickém zakřivení dolních končetin a poruše růstu. Na základě našich zkušeností doporučujeme vyšetřovat hladinu fosforu v séru nalačno. Součástí diagnostiky je vyšetření genetické, a pokud je u rodinných příslušníků prokázána mutace v genu pro *PHEX*, měli by být cíleně vyšetřeni k vyloučení nebo potvrzení XLH i když nemají klinické potíže.

Podporováno společností Kyowa Kirin.

4. Kutilek Š. Burosumab – nová naděje v léčbě hypofosfatemické křivice. *Remedia* 2019, 29 (5): 1–5.
5. Winters RW, Graham JB, Williams TF, et al. A genetic study of familial hypophosphatemia and vitamin D resistant rickets with a review of the literature. *Medicine* 1958, 37 (2): 97–142.
6. Migeon BR. X inactivation, female mosaicism, and sex differences in renal diseases. *J Am Soc Nephrol* 2008, 19: 2052–2059.

Případ vzácné genetické varianty X-vázané hypofosfatemické křivice

MUDr. Erik Nedorost^{1,2}, MUDr. Anna Seehofnerová^{2,3}

¹Pediatrická klinika FN Brno

²Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

³Klinika dětské radiologie FN Brno

V současné době je ve vyspělých zemích díky preventivnímu podávání vitamínu D křivice z jeho nedostatku velice raritní diagnózou. Přesto se však můžeme setkat s pacienty s klinickými projevy křivice, způsobené vzácnými vrozenými poruchami kalcium – fosfátového metabolismu, mezi které patří i hypofosfatemická křivice. Nejčastější jednotkou je X-vázaná hypofosfatemická křivice, u které dochází k hypofosfatemii nedostatečnou resorpcí fosfátů v ledvinách a ovlivněn je i metabolismus vitamínu D. V předkládaném sdělení představujeme případ pacientky s tímto onemocněním, rozebíráme diagnostický postup, konvenční terapii a její možné komplikace.

Klíčová slova: křivice, hypofosfatemie, fosfaturie, fibroblastový růstový faktor 23.

Case of a rare genetic variation of X-linked hypophosphatemic rickets

Thanks to preventive vitamin D supplementation, rickets from vitamin D deficiency is very rare diagnosis in developed countries nowadays. Despite that, we can see patients with clinical manifestation of rickets caused by rare congenital disorders of calcium – phosphate metabolism, including hypophosphatemic rickets. The most common is X – linked hypophosphatemic rickets where the hypophosphataemia is caused by insufficient phosphate reabsorption in kidneys and there is impaired metabolism of vitamin D as well. In presented publication we describe a case of a patient with this disease, we analyse diagnostic approach, conventional therapy and its possible complications.

Key words: rickets, hypophosphataemia, phosphaturia, fibroblast growth factor 23.

Úvod

X-vázaná hypofosfatemická křivice (X – linked hypophosphataemia, XLH) je vzácné genetické onemocnění s gonozomálně dominantní dědičností. Vzniká v důsledku inaktivních mutací v genu *PHEX* (phosphate-regulating endopeptidase X-linked), který kóduje endopeptidázu exprimovanou zejména v osteocytech, osteoblastech a odontoblastech (1, 2). Dochází k zvýšení hladiny fibroblastového růstového faktoru 23 (FGF 23), avšak dosud není známý přesný patofyziologický mechanismus (1). FGF 23 inhibuje resorpci fosfátů přes natrium – fosfátové kotransportéry (NPT2a, NPT2c) v proximálních tubulech ledvin, dochází k výrazné fosfaturii a k poklesu sérových hladin fosfátů (2). Dále snižuje syntézu aktivního 1,25-dihydroxyvitamínu D inhibicí 1- α -hydroxylázy a zvyšuje expresi 24-hydroxylázy v ledvinách, která deaktivuje již cirkulující 1,25-dihydroxyvitamin D na biologicky méně účinný derivát (3). Tím dochází k nedostatečnému vstřebávání vápníku a fosforu ve střevě. Hypofosfatemie přispívá k nedostatečné mineralizaci skeletu, která se projevuje různě těžkými klinickými a radiologickými známkami

křivice, zejména deformitami na dolních končetinách, disproporcionálně malým vzrůstem a kolébovou chůzí. Dle tíže onemocnění je ovlivněna i kvalita života a s tím spojené psychosociální potíže, které se u pacientů mohou vyskytovat.

Kazuistika

Kazuistické sdělení pojednává o dívce, u které přibližně ve věku jednoho roku začali rodiče pozorovat vrávoravou chůzi a nezvykle vybočené postavení kolen. Dívka se narodila z 2. fyziologické gravidity ve 37. týdnu těhotenství, vážila 3 440 g, měřila 48 cm, poporodní adaptace proběhla bez komplikací a dále se dívka vyvíjela fyziologicky. Po dosažení jednoho roku začala chodit. Má staršího bratra, který je zcela zdravý a ani další rodinní příslušníci nejsou s ničím léčení. Suplementace vitamínem D probíhala dle doporučení České pediatrické společnosti. K vyšetření ortopedem byla dívka poprvé odeslána ve 2 letech věku do spádového pracoviště na doporučení praktického lékaře, následně byla ve 3 letech věku odeslána k vyšetření na fakultní pracoviště.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Erik Nedorost, nedorost.erik@fnbrno.cz

Pediatrická klinika FN Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Pediatr. praxi 2020; (Suppl C): 16–20

Článek přijat redakcí: 7. 9. 2020

Článek přijat k publikaci: 16. 9. 2020

Obr. 1. Vstupní RTG dolních končetin, 3,5 roku



Obr. 2. RTG kolen a bérů, 8 let



Při prvním vyšetření ortopedem ve fakultní nemocnici byly klinicky přítomna výrazná crura vara, nápadná byla kolébavá chůze a abnormální rozšíření v oblasti zápěstí a kostochondrálního spojení žeber. Dívka byla nápadně malého vzrůstu, na výšku měřila 87,7 cm, odpovídající - 2,82 skóre směrodatné odchylky (SDS) a vážila 13 kg. Hlava byla mesocefalická, bez zjevných tvarových deformit.

Na RTG snímku dolních končetin (obr. 1) byly kromě varózního postavení kolen a bérů přítomny oboustranně zobáčkovité prominence mediálních částí distálních metafýz femurů, stejně tak i mediálních částí proximálních metafýz obou tibií. Epifyzální štěrby proximální tibie byly rozšířeny a zešíkleny. Na RTG zápěstí byl zobrazen diskretní zkratek levé ulny, další strukturální změny na skeletu nebyly patrné. Ke komplexnímu vyšetření kostního metabolismu byla dívka odeslána na interní pracoviště.

Ve vstupních krevních odběrech byla nalezena hypofosfatemie (0,7 mmol/l, norma vzhledem k věku 1,45–1,78 mmol/l) při normokalcemii (2,4 mmol/l, norma 2,2–2,7 mmol/l) včetně ionizovaného vápníku, alkalická fosfatáza (ALP) lehce zvýšená (794 μ kat/l, norma 1,35–7,5 μ kat/l), normální hladiny 25-hydroxyvitaminu D (85 nmol/l, norma 50–250 nmol/l), 1,25-dihydroxyvitaminu D (141 pmol/l, norma 39–193 pmol/l) a parathormonu (5,2 pmol/l, norma 1,6–6,9 pmol/l). Vyšetření acidobazické rovnováhy neprokázalo patologické hodnoty. Vyšetřením moči byla zachycena snížená tubulární resorpce fosfátů (TRP) 81 % (norma 85–100 %) se sníženým poměrem maximální tubulární resorpce fosfátů ke glomerulární filtraci (TmP/GFR = 0,584 mmol/l,

norma pro věk 1,15–2,44 mmol/l), poukazující na zvýšené odpady fosfátů močí. Ca/kreatininový index (0,1) v moči byl fyziologický, bez přítomnosti patologické proteinurie, aminoacidurie či glykosurie. Na základě těchto výsledků bylo vysloveno podezření na hypofosfatemickou křivici a dívce byla nasazena konvenční terapie fosfátovými kapslemi v dávce 40 mg/kg/den v kombinaci s alfacalcidolem v dávce 38 ng/kg/den. Ortopedem byly doporučeny Hohmanovy dlahy.

Dívka byla dále pravidelně sledována a terapie průběžně upravována dle aktuální hmotnosti, klinických potíží a výsledků kontrolních odběrů (tabulka 1). V úvodu terapie byly u dívky problémy s příjmem fosfátových kapslí, které zpočátku odmítala. Průběžně byla doplňována další specializovaná vyšetření, konkrétně stanovení FGF 23, který byl zvýšen (168 ng/l, norma 23,2–95,4 ng/l) a molekulárně genetické vyšetření genu *PHEX* s nálezem patogenní sekvenční varianty v exonu 12 c.1367G>A/p. Trp456Ter v heterozygotní formě. Tyto výsledky potvrdily diagnózu X-vázané hypofosfatemické křivice. Matka ani bratr, kteří jsou zcela bez příznaků, zatím genetické vyšetření nepodstoupili.

Pravidelně byla prováděna kontrolní ortopedická vyšetření včetně RTG dolních končetin. Během prvních let od začátku terapie se RTG nálezy značně zlepšily, trvala však zevní angulace obou tibií s maximem ve střední diafýze a rozšíření mediální částí růstové ploténky obou distálních femurů. V 8 letech věku zevní angulace tibií progredovala na hodnoty vlevo 30°, vpravo přibližně 23° (obr. 2). Ve 13 a 14 letech věku byly rachitické změny přibližně stacionární v porovnání s předchozími nálezy (obr. 3, 4). Růst dívky byl po celou dobu

Tab. 1. Vybrané laboratorní hodnoty a dávky léků

Věk	3 roky a 5 měsíců	4 roky a 7 měsíců	6 let	8 let a 3 měsíce	10 let a 5 měsíců	11 let a 9 měsíců	12 let a 2 měsíce
hmotnost	13 kg	15 kg	17 kg	24 kg	28 kg	32 kg	33 kg
ALP (μ kat/l)	7,94	5,49	7,07	6,46	6,48	7,64	8,58
P (mmol/l)	0,7	0,84	0,68	0,61	0,76	0,54	0,65
Ca (mmol/l)	2,4	2,35	2,31	2,58	2,4	2,38	2,47
PTH (pmol/l)	5,2	6,9	5,8	5,7	9,4	4,5	6,8
Ca/kreatininový index	0,1	0,14	0,19	0,17	0,08	0,49	0,06
25 OH vitamin D (nmol/l)	85	-	-	-	-	-	-
fosfátové kapsle – dávka (mg/kg/den)	40	32	37	26	17	20	19
alfakalcidol – dávka (ng/kg/den)	38	50	44	41	44	39	53

Pozn. pro tab. 1 a 2: patologické hodnoty jsou zvýrazněny; ALP: alkalická fosfatáza, rozmezí ve věku 1–18 let 1,35–7,5 μ kat/l; P: sérové fosfáty, rozmezí dle věku 1–3 roky: 1,2–2 mmol/l, 3–11 let: 1,45–1,78 mmol/l, 12–15 let: 0,9–1,75 mmol/l, 16–19 let: 0,85–1,6 mmol/l; Ca: sérový vápník, rozmezí 2,2–2,7 mmol/l; PTH: parathormon, rozmezí 1,6–6 pmol/l; Ca/kreatininový index: horní hranice normy ve věku 3–5 let: do 1,1, 5–7 let: do 0,8, nad 7 let: do 0,7; 25 OH vitamin D rozmezí 50–250 nmol/l.

terapie výrazně pod 3. percentilem pro daný věk, růstová rychlost však zůstala v mezích normy (obr. 5). Na pravidelných kontrolách u stomatologa jí byl zatím ošetřen jeden kaz, netrpí na odontogenní infekce, ale byl konstatován horší stav skloviny.

Vzhledem k potencionálnímu riziku vzniku nefrolitiázy při konvenční terapii dívka absolvovala pravidelná ultrazvuková vyšetření uropoetického traktu. Na posledním kontrolním vyšetření bylo nově popsáno velmi jemné konturování pyramid hyperechogenní linií na obou ledvinách, tedy podezření na diskretní změny u počínající nefrokalcinózy. Při pravidelných ambulantních kontrolách nebyla zatím zaznamenána hypertenze.

Ve 13 letech věku byly u dívky v krevních odběrech opakovaně detekovány zvýšené hladiny ALP (s maximem 10,8 μ kat/l, norma 1,35–7,5 μ kat/l) i přes úpravy terapie (tabulka 2), zejména navyšování dávek alfa-kalcidolu úměrně rostoucí hmotnosti. Dívka i rodiče udávali problémy s dodržováním doporučené léčby.

Dívka byla po celou dobu sledování v dobrém klinickém stavu, bez výraznějších subjektivních potíží, ojediněle se objevovaly bolesti kolen při déletrvající fyzické námaze.

Na poslední kontrole ve 14 letech věku měřila 146,4 cm, což odpovídá – 2,78 SDS průměru pro daný věk. Dáno je to zejména přetrvávajícími deformitami dolních končetin a jejich disproporčně kratší délkou.

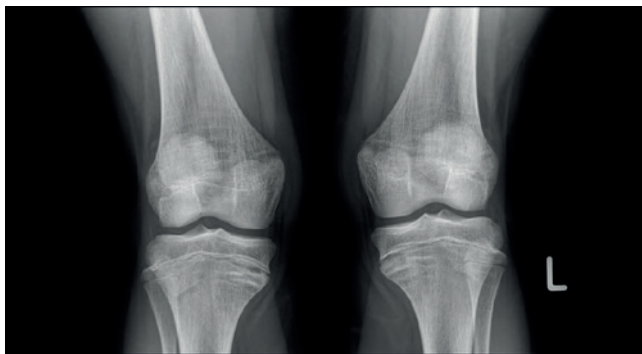
Diskuze

XLH se klinicky projevuje již v průběhu prvních dvou let života. Nejnápadnější bývají varózní či valgózní deformity dolních končetin, kolébavá chůze a zpomalení růstové rychlosti (1). Dále bývají patrná rozšířená zápěstí a ztlustění kostochondrálních junkcí na hrudníku. U starších pacientů se mohou vyskytovat dentální abscesy i v nekariézním chrupu způsobené nedostatečnou mineralizací dentinu (1, 2).

Laboratorními metodami lze zachytit hypofosfatemii, ale v prvních 3–4 měsících života mohou být hodnoty fosfátů v séru v mezích normy (1), proto je při familiárním výskytu XLH vhodné provést stano-

Obr. 3. RTG obou dolních končetin – dlouhý formát, 13 let


vení fosfatemie nalačno i opakovaně s určitým časovým odstupem. Hladiny vápníku bývají v normě, spíše při dolní hranici (1). Dalším charakteristickým znakem bývá elevace ALP. Hodnoty parathormonu (PTH) bývají na horní hranici normy, někdy i mírně zvýšené. Hladiny 1,25-dihydroxyvitaminu D bývají snižené nebo v normě, což je při současné hypofosfatemii patologické (1). Pro onemocnění je typické zvýšení hladiny FGF 23, ale normální hodnoty XLH nevylučují. Protože za fyziologických podmínek při hypofosfatemii dochází k poklesu

Obr. 4. RTG obou kolen, 14 let

hodnot FGF 23 pod referenční mez (1, 4), měly by normální hodnoty FGF 23 při hypofosfatemii budit podezření na hypofosfatemickou křivici. Hodnocení fosfaturie se provádí měřením koncentrace fosfátů a kreatininu v séru a v jednorázovém vzorku moči odebraném nalačno a následným výpočtem tubulární resorpce fosfátů (TPR) a poměru maximální tubulární resorpce fosfátů ke glomerulární filtraci (TmP/GFR) (1).

RTG vyšetřením lze ozřejmit stupeň rachitického postižení kostí, zejména v místech s rychlým růstem, typicky distální metafýzy femurů, tibí a radií. Proto k diagnostice stačí RTG snímek kolen a zápěstí (1).

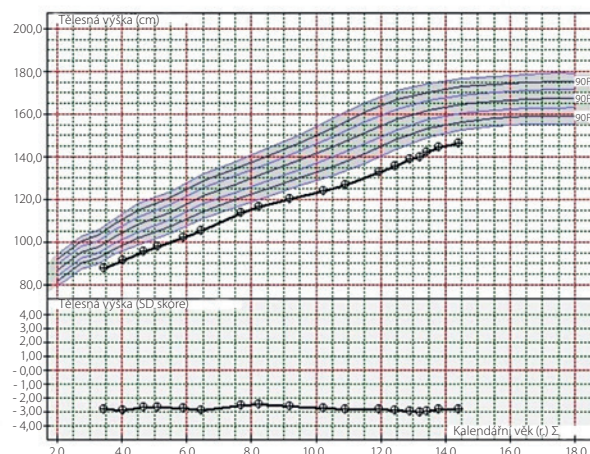
V diferenciální diagnostice by se měly brát do úvahy další příčiny hypofosfatemie. Fanconiho syndrom se projevuje renální tubulární acidózou proximálního typu, glykosurií a aminuoacidurií. Při výrazné elevaci PTH a hypokalcemii pomýšlíme na rachitidu z nedostatku vitamínu D či některou z forem vitamínu D dependentní křivice (1). Mezi dědičná onemocnění projevující se hyperfosfaturii a zvýšenými hladinami FGF 23 řadíme i vzácnější hypofosfatemické křivice s autozomálně dominantní či recesivní dědičností (2). Naopak nízké odpady fosfátů močí při hypofosfatemii poukazují na nedostatečný příjem či vstřebávání fosfátů.

U naší pacientky byly přítomny již rozvinuté typické klinické, radiologické i laboratorní nálezy, konečná diagnóza byla stanovena geneticky. Důsledkem této konkrétní mutace dochází k záměně původní aminokyseliny tryptofanu za terminační kodon, což má za následek syntézu zkráceného řetězce proteinu. Tato nonsense mutace je v databázích Ensembl (5), Varsome (6) a dbSNP (7) vedena pod rs886041359 a klasifikována jako patogenní. Rovněž v databázi ClinVar (8) je tato varianta asociována s projevy XLH. Doposud není přesně známa korelace mezi různými typy mutací v genu *PHEX* a závažností klinických projevů u postižených jedinců (1, 9). Spektrum příznaků se pohybuje od izolované hypofosfatemie bez jakýchkoliv příznaků křivice, až po těžké deformity vyžadující operační korekci (9). Jsou popsány případy, kdy se stejná mutace projevuje různou tíží postižení i u členů stejné rodiny (1, 9). Nebyly zaznamenány významné rozdíly mezi pohlavími (1, 9).

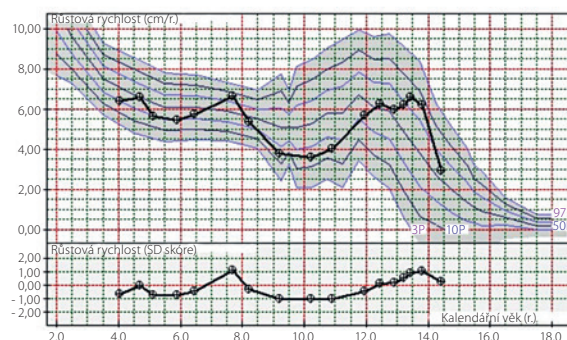
Byla zahájena konvenční terapie, která spočívá v kombinovaném podávání fosfátů a aktivního vitamínu D. Fosfáty ve formě roztoků či kapslí je nutné podávat v několika denních dávkách, protože hladiny fosfátů v průběhu několika hodin po ingesci rychle klesají k původním nízkým hodnotám (1, 2). Proto i při správně nastavené léčbě v kontrolních odběrech nalačno hypofosfatemie přetrvává a není cílem ji normalizovat (1, 2, 10). Při podávání samotných fosfátů do-

Obr. 5. Růstový graf (12)

Tělesná výška (CAV 2001)



Růstová rychlost (Prader 1988)

**Tabelové hodnoty**

Věk (r.)	Výška (cm)	P	SDS	Růstová rychlost	P	SDS
3,5	87,7	0,2	-2,82			
4,0	91,4	0,2	-2,85	6,4	25	-0,66
4,7	95,7	0,4	-2,65	6,6	50	0,01
5,1	98,2	0,4	-2,63	5,7	24	-0,70
5,9	102,5	0,3	-2,73	5,5	24	-0,71
6,5	105,7	0,2	-2,85	5,8	35	-0,40
7,7	113,9	0,6	-2,49	6,7	87	1,12
8,2	116,8	0,8	-2,43	5,4	40	-0,28
9,2	120,5	0,5	-2,57	3,8	16	-0,97
10,2	124,2	0,3	-2,70	3,6	17	-0,97
10,9	127,0	0,3	-2,70	3,6	17	-0,97
10,9	127,0	0,3	-2,77	4,1	17	-0,97
12,0	133,0	0,2	-2,81	5,7	35	-0,42
12,4	136,0	0,2	-2,88	6,3	55	0,12
12,9	139,0	0,2	-2,90	6,0	60	0,22
13,2	140,0	0,1	-3,02	6,2	70	0,60
13,4	142,2	0,2	-2,90	6,6	82	0,92
13,8	144,6	0,3	-2,76	6,3	86	1,08
14,4	146,4	0,3	-2,78	2,9	60	0,25

chází k sekundárnímu hyperparatyroidismu, proto je nutné zároveň podávat i aktivní vitamin D ve formě kalcitriolu nebo alfacalcidolu. Cílem konvenční terapie je zachování přiměřené růstové rychlosti, normalizace hodnot ALP, zlepšení klinických i radiologických rachi-

Tab. 2. Vybrané laboratorní hodnoty a dávky léků, které měla dívka užívat

Věk	12 let a 8 měsíců	13 let	13 let a 2 měsíce	13 let a 5 měsíců	13 let a 8 měsíců	14 let	14 let a 2 měsíce
hmotnost	36 kg	39 kg	41 kg	42 kg	44,2 kg	46,5 kg	47 kg
ALP (μkat/l)	9,31	10,05	8,76	8,49	10,8	9,37	7,82
P (mmol/l)	0,59	0,66	0,65	0,7	0,54	0,7	0,61
Ca (mmol/l)	2,52	2,5	2,45	2,52	2,45	2,25	2,4
PTH (pmol/l)	3,9	8,2	8,4	6,2	9,8	7	9,4
Ca/kreatininový index	0,26	0,24	0,12	0,26	0,13	0,05	0,04
25 OH vitamin D (nmol/l)	-	-	-	51,5	-	-	-
fosfátové kapsle – dávka (mg/kg/den)	18	16	16	11	11	10	10
alfakalcidol – dávka (ng/kg/den)	55	51	52	47	23	32	37

Pozn. pro tab. 1 a 2: patologické hodnoty jsou zvýrazněny; ALP: alkalická fosfatáza, rozmezí ve věku 1–18 let 1,35–7,5 ukat/l; P: sérové fosfáty, rozmezí dle věku 1–3 roky: 1,2–2 mmol/l, 3–11 let: 1,45–1,78 mmol/l, 12–15 let: 0,9–1,75 mmol/l, 16–19 let: 0,85–1,6 mmol/l; Ca: sérový vápník, rozmezí 2,2–2,7 mmol/l; PTH: parathormon, rozmezí 1,6–6 pmol/l; Ca/kreatininový index: horní hranice normy ve věku 3–5 let: do 1,1, 5–7 let: do 0,8, nad 7 let: do 0,7; 25 OH vitamin D rozmezí 50–250 nmol/l.

tických projevů (1, 2, 11). Pokud je terapie zahájena před začátkem vertikalizace, můžeme tak zabránit rozvoji deformit dolních končetin, respektive je alespoň minimalizovat.

Vzhledem k podávání léků v několika denních dávkách bývá častým problémem nedostatečná adherence k léčbě. Také u prezentované pacientky byla léčba komplikována odmítáním kapslí v batolecím věku a následně v pubertálním období vynecháváním dávek léků. Mohou k tomu přispívat i gastrointestinální nežádoucí účinky fosfátů, zejména při vyšších dávkách – břišní dyskomfort, průjemy, které se u naší pacientky nevyskytly.

Komplikací konvenční terapie bývá vznik nefrokalcinózy, protože fosfáty i aktivní vitamin D zvyšují kalcii (1, 2, 10), která by se měla pravidelně sledovat. Jednoduchou metodou je výpočet Ca/kreatininového indexu (poměr clearance vápníku ke clearance kreatininu). Pacientům je doporučován dostatečný příjem tekutin a pravidelně se provádí UZ vyšetření ledvin.

V současnosti je k dispozici nová forma léčby monoklonální protilátkou proti FGF 23 – burosumab. Jeho podávání není provázeno komplikacemi konvenční terapie a představuje slibnou alternativu pro pacienty s tímto onemocněním.

Závěr

X-vázaná hypofosfatemická křivice bezprostředně neohrožuje život jedince, avšak výrazným způsobem negativně ovlivňuje jeho celkovou kvalitu. Závažnost projevů se může mezi jednotlivými pacienty výrazně lišit. Konvenční terapie není ideální, přináší řadu komplikací, většina pacientů i přes adekvátní léčbu zůstává malého vzrůstu oproti svým vrstevníkům a dosahují konečné výšky pod -2 SDS (2). Obdobně se ne vždy daří zcela normalizovat deformity končetin a bývá nutná ortopedická korekční operace, která po uzavření růstových plotének pravděpodobně čeká i naši pacientku.

LITERATURA

- 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: 435–455.
- Linglart A, Blosse-Duplan M, Briot K, et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocr Connect.* 2014; 3(1): 13–30.
- Jones G, Prosser DE, Kaufmann M. 25-Hydroxyvitamin D-24-hydroxylase (CYP24A1): Its important role in the degradation of vitamin D. *Arch Biochem Biophys.* 2012; 523(1): 9–18.
- Endo I, Fukumoto S, Ozono K, et al. Clinical usefulness of measurement of fibroblast growth factor 23 (FGF23) in hypophosphatemic patients: Proposal of diagnostic criteria using FGF23 measurement. *Bone.* 2008; 42(6): 1235–1239.
- Yates AD, Achuthan P, Akanni W, et al. Ensembl 2020. *Nucleic Acids Res.* 2020; 48(D1): D682–D688.
- Kopanos C, Tsiolkas V, Kouris A, et al. VarSome: The Human Genomic Variant Search Engine. *Bioinformatics.* 2019; 35(11): 1978–1980.
- Sherry ST, Ward MH, Kholodov M, et al. dbSNP: the NCBI database of genetic variation. *Nucleic Acids Res.* 2001; 29(1): 308–311.
- Landrum MJ, Lee JM, Benson M, et al. ClinVar: improving access to variant interpretations and supporting evidence. *Nucleic Acids Res.* 2018; 46(D1): D1062–D1067.
- Holm IA, Nelson AE, Robinson BG, et al. Mutational analysis and genotype-phenotype correlation of the PHEX gene in X-linked hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(8): 3889–3899.
- Fujiwara M, Namba N, Ozono K, et al. Treatment of Hypophosphatemic Rickets with Phosphate and Active Vitamin D in Japan: A Questionnaire-based Survey. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2013; 22(1): 9–14.
- Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, et al. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res.* 2011; 26(7): 1381–1388.
- Lesný P, Krásničanová H. Kompendium pediatrické auxologie [CD ROM]. Praha: Mladá Fronta, 2005.

X-vázaná hypofosfatemie u dvou sourozenců – možnosti a úskalí konvenční terapie

doc. MUDr. Sylva Skálová, Ph.D.¹, PharmDr. Petra Rozsivalová²,

doc. MUDr. Ivana Koberová Ivančáková, CSc.³

¹Dětská klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové a Lékařská fakulta UK v Hradci Králové

²Oddělení klinické farmacie, Nemocniční lékárna, Fakultní nemocnice Hradec Králové

³Stomatologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové a Lékařská fakulta UK v Hradci Králové

X- vázaná hypofosfatemie (XLH) je nejčastější geneticky podmíněnou příčinou nedostatku fosfátů. Jedná se o vzácné onemocnění manifestující se křivicí, osteomalácií, odontomalácií, dysproporcionálně malým vzrůstem a některými dalšími typickými komplikacemi. Uvádíme kazuistiku dvou sourozenců s familiárním výskytem XLH, která byla diagnostikována u obou mezi 2–3. rokem věku na základě typického klinického laboratorního a radiologického obrazu. Přes včasné zahájenou konvenční léčbu není efekt ovlivnění onemocnění dostatečný pro špatnou toleranci fosfátových preparátů a non-adherenci k léčbě.

Klíčová slova: křivice, malý vzrůst, hypofosfatemie, fibroblastový růstový faktor, fosfáty, vitamin D.

X-linked hypophosphataemia in two siblings – possibilities and difficulties of conventional therapy

X-linked hypophosphataemia (XLH) is the most common genetic cause of phosphate deficiency. It is a rare disease manifested by rickets, osteomalacia, odontomalacia, disproportionately short stature and some other typical complications. We present a case report of two siblings with a familial occurrence of XLH, which was diagnosed in both between 2–3 years of age on the basis of a typical clinical laboratory and radiological picture. Despite early initiation of conventional treatment, the effect is not sufficient due to poor tolerance of phosphate preparations and non-adherence to treatment.

Key words: rickets, short stature, hypophosphataemia, fibroblast growth factor, phosphates, vitamin D.

Úvod

X-vázaná hypofosfatemie (XLH) představuje nejčastější geneticky podmíněnou příčinu nedostatku fosfátů. Jedná se o vzácné, X-vázané dominantní onemocnění způsobené inaktivními mutacemi v genu kódujícím fosfát regulující neutrální endopeptidázu (PHEX). Onemocnění se manifestuje většinou během prvního a druhého roku života, a kromě křivice a dysproporcionálně malého růstu patří k jeho dalším projevům bolesti a deformity dolních končetin, osteoartróza, entezopatie, pseudofrakturny a povšechně špatný stav chrupu s periodontitidou a dentálními abscesy.

Kazuistika

V našem sdělení prezentujeme kazuistiku dvou sourozenců s familiárním výskytem XLH s problematickou adherencí ke konvenční terapii. Z rodinné anamnézy obou chlapců: matka je malé postavy (146 cm), v dětství byla léčena pro rezistentní křivici vitaminem D, v posledních

10 letech je bez léčby, není nikde sledována. Její otec je rovněž velmi malé postavy (138 cm), má deformity dolních končetin, pohybuje se pouze o berličích, trpí muskuloskeletálními bolestmi a v současné době je zařazený v dialyzačně transplantačním programu pro chronické selhání ledvin na podkladě nefrokalcinózy. Otec obou chlapců a jejich nejstarší bratr narozený jsou zdraví. Starší chlapec se narodil ze II. nekomplikované gravidity ve 36. gestačním týdnu s hmotností 2510 g a délkou 44 cm. Postnatální adaptace a vývoj v prvním roce života byly nekomplikované, vývoj kyčlí přiměřený, vitamin D dostával do 12 měsíců věku. Vážněji nestonal, očkován byl řádně. Ve 3 letech věku mu byly extirpovány horní řezáky pro zánětlivé změny v dásních a následně pro malou postavu (83 cm; SDS -3,42) a pozitivní rodinnou anamnézu byl poprvé vyšetřen v odborné osteologické ambulanci. Pro podezření na XLH byla zahájena léčba fosfátovým roztokem v dávce 26 mg/kg/den a kalcitriolem v dávce 22 ng/kg/den. Rodina přestala po dvou letech docházet na kontroly a léčba byla přerušena. V necelých 9 letech věku

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Sylva Skálová, Ph.D., sylva.skalova@fnhk.cz

Dětská klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Pediatr. praxi 2020; (Suppl C): 21–25

Článek přijat redakcí: 7. 9. 2020

Článek přijat k publikaci: 14. 9. 2020

Obr. 1. Zduření v oblasti metafýz distálního předloktí


byl chlapec hospitalizován na spádovém dětském oddělení pro bolesti dolních končetin se zjištěním výrazné valgozity dolních končetin. Po této hospitalizaci byl chlapec převzat do péče našeho pracoviště. Fyzikální vyšetření ve věku 9 let: výška 115 cm (SDS -3,56), hmotnost 40 kg (90.–97. percentil), zduření v oblasti metafýz distálního předloktí (Obrázek 1), genua valga, defigurace bérků, bimaleolární distance 13 cm, pedes plani (Obrázek 2), dutina ústní čistá, bez přítomnosti patrných gingiválních změn, fyzikální nález jinak přiměřený. Laboratorní nálezy: sérová hodnota kalcia 2,25 mmol/l (rozmezí 2,20–2,70 mmol/l), fosforu 0,76 mmol/l (rozmezí 1,20–1,80 mmol/l), magnézie 0,71 mmol/l (rozmezí 0,70–0,86 mmol/l), alkalická fosfatáza 8,09 μ kat/l (rozmezí 2,37–5,59 μ kat/l), iPTH 3,7 pmol/l (rozmezí 0,5–6,2 pmol/l), 25OH D vitamin 45,8 nmol/l (rozmezí 75–250 nmol/l), 1,25OH D vitamin 120 pmol/l (rozmezí 60–207 pmol/l), hodnoty urey, kreatininu, natria, kalie, chloridů a ostatních jaterních enzymů byly v referenčním rozmezí. V moči hodnota indexu kalcium/kreatinin 0,13 mmol/mmol, vypočtená hodnota maximální tubulární reabsorpce fosfátů vztažená ke glomerulární filtraci TmP/GFR 0,69 mmol/l (rozmezí 1,15–2,44). Doplněno vyšetření FGF23 (IKEM Praha, ELISA Kainos) s hodnotou 111,23 ng/l (rozmezí 23–95 ng/l). Na rentgenovém snímku zápěstí popsány rachitické změny (Obrázek 3) a na snímcích dolních končetin zakřivení dlouhých kostí s atypickou osifikací distálních metafýz (Obrázek 4). Chlapec podstoupil stomatologické vyšetření s nálezem smíšeného nekompletního chrupu, stálé zuby bez kazu, kariézní dočasná dentice, bez zjištěných gingiválních změn, ortopantomogram se založením všech zubů, bez patologie alveolární kosti a skeletu čelistí s patrným rozšířením dřeňových dutin zubů (Obrázek 5). Byla doporučena sanace chrupu a pravidelná stomatologická péče. Současně byla řešena ortopedická péče a chlapci byly vyrobeny ortézy ke korekci deformit dolních končetin. Na základě pozitivní rodinné anamnézy, klinických, laboratorních a radiologických nálezů byla stanovena diagnóza XLH a obnovena konvenční terapie fosfátovým roztokem s koncentrací fosfátů 50 mg/ml v dávce odpovídající 25 mg fosforu/kg/den ve čtyřech denních dávkách a kalcitriolem v úvodní dávce 19 ng/kg denně večer. Při dalších kontrolách nedocházelo ke zlepšení rachitických změn a matka přiznala nepravidelné podávání fosfátového roztoku, který chlapec pro jeho nepříjemnou chuť odmítal. Po dohodě s klinickým farmaceutem byla perorální suplementace změněna na magistraliter připravené tobolky s obsahem 136 mg elementárního fosforu podávané ve třech

Obr. 2. Genua valga a defigurace bérků u staršího z chlapců

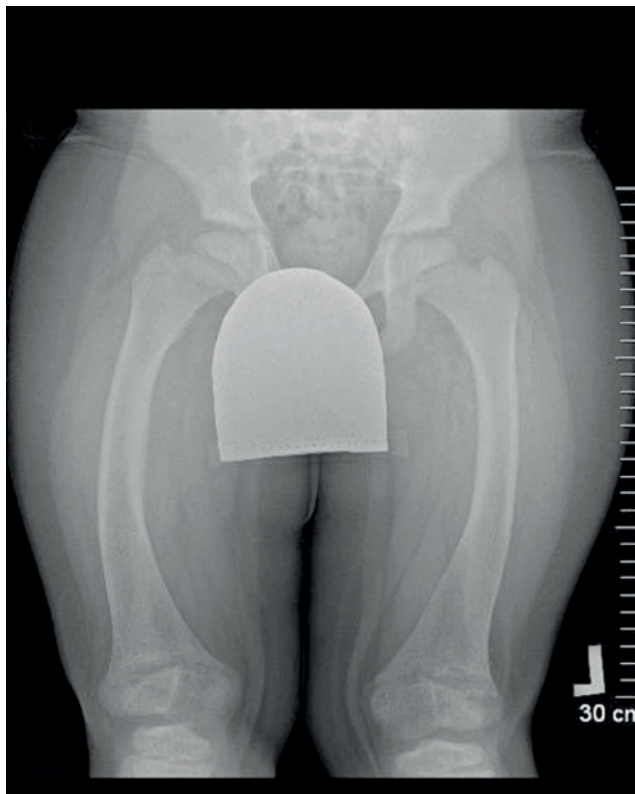

denních dávkách, které chlapec toleroval lépe a přechodně se zlepšila adherence k léčbě. Vzhledem k dlouhodobě neuspokojivé adherenci nedošlo během dosavadní konvenční léčby k zásadnějšímu ovlivnění klinických a laboratorních projevů nemoci. Mladší bratr chlapce se narodil z III. fyziologického těhotenství ve 40. gestačním týdnu s hmotností 3 390 g a délkou 49 cm. Postnatální průběh byl nekomplikovaný, vážněji nestonal, očkován řádně, vitamin D dostával až do 2 let věku. Na našem pracovišti byl poprvé vyšetřen ve 2,5 letech věku. Fyzikální vyšetření: výška 83 cm (SDS -2,49), hmotnost 12 kg (10. percentil), patrná dolichocefalie (Obrázek 6), pectus carinatum, zduření v oblasti metafýz distálního předloktí, genua vara (Obrázek 7), dutina ústní čistá, bez přítomnosti patrných gingiválních změn, fyzikální nález jinak přiměřený. Laboratorní nálezy: sérová hodnota kalcia 2,51 mmol/l (rozmezí 2,20–2,70 mmol/l), fosforu 0,82 mmol/l (rozmezí 1,25–2,10 mmol/l), magnézie 0,96 (rozmezí 0,70–0,95 mmol/l), alkalická fosfatáza 6,26 μ kat/l (rozmezí 2,37–5,59), iPTH 1,2 pmol/l (rozmezí 0,5–6,2 pmol/l), 25OH D vitamin 58,6 nmol/l (rozmezí 75–250 nmol/l), 1,25OH D vitamin 201 pmol/l (rozmezí 60–207 pmol/l), hodnoty urey, kreatininu, natria, kalie, chloridů a ostatních jaterních enzymů byly v referenčním rozmezí. V moči hodnota indexu kalcia pod mezí detekce, vypočtená hodnota TmP/GFR 0,72 mmol/l (rozmezí 1,15–2,44). Doplněno vyšetření FGF23 (IKEM Praha, ELISA Kainos) s hodnotou 81,20 ng/l (rozmezí 23–95 ng/l). Na rentgenovém snímku zápěstí popsány rachitické změny a na snímcích

Obr. 3. Rtg obraz rachitických změn u staršího z chlapců

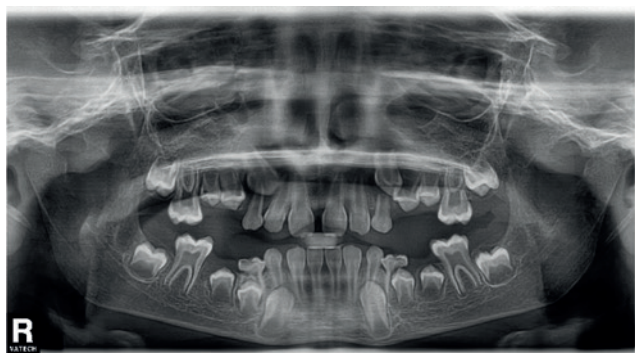
dolních končetin varozita femurů bez významnější odchylky osifikace v proximálních i distálních metafýzách. V rámci komplexního vyšetření bylo doplněno stomatologické vyšetření s nálezem těžce kariézního chrupu a nutností rozsáhlé exstirpace dočasného chrupu, dále byla zajištěna ortopedická péče včetně zhotovení Hofmannových dlah ke korekci varozity dolních končetin. U chlapce jsme zahájili léčbu fosfátovým roztokem stejného složení jako u bratra v dávce odpovídající 20 mg fosforu/kg/den a kalcitriolem v dávce 21 ng/kg/den. Chlapec měl však problémy s příjmem fosfátového roztoku, po kterém opakovaně zvracel. Proto i u něj jsme přešli na podávání fosfátových tobolek obsahujících 136 mg elementárního fosforu s lepší nicméně nadále neuspokojivou tolerancí vedoucí k nedostatečnému efektu konvenční léčby.

Diskuze

XLH je vzácné, X-vázané dominantní onemocnění způsobené inaktivačními mutacemi v genu PHEX lokalizovaném v oblasti Xp22 (1). Tento gen kóduje enzym PHEX, který je exprimován na povrchu osteoblastů, osteocytů, odontoblastů a cementoblastů a jeho dysfunkce má za následek zvýšenou syntézu a sekreci fibroblastového růstového faktoru 23 (FGF23). Zvýšené cirkulující hladiny FGF23 vedou k renálním ztrátám fosfátů v proximálním tubulu a snížené 1- α hydroxylaci 25OH D vitamínu s následnou hypofosfatemií (1). Deficit fosfátů je klíčovým faktorem v rozvoji klinických projevů XLH, ke kterým patří křivice, osteomalacie, odontomalacie a dysporporcionálně malý vzrůst. Onemocnění se klinicky manifestuje většinou během prvního a druhého roku života, a kromě křivice a dysporporcionálně malého růstu patří k jeho dalším projevům bolesti a deformity dolních končetin, opožděný začátek chůze, kolébavá chůze, osteoartróza,

Obr. 4. Zakřivení („bowing“) femurů

entezopatie, pseudofrakturny a povšechně špatný stav chrupu s periodontitidou a dentálními abscesy. Ke vzácnějším projevům spojeným s XLH patří porucha sluchu, kraniosynostóza a Chiariho malformace typu 1 (2, 3, 4). Časná diagnostika a včasné zahájení léčby významně ovlivňují kvalitu života a prognózu pacientů. U dětí rodičů s diagnózou XLH je doporučeno provedení biochemického screeningu již po 1. týdnu věku s cílem referovat dítě ke specialistovi ještě před rozvojem klinických příznaků rachitidy. Vyšetření zahrnuje sérové hodnoty fosforu, kreatininu, alkalické fosfatázy a močovou exkreci fosfátů. Pro XLH svědčí snížené hodnoty fosfateemie a hraniční či zvýšené hodnoty alkalické fosfatázy posuzované dle referenčních hodnot pro tuto věkovou kategorii (5). Přesto i v rodinách s XLH dochází k opožděné diagnostice, což ukazuje i příběh našich pacientů, u kterých byla nemoc diagnostikována u staršího chlapce ve 3 letech a u mladšího sourozence ve 2,5 letech. Příčinou opožděné diagnostiky bývá zpravidla nepřesně stanovená diagnóza nebo nedostatečné poučení pacienta o dědičnosti onemocnění či ztráta pacienta ze sledování. Pro včasnou

Obr. 5. Ortopantogram – typické rozšíření dřeňových dutin zubů

Obr. 6. Dolichocefalie u mladšího z chlapců


diagnostiku a správně vedenou léčbu pacientů s XLH byl v roce 2019 vypracován a publikován doporučený postup poskytující detailní a praktický popis klinické a laboratorní charakteristiky onemocnění, doporučení pro vedení konvenční terapie, léčby monoklonální protilátkou neutralizující FGF23 a pro multioborový přístup k péči o tyto pacienty (6). Laboratorní diagnostická kritéria XLH zahrnují: sníženou sérovou hodnotu fosfátů pod referenční věkové rozmezí, potvrzení zvýšené exkrece fosfátů v moči na základě vypočtené maximální tubulární reabsorpce fosfátů vztažené ke glomerulární filtraci TmP/GFR posuzované dle věkových norem, zvýšené hodnoty alkalické fosfatázy, normální hodnota parathormonu, normální hodnoty kalcemie a kalcie, vyloučení hereditárních či získaných tubulopatií a vyloučení deficitu vitamínu D či kalcia. K potvrzení diagnózy se provádí vyšetření hladiny FGF23 s typickým nálezem zvýšených hodnot (6, 7). U našich pacientů s pozitivní rodinnou anamnézou byly laboratorní hodnoty typické pro diagnózu XLH, hodnoty FGF23 byly u staršího chlapce jen mírně zvýšené a u mladšího sourozence při horní hranici normy. U obou chlapců však byly vyšetřovány již po zahájení konvenční terapie. V některých případech mohou mít pacienti s XLH hodnoty FGF23 nepřiměřeně v normě, navíc hodnoty FGF23 snižuje právě suplementace fosfáty (8). Genetická analýza prokáže mutace v genu PHEX zhruba u 70 % pacientů bez pozitivní rodinné anamnézy a u 85–90 % pacientů s familiárním výskytem, není však při typických nálezech k potvrzení diagnózy vyžadována (6, 9). U našich pacientů a jejich rodiny genetická analýza zatím nebyla uzavřena a na výsledky čekáme. Péče o pacienty s XLH zahrnuje multioborový přístup a hlavním principem léčby je úprava známek rachitidy, úprava deformit dolních končetin, odstranění bolestí a obtíží s chůzí, zlepšení mineralizace kostí a zubů, zlepšení růstu a prevence dalších komplikací (6, 10). Konvenční léčba spočívá v suplementaci fosfátů a podávání aktivních forem vitamínu D. Fosfáty se používají nejčastěji ve formě roztoků připravených magistraliter a doporučené dávkování se pohybuje v rozmezí 20–60 mg fosforu/kg/den s rozdělením do 4–6 denních dávek u menších dětí a do 2–3 denních dávek u adolescentů ke zlepšení adherence k léčbě. Z aktivních forem vitamínu D lze použít kalcitriol nebo alfacalcidol zpravidla v iniciační dávce 30 ng/kg/den s titrací dávky tak, aby se hodnoty parathormonu pohybovaly v dolní části referenčního rozmezí. Limitací fosfátové suplementace je nepříjemná chuť roztoku a podráždění gas-

Obr. 7. Genua vara u mladšího z chlapců


trointestinálního traktu s průjmy, zvracením a bolestmi břicha. V případě našich pacientů byl roztok vyměněn za preferovanější tobolky, které byly lépe tolerovány zejména starším chlapcem. U mladšího sourozence došlo ke zmírnění, ale ne úplnému odstranění gastrointestinálních obtíží. Konvenční léčba může být zatížena nežádoucími účinky, ke kterým patří nefrokalcinóza popisovaná u 30–70 % pacientů, rozvoj chronického onemocnění ledvin a sekundární hyperparatyreóza (11). Konvenční léčba také nezajistí až u 60 % pacientů s XLH dostatečné zlepšení růstu. Rutinní léčba rekombinantním lidským růstovým hormonem není doporučována, ale je ke zvážení u dětí s malým vzrůstem za předpokladu normálních hladin alkalické fosfatázy a parathormonu (12). Alternativou konvenční terapie je léčba burosumabem, humanizovanou monoklonální protilátkou neutralizující FGF23, kterou lze použít od jednoho roku věku u pacientů s nedostatečným efektem či komplikacemi konvenční terapie (13).

Závěr

XLH je vzácné onemocnění, které bývá často diagnostikováno opožděně, a to i v rodinách s familiárním výskytem. Neléčené nebo nedostatečně léčené onemocnění vede k deformitám kostí dolních končetin, bolestem, malému vzrůstu a zubním komplikacím. Včasné zahájení léčby podstatně zlepšuje prognózu stran kvality života těchto pacientů. Limitací a úskalím konvenční terapie je často špatná tolerance fosfátových preparátů vedoucí k non-adherenci a tím nedostatečnému efektu léčby.

LITERATURA

1. Penido MG, Alon U. Phosphate homeostasis and its role in bone health. *Pediatric nephrology* 2012; 27: 2039–2048.
2. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KL. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 1381–1388.
3. Fuente R, Gil-Peña H, Claramunt-Taberner D. et al. X-linked hypophosphatemia and growth. *Rev Endocr Metab Disord* 2017; 18: 107–115.
4. Rothenbuhler A, Fadel N, Debza Y, et al. High Incidence of Cranial Synostosis and Chiari I Malformation in Children With X-Linked Hypophosphatemic Rickets (XLHR). *J Bone Miner Res*. 2019; 34: 490–496.
5. Rothenbuhler A, Schnabel D, Högl W, Linglart A. Diagnosis, treatment-monitoring and follow-up of children and adolescents with X-linked hypophosphatemia (XLH). *Metabolism*. 2020;103 S:153892. doi: 10.1016/j.metabol.2019.03.009.
6. 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(7): 435–455.
7. Lambert AS, Linglart A. Hypocalcaemic and hypophosphatemic rickets. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018; 32(4): 455–476.
8. Ozono K Endo I, Fukumoto S, Endo I, Fukumoto S, Ozono K, et al. Clinical usefulness of measurement of fibroblast growth factor 23 (FGF23) in hypophosphatemic patients: proposal of diagnostic criteria using FGF23 measurement. *Bone*. 2008; 42(6): 1235–1239.
9. Guven A, Al-Rijjal RA, BinEssa HA, et al. Mutational analysis of PHEX, FGF23 and CLCN5 in patients with hypophosphataemic rickets. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017; 87(1): 103–112.
10. Linglart A, Bissot-Duplan M, Briot K, et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocr Connect*. 2014; 3: R13–R30.
11. Goodyer PR, Kronick JB, Jequier S, Reade TM, Scriver CR. Nephrocalcinosis and its relationship to treatment of hereditary rickets. *J Pediatr*. 1987; 111(5): 700–704.
12. Quinlan C, Guegan K, Offiah A, et al. Growth in PHEX-associated X-linked hypophosphatemic rickets: the importance of early treatment. *Pediatr Nephrol*. 2012; 27: 581–588.
13. Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA, et al. Burosumab Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia. *N Engl J Med*. 2018; 378: 1987–1998.

X-vázaná hypofosfatemie XLH se závažnými komplikacemi konvenční terapie

MUDr. Terezie Šuláková, Ph.D.

Klinika dětského lékařství, FN Ostrava

X- vázaná hypofosfatemie (XLH) je chronické, progresivní onemocnění a nejběžnější forma vrozené hypofosfatemické křivice (ztráty fosforu, P) způsobené mutací v genu *PHEX*. Onemocnění se nejčastěji projevuje v dětství deformacemi dolních končetin a malým vzrůstem. Diagnostika onemocnění je často opožděná vzhledem ke vzácnému výskytu onemocnění. Včasná konvenční terapie, která zahrnuje substituci fosforu a podávání aktivní formy D vitamínu, zlepšuje růst a hojení rachitidy, ale u významné části pacientů je neúspěšná a má až v 60 % závažné nežádoucí účinky na ledviny. Uvádíme případ chlapce s XLH, u něhož se vyskytly komplikace konvenční léčby – hyperkalciurie a nefrokalcinóza s rozvojem chronického onemocnění ledvin, sekundární hyperparatyreóza a rovněž vzácně se vyskytující kardiovaskulární postižení.

Klíčová slova: děti, hyperkalciurie, hypertenze, hypofosfatemická křivice, hyperparatyreóza, nefrokalcinóza.

X-linked hypophosphataemia (xlh) with severe complications of conventional therapy

XLH is a chronic, progressive disorder of renal phosphate (P) wasting and the most common form of heritable hypophosphatemic rickets. XLH is caused by a loss-of-function mutation in the *PHEX* gene. XLH patients most commonly present themselves in childhood with bowing deformities of the legs and small stature. Because of its rarity, the diagnosis and specific treatment of XLH are frequently delayed. The early conventional therapy includes phosphate and active form of D vitamin and improves growth and rickets healing, however in a substantial proportion of patient it is unsuccessful and has adverse effects on kidney, which has been reported in 60% of patients with XLH. We report a boy with XLH and many adverse effects of conventional therapy – hypercalciuria and nephrocalcinosis with progression to chronic kidney disease, secondary hyperparathyroidism and also rare cardiovascular disease.

Key words: children, hypercalciuria, hypertension, hyperparathyroidism, hypophosphatemic rickets, nephrocalcinosis.

Úvod

X-vázaná hypofosfatemie (XLH, z angl. X-linked hypophosphataemia) je chronické, progresivní onemocnění a nejběžnější forma vrozené hypofosfatemické křivice způsobená ztrátami fosforu (P) v ledvinách s incidencí 3,9/100 000 živě narozených a prevalencí 1,7/100 000 dětí. Podkladem onemocnění je mutace v genu *PHEX* (Xp22.1) (1, 2). Gen kóduje enzym *PHEX* (fosfáty regulující neutrální endopeptidáza) vázaný na povrchu buněk (predominantně osteocyty, osteoblasty, zuby). Mutace vede ke ztrátě funkce *PHEX* genu a následně zvýšené sekreci fosfaturického hormonu FGF23 (fibroblast growth factor 23), produkovaného zejména osteocyty. To vysvětluje většinu charakteristických příznaků onemocnění: ztráty fosforu vedoucí k hypofosfatemii, sníženou syntézu aktivního vitamínu D (1,25 (OH)₂ vitamin D), křivici, osteomalacii, disproporcionální malou

postavu, deformity a bolesti dolních končetin, špatnou mineralizaci zubů u dětí a hyperparatyroidismus, osteomalacii, entezopatie, osteoartritu a pseudofrakturny u dospělých osob. Typická je kachní chůze a problém ujít větší vzdálenost ve srovnání s vrstevníky. Diagnóza onemocnění je založena na typických klinických, biochemických a RTG známkách onemocnění (1, 3) a případně genetické analýze (2) (viz tabulka 1 a 2). Klinické známky onemocnění se vyvíjejí mezi 1–2. rokem života, ale protože se jedná o vzácné onemocnění, diagnóza a nasazení specifické léčby je často opožděné. Biochemické testování je důležité nejen pro stanovení diagnózy (hladina FGF23, TmP/GFR), ale také pro monitorování pacientů před a během terapie. Časná léčba, která zahrnuje perorální suplementaci fosforu doplněnou o aktivní D vitamin (tzv. konvenční léčba), má za cíl léčit křivici a zabránit progresivnímu růstovému selhání a tvorbě zubních

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Terezie Šuláková, Ph.D., terezie.sulakova@fno.cz

Klinika dětského lékařství, 17. listopadu 1790/5, 708 52 Ostrava-Poruba

Cit. zkr: Pediatr. praxi 2020; (Suppl C): 26–31

Článek přijat redakcí: 16. 8. 2020

Článek přijat k publikaci: 6. 10. 2020

abscesů. U značné části pacientů je však neúspěšná, protože stimuluje FGF23, což vede k dalším ztrátám fosforu (vzniká bludný kruh), a je spojena s významným rizikem nežádoucích účinků, jako je hyperparatyroidismus a nefrokalcinóza. V roce 2018 byla v Evropě i České republice povolena léčba Burosumabem – plně humanizovanou monoklonální protilátkou IgG1 proti FGF23 (neutralizační efekt), která je efektní stranou normalizace hladin fosforu, zlepšení růstu a postrádá vedlejší komplikace konvenční léčby.

Cílem práce je popis případu pacienta s XLH, u kterého konvenční léčba – v té době jediná možná – byla spojena s nežádoucími vedlejšími účinky: s hyperparatyroidismem, nefrokalcinózou, hypertenzí, kardiomyopatií a rozvojem chronického onemocnění ledvin.

Kazuistika

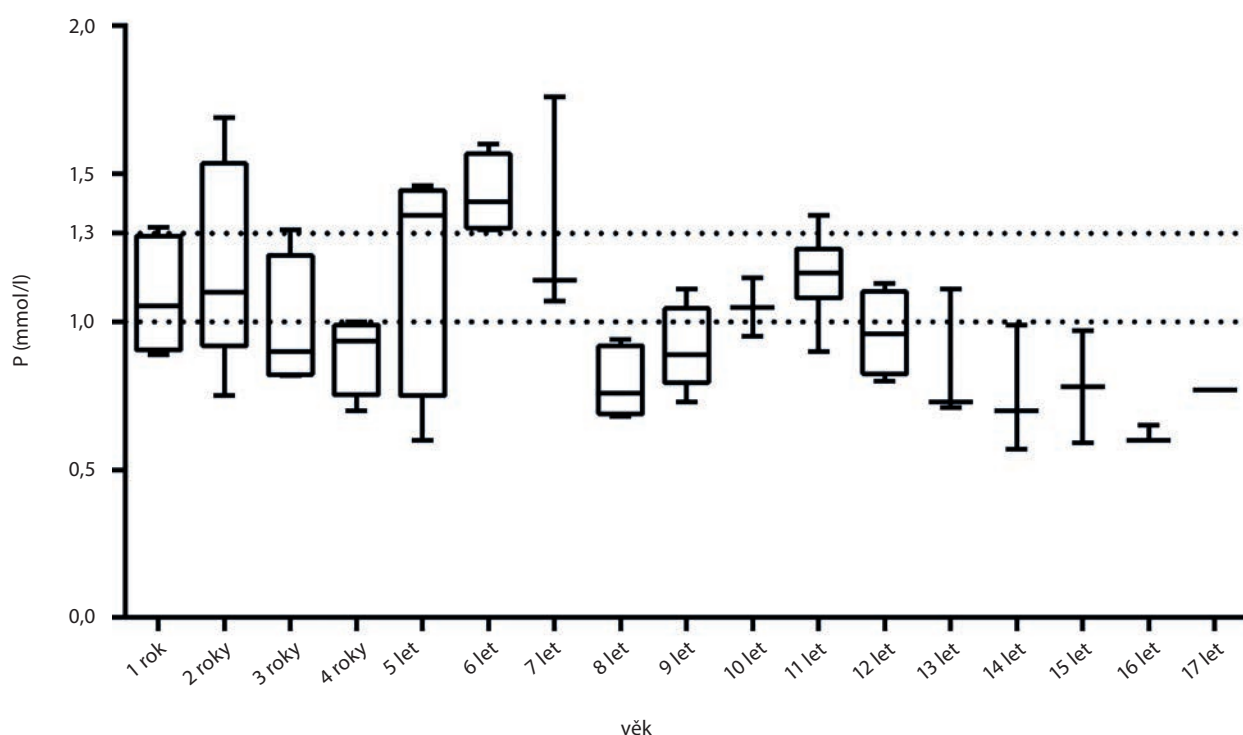
Pacient se narodil v roce 1993. Jeho matka jevila rovněž částečné příznaky onemocnění XLH – byla menšího vzrůstu (150 cm), měla alopecii od 20 let a mírně zakřivené dolní končetiny, náznak kolébavého stereotypu chůze a byla zvýšeně unavená. Byla léčena vitaminem D a roztokem fosfátu, během léčby měla normální ledvinové funkce. V 15 letech prodělala korekční operaci dolních končetin. Otec dítěte zemřel ve 45 letech na infarkt myokardu, v jeho rodině zemřel na infarkt myokardu v mladším věku ještě jeho otec a bratr a matka na cévní mozkovou přírodu. Otec matky měl potíže s vysokým krevním tlakem. Sourozence chlapec neměl. Perinatální anamnéza dítěte byla v normě, jeho porodní hmotnost byla 2400 g a porodní délka 48 cm (7. percentil, 38. gestační týden) – lehce nižší. Během kojeneckého období měl normální kalcemii, ve 3. měsíci věku byla zjištěna vysoká alkalická fosfatáza (14,34 μ kat/l). Křečové projevy se v kojeneckém věku nevyskytly. Ve 13. měsících

věku byla u dítěte zjištěna hypofosfatemie pod 1 mmol/l, (viz věkově vázané referenční hodnoty v tabulce č. 2), objevilo se zakřivení femurů i tibií (genua vara). Dítě bylo odesláno ke sledování do dětské revmatologické poradny. V 17 měsících věku chlapec prodělal kompletní vyšetření s průkazem normální kalcemie a kalcie (Ca/kreatininový index 0,14 mmol/mmol, norma k věku < 1,25 mmol/mmol), hypofosfatemie a hyperfosfaturie (odpady fosforu vyšší o 50% proti normě),

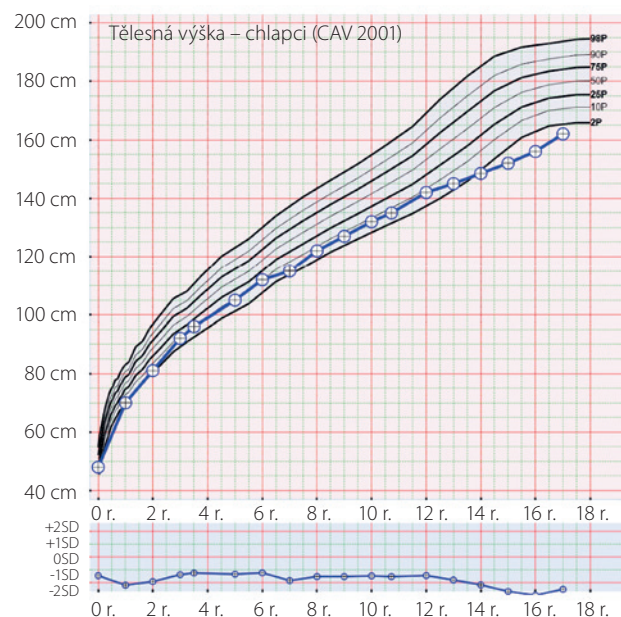
Tab. 1. Klinické, biochemické a RTG známky XLH u dětí

Klinické známky
S nástupem chůze progresivní
zakřivení DKK
pokles růstové rychlosti
Charakteristické známky křivice
kraniotabes
rachitický růženec
Harrisonova rýha
otok epifyzy
Biochemické známky
normální kalcium v séru
velmi nízký fosfor v séru
zvýšená alkalická fosfatáza
zvýšené PTH
snížený nebo normální 1,25 (OH) ₂ D vitamin
zvýšené FGF23
redukován TmP/GFR (tubulární resorpce fosfátu korigovaná glomerulární filtrací; potvrzuje renální ztráty fosforu)
RTG známky
širší metafýzy (jakékoliv)
rachitický růženec (špatná mineralizace)
FGF23 – fibroblast growth factor 23, PTH – parathormon

Obr. 1. Graf hladiny P v průběhu sledování



vysoká alkalická fosfatáza (16,4 $\mu\text{kat/l}$, norma 1,35–7,5 $\mu\text{kat/l}$), normální hladiny PTH (2,751 pmol/l, 1,6–6,9 pmol/l), normálních hodnot glomerulární filtrace (1,166 ml/s/1,73 m²) a acidobazické rovnováhy. Metabolický screening byl rovněž v normě. Bylo provedeno ultrazvukové vyšetření ledvin s normálním nálezem. Na RTG byly potvrzeny typické známky rachitidy – rozšíření metafýz předloketních kostí (na ulně i pohárkovité defigurace), femurů a tibií. Současně bylo patrné varózní postavení DKK. Klinické, laboratorní a RTG známky vedly k diagnóze XLH. V době sledování pacienta nebylo genetické vyšetření ani laboratorní vyšetření FGF23 ještě běžně k dispozici. U chlapce byla zahájena konvenční terapie (substituce P fosfátovým roztokem 40 mg/kg/den a podávání aktivní formy D vitamínu, dihydrotachysterol, Tachystin, 20 ng/kg/den), která byla průběžně laboratorně monitorována. Nasazenou léčbu chlapec dobře snášel, došlo k normalizaci alkalické fosfatázy. Při kontrolním vyšetření ve 2 letech a 8 měsících byla u chlapce zjištěna normokalcemická hyperkalciurie (Ca/kreatininový index 1,49 mmol/mmol), a na sono ledvin incipientní známky nefrokalcinózy. Vzhledem k nálezům bylo upraveno dávkování D vitamínu a do léčby přidán hořčík jako prevence formace ledvinných kamenů. Chlapec byl sledován dále revmatologem s pravidelnými kontrolami laboratorních parametrů (hodnoty P viz obrázek 1), ultrazvuku ledvin, rentgenových nálezů a růstu (viz obrázek 2). Růst chlapce se pohyboval mezi 0,5–10. percentilem tělesné výšky. Bolesti končetin ani zlomeniny nebyly zaznamenány. Při kontrole RTG snímků dolních i horních končetin byly nadále patrné varózní deformity, ale rovněž známky zhojení rachitických změn. Osteomalatické změny nebyly popisovány. Hodnoty P v séru byly variabilní, většinou pod normální hodnotu P k věku (viz obrázek 1). Na kontrolách ledvin ultrazvukem byly od roku 1996 opakovaně popisovány hyperechogenity parenchymu (obrázek 3), v 7 letech bylo provedeno CT ledvin, které potvrdilo nefrokalcinózu. Dutý systém ledvin byl bez známek obstrukce. K nefrologickému sledování pro nefrokalcinózu a nález ojedinělých cyst na ledvinách byl chlapec odeslán až v 11 letech věku. Hodnota TmP/GFR byla 0,0642 mmol/l, hluboce pod normou viz tabulka č. 2. Stav byl hodnocen jako chronické onemocnění ledvin (s normální hodnotou glomerulární filtrace a bez proteinurie). Současně byla zachycena závažná hypertenze a sekundární hyperparatyreóza (PTH 495 ng/l, norma 18,49–88,02 ng/l), současná kalcemie (2,47 mmol/l) i kalciurie (kalcium/kreatininový index 0,32 mmol/mmol) byla v normě. Byla provedena úprava léčby – redukce substituce/suplementace P a změna typu aktivní formy D vitamínu na calcitriol. Přes provedenou změnu léčby se v průběhu následujících měsíců rozvinula terciární hyperparatyreóza (PTH 1160 ng/l) a bylo nutno dále redukovat substituci P a navyšovat calcitriol. Po další úpravě medikace hodnoty PTH postupně klesly – za 2 měsíce na 658 ng/l, za 4 měsíce na 114 ng/l a dále hodnoty přetrvávaly okolo 92 ng/l (lehce nad normou). Hypertenze (dle příležitostného měření až 126/83 mmHg, i 24hodinové měření TK = ABPM; hodnoty systolického i diastolického TK ve všech sledovaných periodách na ABPM všechny nad 98. a následně nad 100. percentilem jak k výšce, tak k věku) byla u chlapce obtížně kompenzovatelná, částečně pro non-compliance v léčbě. Na echokardiografii byla prokázána hypertrofie levé komory srdeční (hodnoty LVM a LVMi byly na 95. percentilu k věku, obrázek 4). V dalším průběhu byla u chlapce

Obr. 2. Růstová křivka chlapce


Tabulka dat

Datum	Věk	Výška	P výšky	SDS výšky
11. 8. 1993	0 r.	48 cm	7	- 1,46 SD
11. 8. 1994	1 r.	70 cm	1,4	- 2,2 SD
11. 8. 1995	2 r.	81 cm	2,7	- 1,92 SD
11. 5. 1996	3 r.	92 cm	8	- 1,38 SD
13. 2. 1997	3,5 r.	96 cm	10	- 1,25 SD
11. 8. 1998	5 r.	105 cm	9	- 1,35 SD
11. 8. 1999	6 r.	112 cm	11	- 1,24 SD
11. 8. 2000	7 r.	115 cm	3,3	- 1,84 SD
11. 8. 2001	8 r.	122 cm	6	- 1,53 SD
11. 8. 2002	9 r.	127 cm	6	- 1,53 SD
11. 8. 2003	10 rk.	132 cm	7	- 1,48 SD
3. 5. 2004	10,75 r.	135 cm	6	- 1,54 SD
11. 8. 2005	12 r.	142 cm	7	- 1,45 SD
11. 8. 2006	13. r	145 cm	3,6	- 1,8 SD
11. 8. 2007	14 r.	148,5 cm	1,5	- 2,18 SD
11. 8. 2008	15 r.	152 cm	0,3	- 2,69 SD
11. 8. 2009	16 r.	156 cm	0,1	- 2,99 SD
11. 8. 2010	17 r.	162 cm	0,6	- 2,53 SD

P – percentil, SD – směrodatná odchylka, SDS – skóre směrodatné odchylky

Tab. 2. Normální rozmezí hodnot fosforu v séru a TmP/GFR dle věku (4, 5)

věk	P (mmol/l)	Věk	Pohlaví	TmP/GFR (mmol/l)
0–5 dní	1,55–2,65	novorozenec	obě	1,43–3,43
1–3 roky	1,25–2,10	3 měsíce	obě	1,48–3,30
4–11 let	1,20–1,80	6 měsíců	obě	1,15–2,60
12–15 let	0,95–1,75	2–15 let	obě	1,15–2,44
> 15 let	0,90–1,50	25–35 let	muži	1,00–1,35
		25–35 let	ženy	0,96–1,44
		45–55 let	muži	0,90–1,35
		45–55 let	ženy	0,88–1,42
		65–75 let		0,80–1,35

P – fosfor v séru, TmP/GFR – tubulární resorpce fosfátu korigovaná glomerulární filtrací

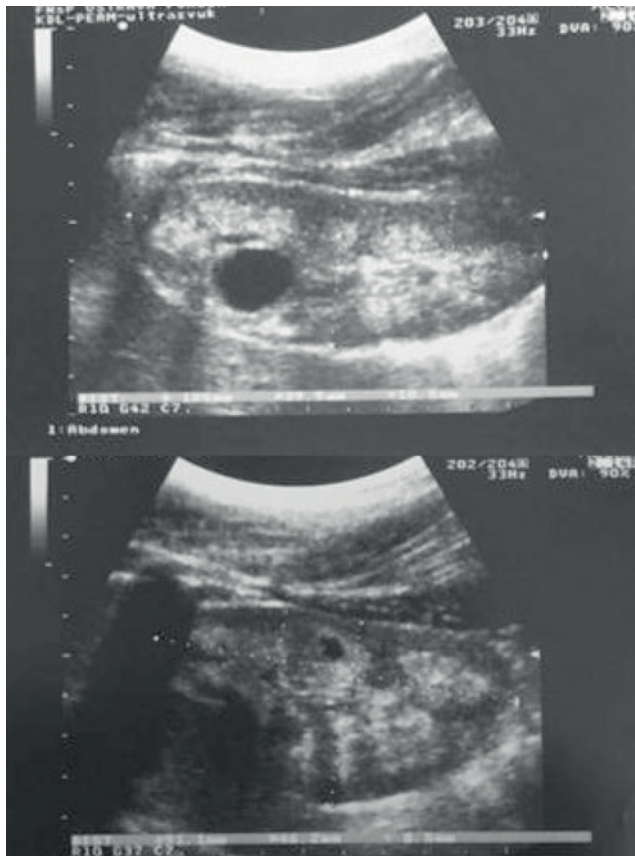
od 13 let opakovaně zachycena hyperkalciurie (odpad vápníku do moče 5,5–7,5 mmol/24h), na ultrazvuku došlo k progresi nefrokalcinózy. Pacient se během kontrol jevil značně unavený, depresivní, hůře se pohyboval. Nabízenou psychologickou pomoc odmítl. Hypertenze se nedařila kompenzovat ani při trojkombinaci antihypertenziv. Následně byla zjištěna nespokojenost pacienta jak stran antihypertenziv, tak stran suplementární terapie. Hoch perorální substituční léčbu fosfátovým roztokem dle matky od 10 let špatně snášel a následně ji cca od 14 let zcela vysadil, antihypertenziva neužíval. Podobně pak calcitriol. Na kontroly přestal v 15 letech docházet.

Diskuze

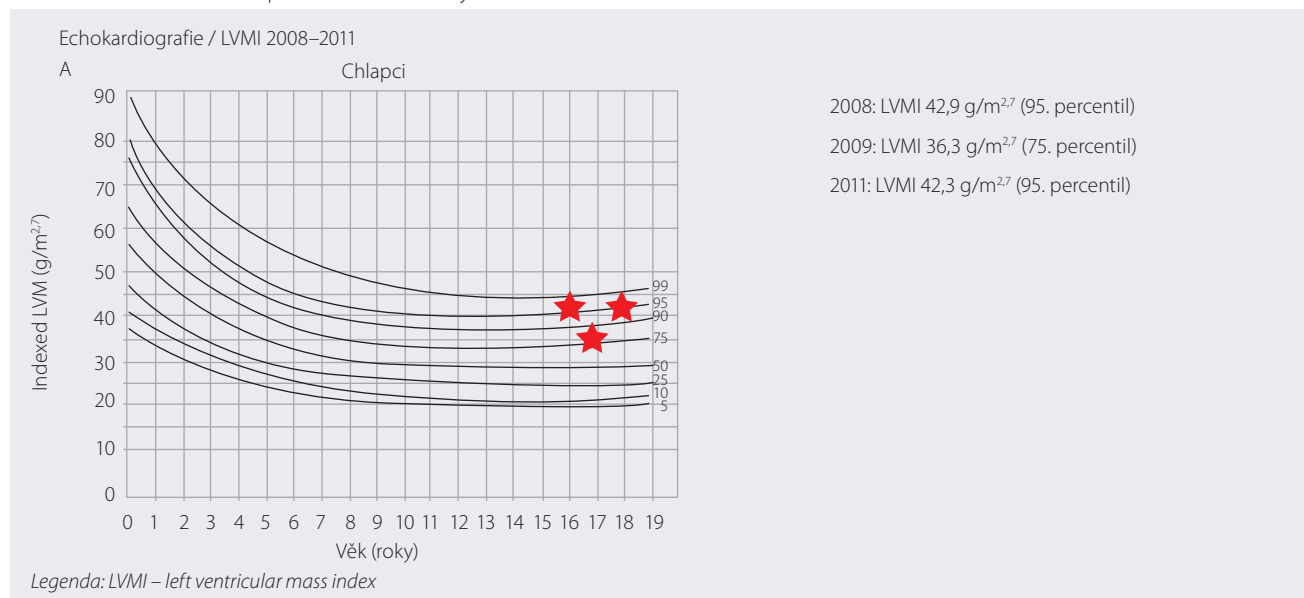
Fenotypové spektrum XLH se pohybuje od izolované hypofosfemie po závažné formy s prakticky kompletním obrazem onemocnění. Nejčastěji se diagnostikuje v prvních dvou letech života, ale některé mírné formy mohou být občas diagnostikovány až v dospělosti. Pro včasnou diagnózu jsou zásadní (tabulka 1) jak klinické a RTG známky onemocnění, tak biochemická diagnostika, která nabývá na významu zejména u mírných forem. Dvě hlavní laboratorní charakteristiky jsou nízká hladina P v séru a redukovaná tubulární resorpce P korigovaná glomerulární filtrací (TmP/GFR, viz tabulka 2), tedy parametr prokazující renální ztráty P. Tyto dva parametry jsou v současnosti také využívány k monitoraci efektivity moderní biologické léčby onemocnění (proti látka proti FGF23, Burosumab). Další biochemické laboratorní známky podporující diagnózu zahrnují normální hodnoty kalcia v séru a moči, vysokou alkalickou fosfatázu, normální hladinu 25-hydroxyvitaminu D, nepřiměřeně normální nebo nižší hodnotu calcitriolu v séru v přítomnosti hypofosfatemie, normální až lehce zvýšenou hodnotu PTH (1), nepřítomnost proteinurie a metabolických poruch (aminoacidurie, bikarbonaturie, glykosurie) (3). Protože normální hladina fosforu v séru je rozdílná v závislosti na věku a příjmu z potravy, je důležité použít referenční hodnoty dle věku a měřit vzorky krve a moči nalačno (4, 5). V poslední době se pro diagnostiku nikoli však terapeutickou monito-

raci využívá navíc stanovení hodnoty FGF23 v séru, která u tohoto onemocnění bývá vysoká (3). U našeho pacienta byla diagnóza stanovena v r. 1995 – chlapec splňoval, klinické RTG i laboratorní charakteristiky onemocnění. TmP/GFR bylo provedeno až při vyšetření v nefrologické ambulanci již v rámci léčby, nicméně ukazovalo stále redukované hodnoty tohoto parametru a doplnilo diagnostický soubor. V době sledování pacienta na rozdíl od současnosti nebylo genetické vyšetření ani laboratorní vyšetření FGF23 ještě běžně k dispozici.

Obr. 3. Ultrazvuk ledvin



Obr. 4. Grafické zhodnocení parametrů levé komory



Konvenční léčba, zahrnující substituci fosfátu a aktivní formu vitamínu D, je zahájena u dětí v době diagnózy a zaměřuje se na korekci kostních deformit a odstranění bolestivosti (6). Cílem léčby je zhojení křivice nikoliv normalizace hladin sérového P. Naopak normalizace koncentrace sérového P často ukazuje na „overtreatment“ a zvýšené riziko komplikací konvenční léčby. K této situaci zřejmě mohlo dojít u našeho pacienta mezi 5–8 lety věku, viz graf 1, nicméně známky nefrokalcinózy byly patrné již po roce konvenční léčby, kdy hodnoty P v séru byly podstatně nižší a známky hyperparatyreózy byly zachyceny až v 11 letech věku. Časná léčba je spojena s lepšími výsledky zejména stran růstu, což platilo i pro našeho pacienta, jehož růstová křivka se pohybovala mezi 2.–10. percentilem pokud v léčbě spolupracoval, jak je patrné z grafu na obrázku č. 2. Substituce P se doporučuje v dávce 20–60 mg/kg/den (0,7–2,0 mmol/kg/den) rozděleně 4–6x za den u kojenců a předškolních dětí, 3x denně u starších dětí resp. adolescentů kvůli dosažení compliance. Dávka se upravuje podle zlepšení RTG známek křivice, růstu, hodnot alkalické fosfatázy a PTH. U pacientů s mírným fenotypem se doporučují nižší dávky. Léčba fosforem musí být probíhat současně s léčbou aktivní formou D vitamínu, protože podávání samotných fosfátů vede k hyperparatyroidismu a dalším ztrátám fosforu. Aktivní formy vitamínu D brání deficienci calcitriolu, vedou k zvýšení absorpce P ze střeva a brání hyperparatyroidismu. Aktivní forma vitamínu D se podává ve formě calcitriolu (20–30 ng/kg/den) nebo alfacalcidolu (30–50 ng/kg/den). Někteří specialisté upřednostňují iniciační roční podávání calcitriolu v dávce 50–70 ng/kg/den (s maximální dávkou 3,0 µg denně) s redukcí dávky po 12 měsících. Dávka je upravována podle hodnot alkalické fosfatázy, PTH a exkrece vápníku do moče. Večerní podávání calcitriolu/alfacalcidolu je preventivním opatřením proti excesivnímu vstřebávání Ca ze střeva po jídle a následně hyperkalciurie.

Konvenční léčba je spojena s vysokým rizikem vzniku nežádoucích účinků léčby se vznikem hyperkalciurie a nefrokalcinózy (až u 60 % dětí, 30–70 % pacientů s XLH), případně nefrolitiázy a následně chronického onemocnění ledvin se všemi důsledky. Se vznikem nefrokalcinózy a hyperkalciurie jsou zřejmě spojeny vyšší dávky aktivního vitamínu D a prolongovaná léčba fosfáty (3, 7, 8, 9). Asociace mezi dávkou vitamínu D a vznikem nefrokalcinózy je však ve studiích nacházena méně frekventně proti asociaci s podáváním P (1). Na druhé straně, příliš vysoké dávky aktivního vitamínu D nebo nedostatečný perorální přísun P mohou snížit kostní obrat a ohrozit hojení křivice a růst a nedostatečné dávky aktivního vitamínu D jsou také spojeny s nízkou absorpcí vápníku ze střeva, perzistující křivicí, vysokou hodnotou alkalické fosfatázy a PTH (1). „Overtreatment“ fosforem je spojen s hyperparatyreózou (sekundární nebo terciární). Sekundární hyperparatyreóza vzniká jako důsledek dlouhodobé stimulace buněk příštítných tělísek vysokou hladinou FGF23 a v důsledku dlouhodobé léčby P a také ze suprese hladin 1,25-dihydroxyvitamínu D vysokou hladinou FGF23. Vznik hyperparatyroidismu u našeho pacienta byl nejspíš

kombinací všech těchto faktorů – dlouhodobě vysoké hladiny FGF23, dlouhodobého podávání suplementů P a vyšších hodnot P v séru v určitém časovém období, byť byly dávky P průběžně upravovány.

Studie o kardiovaskulárních abnormitách a hypertenzi u pacientů s XLH jsou nečetné, nekonzistentní a tyto příznaky jsou považovány většinou za následek konvenční terapie nebo důsledek zvýšené reabsorpce Na působením FGF23 (10). Hypertenze je jednou z charakteristických komplikací XLH, která má sice více příčin, ale je hlavně spjata s prolongovaným sekundárním nebo terciárním hyperparatyroidismem – asi ve třetině případů dospělých pacientů a pětina dětských pacientů s touto problematikou, a dále se vznikem nefrokalcinózy. V případech spojených s nefrokalcinózou a hyperparatyroidismem se hypertenze popisuje až v 50 % případů (děti i dospělí). Hypertenze u pacientů s XLH má časný začátek (druhá a třetí dekáda života) a u dospělých pacientů korelovala se sníženou glomerulární filtrací u třetiny pacientů (11, 12). Raritně byla u některých dětí také popsána časná hypertrofie levé komory srdeční (11). Samotný exces FGF23 může mít navíc škodlivý dopad na zdraví pacienta sám o sobě, protože ovlivňuje metabolismus a kardiální funkce (hypertrofie kardiomyocytů, vaskulární kalcifikace, mrtvice, endoteliální dysfunkce), což je popisováno zejména u chronického onemocnění ledvin (13, 14, 15). V případě chronického onemocnění ledvin působí FGF23 jak cestou akcelerace aterosklerózy (13, 16), tak přímo buď interakcí s FGFR4 (indukce hypertrofie kardiomyocytů) (17, 18, 15) nebo FGFR (indukce hypertenze a vaskulárních kalcifikací) (19). Přes analogii je třeba podotknout, že hodnoty FGF23 jsou u chronického onemocnění ledvin významně vyšší proti těm, které nacházíme u XLH. Nicméně i u pacientů s XLH vzhledem k vysokým hladinám FGF23 bude namístě pečlivě monitorovat TK (ABPM) a sledovat vývoj srdeční struktury a srdečních funkcí.

Závěr

XLH je vzácné onemocnění, fenotypově variabilní od lehčích forem typu izolované hypofosfatemie po závažné formy s prakticky kompletním obrazem onemocnění. Včasné diagnostické posouzení (klinika, rentgenové vyšetření, biochemické parametry) jsou zásadní pro včasné nasazení substituční terapie. Včasné nasazení konvenční substituční léčby je totiž spojeno s lepšími výsledky stran růstu pacienta a hojení rachitických změn. Tato léčba je ale také zatížena významnými nežádoucími efekty, které ve svém důsledku vedou k chronickému poškození ledvin a kardiovaskulárního systému. Péče o pacienta proto nutně musí být multioborová (endokrinolog, nefrolog, ortoped, stomatolog, osteolog, kardiolog) s pečlivě plánovanou monitorací jednotlivých parametrů a upravováním terapie v návaznosti na tuto monitoraci.

Práce byla podpořena grantem ministerstva zdravotnictví České republiky, MZ ČR 12RVO-FNOs/2018

LITERATURA

- Haffner D, Francesco E, Deborah M. EASTWOOD et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nature Reviews Nephrology* [online]. 2019; 15(7): 435–455 [cit. 2020-06-15]. DOI: 10.1038/s41581-019-0152-5. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/s41581-019-0152-5>.
- 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 Medical Genetics* [online]. 2011; 12(1) [cit. 2020-06-15]. DOI: 10.1186/1471-2350-12-116. Dostupné z: <http://bmcmendgenet.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2350-12-116>
- Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan De Beur SM, Insogna KL. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *Journal of Bone and Mineral Research* [online]. 2011; 26(7): 1381–1388 [cit. 2020-06-15]. DOI: 10.1002/jbmr.340. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/jbmr.340>.
- Lockitch G, Halstead AC, Albersheim S, Maccallum C, Quigley G. Age- and sex-specific pediatric reference intervals for biochemistry analytes as measured with the Ektachem-700 analyzer. *Clin Chem.* [online]. 1988; 34(8): 1622–1625 [cit. 2020-06-15].
- Payne RB. Renal Tubular Reabsorption of Phosphate (TmP/GFR): Indications and Interpretation. *Annals of Clinical Biochemistry: An international journal of biochemistry and laboratory medicine* [online]. 1998; 35(2): 201–206 [cit. 2020-06-15]. DOI: 10.1177/000456329803500203. Dostupné z: <http://acb.sagepub.com/lookup/doi/10.1177/000456329803500203>.
- Mäkitie O, Doria A, Kooh SW, Cole WG, Daneman A, Sochett E. Early Treatment Improves Growth and Biochemical and Radiographic Outcome in X-Linked Hypophosphatemic Rickets [online]. 2003; 88(8): 3591–3597 [cit. 2020-06-15]. DOI: 10.1210/jc.2003-030036. Dostupné z: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2003-030036>.
- Mäkitie O, Kooh SW, Sochett E. Prolonged high-dose phosphate treatment: a risk factor for tertiary hyperparathyroidism in X-linked hypophosphatemic rickets. *Clinical Endocrinology* [online]. 2003; 58(2): 163–168 [cit. 2020-06-22]. DOI: 10.1046/j.1365-2265.2003.01685.x. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2265.2003.01685.x>
- Keskin M, Savaş-Erdeve Ş, Sağsak E, Çetinkaya S, Aycan Z. Risk factors affecting the development of nephrocalcinosis, the most common complication of hypophosphatemic rickets. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* [online]. 2015; 28: (11–12) [cit. 2020-06-22]. DOI: 10.1515/jpem-2014-0447. Dostupné z: <https://www.degruyter.com/doi/10.1515/jpem-2014-0447>.
- Vaisbich MH, Koch VH. Hypophosphatemic rickets: results of a long-term follow-up. *Pediatric Nephrology* [online]. 2006; 21(2): 230–234 [cit. 2020-06-22]. DOI: 10.1007/s00467-005-2077-4. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00467-005-2077-4>.
- Beck-Nielsen, SS – Bec-Nielsen SS, Mughal Z, Haffner D et al. FGF23 and its role in X-linked hypophosphatemia-related morbidity. *Orphanet Journal of Rare Diseases* [online]. 2019; 14(1): [cit. 2020-06-22]. DOI: 10.1186/s13023-019-1014-8. Dostupné z: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-019-1014-8>.
- Uri AS, Monzavi R, Lilien M, Rasoulpour M, Mitchell E, Yadin GO. Hypertension in hypophosphatemic rickets role of secondary hyperparathyroidism. *Pediatric Nephrology* [online]. 2003; 18(2): 155–158 [cit. 2020-06-22]. DOI: 10.1007/s00467-002-1044-6. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00467-002-1044-6>.
- Nakamura Y, Takagi M, Takeda R, Miyai K, Hasegawa Y. Hypertension is a characteristic complication of X-linked hypophosphatemia. *Endocrine Journal* [online]. 2017; 64(3): 283–289. [cit. 2020-06-22]. DOI: 10.1507/endocrj.EJ16-0199. Dostupné z: https://www.jstage.jst.go.jp/article/endocrj/64/3/64_EJ16-0199/_article.
- Mirza MAI, Johan Alsö, Hammarstedt A, et al. Circulating Fibroblast Growth Factor-23 Is Associated With Fat Mass and Dyslipidemia in Two Independent Cohorts of Elderly Individuals. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* [online]. 2011; 31(1): 219–227. [cit. 2020-06-15]. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.214619. Dostupné z: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/ATVBAHA.110.214619>.
- Faul Ch, Amaral PA, Oskouei B, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *Journal of Clinical Investigation* [online]. 2011; 121(11): 4393–4408. [cit. 2020-06-15]. DOI: 10.1172/JCI46122. Dostupné z: <http://www.jci.org/articles/view/46122>.
- Leifheit-Nestler M, Große Siemer R, Flasbart K, et al. Induction of cardiac FGF23/FGFR4 expression is associated with left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation* [online]. 2016; 31(7): 1088–1099. [cit. 2020-06-15]. DOI: 10.1093/ndt/gfv421. Dostupné z: <https://academic.oup.com/ndt/article/31/7/1088/1751838>.
- Shah NH, Dong CH, ELKIND MSV, et al. Fibroblast Growth Factor 23 Is Associated With Carotid Plaque Presence and Area. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* [online]. 2015; 35(9): 2048–2053 [cit. 2020-06-22]. DOI: 10.1161/ATVBAHA.115.305945. Dostupné z: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/ATVBAHA.115.305945>.
- Faul Ch, Amaral AP, Oskouei B, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *Journal of Clinical Investigation* [online]. 2011; 121(11): 4393–4408 [cit. 2020-06-22]. DOI: 10.1172/JCI46122. Dostupné z: <http://www.jci.org/articles/view/46122>.
- Grabner A, Amaral AP, Schramm K, et al. Activation of Cardiac Fibroblast Growth Factor Receptor 4 Causes Left Ventricular Hypertrophy. *Cell Metabolism* [online]. 2015; 22(6): 1020–1032 [cit. 2020-06-22]. DOI: 10.1016/j.cmet.2015. 09. 002. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1550413115004593>.
- Singh S, Grabner A, Yanucil Ch, et al. Fibroblast growth factor 23 directly targets hepatocytes to promote inflammation in chronic kidney disease. *Kidney International* [online]. 2016; 90(5): 985–996 [cit. 2020-06-22]. DOI: 10.1016/j.kint.2016. 05. 019. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253816302368>.



U dětských pacientů ve věku 1–12 let s X-vázanou hypofosfatemii převedených z konvenční terapie na burosumab došlo k normalizaci fosfátové homeostázy, zlepšení křivice, alkalické fosfatázy v séru, růstu, deformit a mobility.¹

Zkrácená informace o léčivém přípravku

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Název léčivého přípravku: CRYSVITA, injekční roztok. **Složení:** Jedna injekční lahvička obsahuje burosumabum 10 mg v 1 ml roztoku, burosumabum 20 mg v 1 ml roztoku, burosumabum 30 mg v 1 ml roztoku. **Indikace:** *Přípravek CRYSVITA je indikován k léčbě X-vázané hypofosfatemie (X-Linked Hypophosphataemia, XLH) u dětí a dospívajících ve věku od 1 do 17 let s rentgenograficky prokázanou nemocí kostí a u dospělých. **Dávkování a způsob podání:** Jeden týden před zahájením léčby je nutné ukončit podávání perorálního fosfátu a analogů vitamínu D. Při zahájení léčby musí být koncentrace fosfátu v séru nalačno pod hranici referenčního rozmezí pro daný věk. **Dávkování u dětí a dospívajících ve věku od 1 do 17 let:** Doporučená úvodní dávka u dětí a dospívajících ve věku od 1 do 17 let je 0,8 mg/kg tělesné hmotnosti, podávaná každé dva týdny. Ve věku 18 let je pacienta nutné převést na dávku a dávkovací režim pro dospělé, jak je uvedeno níže. **Dávkování u dospělých:** *Doporučená úvodní dávka u dospělých je 1,0 mg/kg tělesné hmotnosti, podávaná každé 4 týdny. Maximální dávka je 90 mg. Všechny dávky je nutné zaokrouhlit na nejbližších 10 mg. Po zahájení léčby burosumabem je nutné měřit hladinu fosfátu v séru nalačno každé 2 týdny během prvního měsíce léčby, každé 4 týdny během dalších 2 měsíců a poté podle potřeby. Pokud je hladina fosfátu v séru nalačno pod dolní hranici referenčního rozmezí pro daný věk, je možné dávku zvyšovat postupně po 0,4 mg/kg k maximální dávce 2,0 mg/kg (maximální dávce 90 mg). Burosumab nebyl zkoumán u pacientů s poruchou funkce ledvin. Bezpečnost a účinnost burosumabu u dětí ve věku do jednoho roku nebyly v klinických hodnoceních stanoveny. U pacientů ve věku nad 65 let jsou k dispozici omezené údaje. Subkutánní podání. Burosumab se podává injekcí do paže, břicha, hýždě nebo stehna. Maximální objem léčivého přípravku na jedno injekční místo je 1,5 ml. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou. Souběžné podávání s perorálními fosfáty, analogy vitamínu D. Hladina fosfátu v séru nalačno nad horní hranici normálního rozmezí pro daný věk z důvodu rizika hyperfosfatemie. Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin nebo s onemocněním ledvin v konečném stadiu. **Zvláštní upozornění:** Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se do pacientovy dokumentace přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže. **Ektopická mineralizace:** U pacientů s XLH léčených perorálními fosfáty a analogy vitamínu D byla pozorována ektopická mineralizace, která se manifestovala jako nefrokalcinóza. Na začátku léčby, každých 6 měsíců po dobu prvních 12 měsíců léčby a poté jednou za rok se doporučuje sledování známek a příznaků nefrokalcinózy, např. ultrasonografickým vyšetřením ledvin. **Hyperfosfatemie:** Vzhledem k riziku hyperfosfatemie je nutné sledovat hladinu fosfátu v séru nalačno. **Parathormon v séru:** U některých pacientů s XLH byla v průběhu léčby burosumabem pozorována zvýšení hladiny parathormonu v séru. **Reakce v místě injekce:** Podávání burosumabu může vyvolat lokální reakce v místě injekce. **Hypersenzitivita:** Pokud se vyskytnou závažné hypersenzitivní reakce, musí být podávání burosumabu ukončeno a zahájena vhodná lékařská léčba. **Pomocná látka se známým účinkem:** Tento léčivý přípravek obsahuje sorbitol v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 45,91 mg/ml. **Interakce:** Souběžné podávání burosumabu s perorálními fosfáty a analogy vitamínu D je kontraindikováno, protože může být příčinou zvýšeného rizika hyperfosfatemie a hyperkalcemie. V případě kombinací burosumabu s kalcimimetiky je nutno postupovat s opatrností. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Údaje o podávání burosumabu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Není známo, zda se burosumab/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Burosumab může mít malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Po podání burosumabu se může vyskytnout závrať. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: Zubní absces, bolest hlavy, závrať, bolest zubu, vyrážka, myalgie, bolest v končetině, reakce v místě injekce, snížená hladina vitamínu D. **Doba použitelnosti:** *3 roky. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Datum poslední revize textu:** 09. 2020. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Kyowa Kirin Holdings B.V., Bloemlaan 2, 2132NP Hoofddorp, Holandsko. **Registrační číslo:** Crysvida 10 mg - EU/1/17/1262/001; Crysvida 20 mg - EU/1/17/1262/002; Crysvida 30 mg - EU/1/17/1262/003. **Před použitím přípravku se seznáme s úplnou informací o přípravku. Léčivý přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis. Léčivý přípravek není hrazen z veřejného zdravotního pojištění.** Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese: <http://www.ema.europa.eu>.

*Všimněte si, prosím, změny v informacích o léčivém přípravku.

Reference: 1) A IMEL, Erik a et al. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. The Lancet [online]. 16.5.2019, 2019(10189), 2416-2427 [cit. 2020-06-08]. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30654-3. Dostupné z: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)30654-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)30654-3/fulltext)

KKI/CEE/XLH/0076

Kyowa Kirin Pharma s.r.o.

Senovážné náměstí 992/8 | Praha 1 | Czech Republic 110 00 | Tel: +420 283 882 904
czech_cluster@kyowakirin.com

KYOWA KIRIN