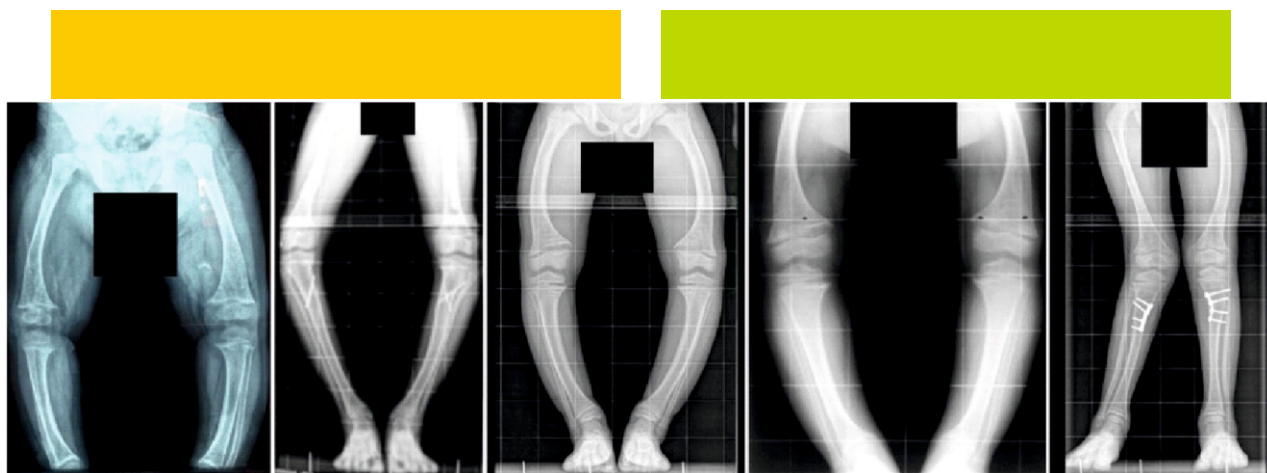


Gyermekgyógyászat

tudományos és továbbképzési szaklap

A MAGYAR GYERMEKORVOSOK TÁRSASÁGÁNAK ORSZÁGOS FOLYÓIRATA



8
kreditpont

■ KONSZENZUS NYILATKOZAT

BIZONYÍTÉKON ALAPULÓ IRÁNYELVEK

Klinikai gyakorlati ajánlások az X-kromoszómához kötött
hypophosphataemia diagnosztizálására és kezelésére

Gyermekgyógyászat

Aki nem elégedett azzal, amije van,
nem lenne elégedett azzal sem, amire vágyakozik.
Szókratész

TUDOMÁNYOS ÉS TOVÁBBKÉPZÉSI SZAKLAP

A MAGYAR GYERMEKORVOSOK TÁRSASÁGA KÉTHAVONTA MEGJELENŐ ORSZÁGOS FOLYÓIRATA

FŐSZERKESZTŐ
Kovács Gábor

FELELŐS SZERKESZTŐ
Mogyorósy Gábor az MGYT főtítkára

SZERKESZTŐBIZOTTSÁG ELNÖKE
Gárdos László az MGYT elnöke

A különnkiadást szerkesztette: **Reusz György**

A SZERKESZTŐBIZOTTSÁG TANÁCSADÓ TESTÜLETE

Arató András	Gyurkovits Kálmán	Madácsy László	Reusz György	Szabó László
Balla György	Ilyés István	Maródi László	Simon Gábor	Szőnyi László
Cholnoky Péter	Kajtár Pál	Mészner Zsófia	Soltész Gyula	Sztriha László
Cserháti Endre	Kálmán Mihály	Nagy Kálmán	Sólyom Enikő	Tímár László
Decsi Tamás	Kovács Julianna	Oroszlán György	Sólyom János	Tulassay Tivadar
Ertl Tibor	Kovács Zoltán	Orvos Hajnalka	Sulyok Endre	Várkonyi Ágnes
Fekete György	Kovács Tamás	Péter Ferenc	Szabó András	Vekerdy-Nagy Zsuzsa
Füzesi Kristóf	Machay Tamás	Pintér Sándor	Szabó Attila	Velkey György
				Verebély Tibor

ROVATVEZETŐK

Ablonczy László	ablonczyl@gmail.com	Kovács Tamás	kovacsst@med.unideb.hu
Balajthy András	andras.balajthy@med.unideb.hu	Kriván Gergely	krivang@hu.inter.net
Cseh Áron	cseh.aron@med.semmelweis-univ.hu	Laki István	gyermektudo@gmail.com
Dezsőfi Antal	dezsofi.antal@med.semmelweis-univ.hu	Mikos Borbála	borbala.mikos@gmail.com
Erhardt Éva	erhardt.eva@pte.hu	Mogyorósy Gábor	mogyoros@dote.hu
Fogarasi András	fog.andras@gmail.com	Nemes Éva	enemes@dote.hu
Halász Zita	halaszszita@gmail.com	Nyul Zoltán	zoltan.nyul@aok.pte.hu
Harangi Ferenc	harangi.ferenc@tmkorkorhaz.hu	Pászthy Bea	drpaszthybea@gmail.com
Hollódy Katalin	katalin.hollody@aok.pte.hu	Szabó Miklós	szabo.miklos@med.semmelweis-univ.hu
Katona Gábor	katonagabor@gmail.com	Szabó Tamás	szabotamas@med.unideb.hu
Katona Márta	katona.marta@med.u-szeged.hu	Tajti Zsanett	tajti.zsanett@med.u-szeged.hu
Kiss Csongor	kisscs@dote.hu	Tálosi Gyula	talosigy@gmail.hu
Kovács Ákos	akos.kovacs@gmail.com	Tory Kálmán	tory.kalman@med.semmelweis-univ.hu
Kovács Lajos	kovacs.lajos@med.semmelweis-univ.hu	Trethon András	trethona@gmail.com
Kovács Márta	kovacsm1011@gmail.com	Ujhelyi Enikő	eni_ujhelyi@dpckorhaz.hu

A LAPOT ALAPÍTOTTA:
GÉGESI KISS PÁL (1950)

 **Simmelweis Kiadó**
www.semmelweiskiado.hu

Kiadó: Semmelweis Kiadó Kft.
Igazgató: Táncos László dr.

1086 Budapest, Nagyvárad tér 4.
Postacím: 1445 Budapest, Pf. 370

Telefon: 210-4403
Fax: 210-0914

E-posta:
info@semmelweiskiado.hu
gyermekgyogyaszat@semmelweiskiado.hu

www.semmelweiskiado.hu

Felelős kiadó: a Semmelweis Kiadó igazgatója

Szerkesztő: Vincze Judit dr.
Telefon: 210-4403, 06-20221-4185
E-posta: vincze.judit@kiado.semmelweis-univ.hu

Grafika: Ángyán Gergő

Hirdetésszervező: Kovács Veronika
Telefon: 210-4403, 06-20221-5265
E-posta: kovacs.veronika@kiado.semmelweis-univ.hu
A szerkesztőség a hirdetések tartalmáért nem vállal felelősséget.

Nyomta és kötötte: Érdi Rózsa Nyomda Kft.

Megjelenés: évente 6 alkalommal,
3000 példányban.

Terjesztés: A lapot a Magyar Gyermekorvosok Társasága tagjai a társasági tagdíj fejében (5000 Ft, nyugdíjasoknak 1500 Ft) ingyenesen, címlista alapján, postai úton megkapják. Előfizetési díj másoknak: 8200 Ft/év + postaköltség. Megrendelhető az MGYT-nél.

© Semmelweis Kiadó, 2014-2021
Minden jog fenntartva.
HU-ISSN 0017-5900

CÍMLAPKÉP: XLH-BAN SZENVEDŐ GYERMEKEK ALSÓ VÉGTAGJAIRÓL KÉSZÜLT RÖNTGENFELVÉTELEK. (A MEGJELENT CIKK 7. OLDAL, 2. ÁBRÁJA)



Klinikai gyakorlati ajánlások az X-kromoszómához kötött hypophosphataemia diagnosztizálására és kezelésére – konszenzus nyilatkozat

**Dieter Haffner^{1,2*}, Francesco Emma³, Deborah M. Eastwood^{4,5},
Martin Biosse Duplan^{6,7,8}, Justine Bacchetta⁹, Dirk Schnabel¹⁰,
Philippe Wicart^{8,11,12}, Detlef Bockenhauer¹³, Fernando Santos¹⁴,
Elena Levtchenko¹⁵, Pol Harvengt¹⁶, Martha Kirchhoff¹⁷,
Federico Di Rocco¹⁸, Catherine Chaussain^{6,7,8}, Maria Louisa Brandi¹⁹,
Lars Savendahl²⁰, Karine Briot^{8,12,21,22}, Peter Kamenicky^{8,23,24},
Lars Rejnmark²⁵, Agnès Linglart^{8,24,26,27}**

¹Department of Pediatric Kidney, Liver and Metabolic Diseases, Hannover Medical School, Hannover, Germany

²Center for Congenital Kidney Diseases, Center for Rare Diseases, Hannover Medical School, Hannover, Germany

³Department of Pediatric Subspecialties, Division of Nephrology, Children's Hospital Bambino Gesù - IRCCS, Rome, Italy

⁴Department of Orthopaedics, Great Ormond St Hospital for Children, Orthopaedics, London, UK

⁵The Catterall Unit Royal National Orthopaedic Hospital NHS Trust, Stanmore, UK

⁶Dental School, Université Paris Descartes Sorbonne Paris Cité, Montrouge, France

⁷APHP, Department of Odontology, Bretonneau Hospital, Paris, France

⁸APHP, Reference Center for Rare Diseases of Calcium and Phosphate Metabolism, and Filière OSCAR, Paris, France

⁹Department of Pediatric Nephrology, Rheumatology and Dermatology, University Children's Hospital, Lyon, France

¹⁰Center for Chronic Sick Children, Pediatric Endocrinology, Charité, University Medicine, Berlin, Germany

¹¹APHP, Department of Pediatric Orthopedic Surgery, Necker - Enfants Malades University Hospital, Paris, France

¹²Paris Descartes University, Paris, France

¹³University College London, Centre for Nephrology and Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust, London, UK

¹⁴Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), University of Oviedo, Oviedo, Spain

¹⁵Department of Pediatric Nephrology and Development and Regeneration, University Hospitals Leuven, University of Leuven, Leuven, Belgium

¹⁶RVRH-XLH, French Patient Association for XLH, Suresnes, France

¹⁷Phosphatdiabetes e.V., German Patient Association for XLH, Lippstadt, Germany

¹⁸Pediatric Neurosurgery, Hôpital Femme Mère Enfant, Centre de Référence Craniosténoses, université de Lyon, Lyon, France

¹⁹Metabolic Bone Diseases Unit, Department of Surgery and Translational Medicine, University of Florence, Florence, Italy

²⁰Pediatric Endocrinology Unit, Karolinska University Hospital, Department of Women's and Children's Health, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

²¹APHP, Department of Rheumatology, Cochin Hospital, Paris, France

²²INSERM UMR-1153, Paris, France

²³APHP, Department of Endocrinology and Reproductive Diseases, Bicêtre Paris-Sud Hospital, Paris, France

²⁴INSERM U1185, Bicêtre Paris-Sud, Paris-Sud - Paris Saclay University, Le Kremlin-Bicêtre, France

²⁵Department of Endocrinology and Internal Medicine, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark

²⁶APHP, Platform of Expertise of Paris-Sud for Rare Diseases and Filière OSCAR, Bicêtre Paris-Sud Hospital (HUPS), Le Kremlin-Bicêtre, France

²⁷APHP, Endocrinology and Diabetes for Children, Bicêtre Paris-Sud Hospital, Le Kremlin-Bicêtre, France



Az eredeti cikk: NATURE REVIEWS | NEPHROLOGY 2019 july; 15:435–455.

A magyar kiadást számailag ellenőrizte: Reusz György dr.

LEVELEZÉSI CÍM:

Dieter Häffner

E-posta: Häffner.Dieter@mh-hannover.de

ÖSSZEFOGLALÁS Az X-kromoszómához kötött hypophosphataemia (XLH) az örökletes foszfátvesztés leggyakoribb oka. Súlyos szövődeményekkel jár, ilyenek a rachitis, alsó végtagi deformitások, fájdalom, a fogak gyenge mineralizációja, továbbá gyermekek esetében aránytalan törpenövés, felnőttek esetében hyperparathyroidismus, osteomalacia, enthesopátiák, osteoarthritis és pseudofracturák. Az XLH más-más jellegzetességekkel és súlyossággal jelentkezik az egyes betegeknél. Ritkasága miatt az XLH diagnózisa gyakran későn születik meg, így a specifikus kezelését is későn kezdik meg, ami hátrányos következményekkel jár a betegség kimenetelére nézve. A jelen bizonyítékon alapuló kezelési irányelvekben azt javasoljuk, hogy az XLH diagnózisának alapját a következő tünetegyüttes képezze: rachitis és/vagy osteomalacia tünetei hypophosphataemiával és renális foszfátvesztéssel ami nem társul D-vitaminhiánnyal vagy kalciumhiánnyal. Ha csak lehetséges, a diagnózist molekuláris genetikai vizsgálattal vagy a fibroblaszt növekedési faktor 23 (FGF-23) mérésével javasolt megerősíteni a kezelés megkezdése előtt. A betegség multisztémás jellegéből adódóan javasolt, hogy a beteget multidiszciplináris orvoscsapat gondozza, a csapatot pedig a metabolikus csontbetegségek terén járatos szakember vezesse. Jelen cikkünkben összefoglaljuk a betegséggel kapcsolatosan rendelkezésre álló bizonyítékokat, ajánlásaink összegzik a betegségre vonatkozó új ismereteket, valamint útmutatót adnak a diagnózishoz és a komplex terápiához.

KULCSSZAVAK X-kromoszómához kötött hypophosphataemia, X-kromoszómához kötött hypophosphataemiás rachitis, hypophosphataemiás rachitis, familiáris hypophosphataemiás rachitis, osteomalacia

Az X-kromoszómához kötött hypophosphataemia (XLH) egy X-kromoszómán öröklődő, domináns öröklésmenetű betegség, amelyet az Xp22.1 locuson található *PHEX* gén mutációi okoznak. A *PHEX* egy sejtfelszíni fehérjehasító enzimet kódol (foszfátreguláló neutrális endopeptidáz *PHEX*); főleg az osteoblastokon, osteocytaikon és a fogakon (odontoblastokon és cementoblastokon) fejeződik ki. Az XLH az örökletes foszfátvesztés leggyakoribb oka; incidenciája 100 000 élveszületésre vonatkoztatva 3,9; prevalenciája 1,7-től (100 000 gyermekre vonatkoztatva) 4,8-ig (100 000 gyermekre és felnőttre vonatkoztatva) terjed.¹⁻³ Annak ellenére, hogy az XLH patogenezise nem teljesen ismert, az állatkísérletek arra utalnak, hogy a *PHEX* funkcióvesztése következtében a foszfátvesztést okozó fibroblasztnövekedési faktor-23 (FGF-23) szekréciója fokozódik. Az FGF-23-at elsősorban az osteocyta⁴ termelik. A fentiekkel megmagyarázható a betegség legtöbb sajátsága, pl. a renális foszfátvesztés következményes hypophosphataemiával, az aktív D-vitamin [1,25(OH)₂-D-vitamin]) csökkent szintézise, a rachitis, az osteomalacia, az odontomalacia és az aránytalan törpenövés.⁴⁻⁶ Az első klinikai tünetek általában az első vagy a második életévben jelentkeznek. A betegség korai szakaszában adott orális foszfát- és aktív

D-vitamin-pótlás meggyógyíthatja a rachitist, csökkenti a fogászati tályogok kialakulásának esélyét, és megelőzi a progresszív növekedésbeli elmaradást, de a betegek jelentős hányadában ez a kezelés nem jár sikerrel és/vagy mellékhatásokat okoz (pl. mellékpajzsmirigy-túlműködés és nephrocalcinosis).⁷⁻⁸ Az XLH által érintett gyermekeknek akár kétharmada is alsó végtagon végzett sebészeti beavatkozásra szorulhat.⁹⁻¹² A hagyományos kezelés tovább stimulálja az FGF-23 szintjét, és ezáltal a renális foszfátvesztést is. Ez egy ördögi kör, amely korlátozhatja a kezelés hatékonyságát.^{6,13-15} Az XLH által érintett felnőtteknek az életminőséget rontó kockázatokkal kell számolniuk; ilyenek pl. az osteoarthritis, az enthesopathiák, a spinalis stenosis, pseudofracturák és a hallásvesztés.¹⁶⁻¹⁸ Az egészségügyi hatóságok a klinikai vizsgálatok eredményei alapján 2018-ban az Európai Unió országaiban és az Egyesült Államokban is jóváhagyták a burosumab nevű készítmény alkalmazását az XLH kezelésére. A burosumab egy teljesen humanizált monoklonális IgG1 antitest, amely semlegesíti az FGF-23-at.¹⁹⁻²⁵ A foszfáttal és/vagy aktív D-vitaminnal történő kezelés nem csökkenti az osteoarthritis, illetve az enthesopathiák kialakulásának valószínűségét, és nem is előzi meg azokat.^{17,26} Jelenleg nem állnak

Osteomalacia: A csont mineralizációjának zavara következtében a csont puha lesz; ez a kórkép csontfájdalmat és deformitásokat okoz.

Odontomalacia: Az odontoblastok mineralizációjának a zavara, amelynek következtében a fogak puhává válnak.



rendelkezésünkre bizonyítékok arra, hogy a burosumabbal végzett kezelés enyhíti-e ezeket a szövődményeket.

Az XLH ritkasága és a klinikai tünetek változatossága miatt a diagnózis gyakran későn születik meg, és így a kezelés is kihívást jelent. Napjainkig (két szakértői csoport rövid szakmai irányelvét leszámítva) nem állnak rendelkezésünkre bizonyítékokon alapuló, szisztematikusan kidolgozott ajánlások az XLH diagnosztizálására és kezelésére.^{7,8} Ezért kezdeményeztük jelen ajánlások kidolgozását, munkánkat 2017 júniusától 2018 decemberéig végeztük. Az ajánlásokat az itt közreadott „*Bizonyítékon alapuló irányelvek*” tartalmazzák. Klinikai gyakorlati ajánlásainkat az alábbi szervezetek támogatják: European Society for Paediatric Nephrology (ESPN), European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE), European Society of Endocrinology (ESE), European Reference Network on Rare Endocrine Conditions (Endo-ERN), European Reference Network on Rare Bone Disorders (BOND), International Osteoporosis Foundation (IOF) Skeletal Rare Diseases Working Group, European Calcified Tissue Society (ECTS), European Paediatric Orthopaedic Society (EPOS) study group on Metabolic and Genetic Bone Disorders, European Society of Craniofacial Surgery, European Society for Paediatric Neurosurgery, valamint European Federation of Periodontology (EFP); az irányelveket rendszeresen felülvizsgálják és jóváhagyják őket.

Anyagok és módszerek

Az irányelv tervezetének áttekintése

Munkánkban a RIGHT (Reporting Items for Practice Guidelines in Healthcare; Az egészségügyi irányelvek gyakorlatára vonatkozó jelentés elemei) nyilatkozat gyakorlatát követtük.²⁷ Két csoportot állítottunk fel: egy vezetői csoportot és egy véleményező testületet. A vezetői csoport a következő szakterületek szakembereiből állt: gyermek-endokrinológia (D.S., M.L.B., L.S., P.K., L.R. és A.L.), gyermeknefrologia (D.H., F.E., J.B., D.B., F.S. és E.L.), gyermek-ortopédsebészet (D.E. és P.W.), reumatológia (K.B.), fogászat (M.B.D. és C.C.), idegsebészet (F.D.R.), kiegészülve az XLH-s betegek szervezetének képviselőivel (P.H. és M.K.). A véleményező testület a gyermekkori és felnőttkori XLH 41 szakértőjéből állt; köztük az együttműködő tudományos társaságok és hálózatok tagjai is helyet kaptak. A véleményező testület tagjainak véleményét elektronikus kérdőív formájában kértük ki; egy ötfokozatú skálán kellett kifejezniük egyetértésük mértékét (erősen nem értek

egyet; nem értek egyet; ugyanannyira egyetérttek, mint amennyire nem; egyetérttek; erősen egyetérttek) (Delphi-módszer). Ha nem sikerült legalább 70%-os konszenzust elérni, a vezetői csoport ismét megvitatta és módosította az ajánlásokat, amelyekről ezután ismét megkérdezték a véleményező testület tagjait; a folyamatot addig ismételték, amíg legalább 70%-os konszenzus született.

A PICO kérdések megfogalmazása

PICO kérdéseket fogalmaztunk meg; a PICO rövidítés az alábbiakból tevődik össze: patient/population covered (a vizsgálat által lefedett betegcsoport/populáció), intervention (beavatkozás), comparator (összehasonlító) és outcomes (klinikai kimenetel).²⁸ Ezeket a PICO-elemeket az irodalomkutatás során felmerülő kérdésekbe rendeztük. Minden PICO-kérdés egy-egy ajánlás alapjául szolgált.

A vizsgálatunkba az XLH-ban szenvedő gyermek és felnőtt populációt egyaránt bevontuk. Ajánlásainkat az XLH kezelést, klinikai fenotípusát és ellátását vizsgáló, jelenleg elérhető tanulmányok alapján alakítottuk ki. Az ajánlások megalkotása során a kezelés előnyeit úgy értékeltük, hogy a semmilyen kezelést nem kapó betegek állapotához vagy a terápiát megelőző (baseline) állapothoz hasonlítottuk az eredményeket. Ami a kimenetelt illeti, ajánlásokat adunk a diagnózishoz, a gondozáshoz és a kezeléshez a következő területekre: csontbetegségek, növekedés, valamint a kezeléssel, illetve a betegséggel kapcsolatos szövődmények és komorbiditások.

Szakirodalmi kutatás

2018. június 26-ával bezárólag kutattuk a PubMed adatbázist; minden itt megjelent cikket és jelentést figyelembe vettünk, köztük prospektív randomizált, kontrollált vizsgálatokat, nem kontrollált vagy obszervációs vizsgálatokat, regisztereket, összefoglalókat és esetismertetéseket. Kutatásunkban az angol nyelven megjelenő, humán vizsgálatokra szorítkoztunk. A megfelelő tanulmányok azonosításához a következő MeSH kulcsszavakat használtuk: „X-linked hypophosphatemia” (X-kromoszómához kötött hypophosphatemia), „X-linked hypophosphatemic rickets” („X-kromoszómához kötött hypophosphatemiás rachitis), „hypophosphatemic rickets” (hypophosphatemiás rachitis), „familial hypophosphatemic rickets” (familiaris hypophosphatemiás rachitis), „PHEX” és „osteomalacia”. A keresés során 8903 találatot kaptunk, és ebből jelen munkánkban 196 cikkre hivatkozunk.



A bizonyítékok összesített minősége	Az előnyök vagy a hátrányok dominálnak	Az előnyök és hátrányok egyensúlyban vannak
„A” evidenciaszint - Tevékenység: a megfelelő populáció körében végzett, gondosan megtervezett és vezetett vizsgálatok, metaanalízisek - Diagnózis: a megfelelő populációra vonatkozó független, aranystandard szerinti vizsgálatok	Erős ajánlás	Gyenge ajánlás (az előnyök és a hátrányok egyensúlyán alapszik)
„B” evidenciaszint Kisebb hiányosságokkal megtervezett vizsgálatok vagy diagnosztikai tanulmányok; több megfigyeléses vizsgálatból származó konzisztens eredmények	Közepesen erős ajánlás	
„C” evidenciaszint Néhány vagy egyetlen megfigyeléses vizsgálat; vagy több vizsgálat inkonzisztens eredményekkel, esetleg jelentős korlátozásokkal		
„D” evidenciaszint Szakértői vélemény, esetleírás, elsődleges alapelvekből kiinduló érvelés	Gyenge ajánlás (alacsony minőségű evidenciákon alapszik)	Nem tehető ajánlás
„X” evidenciaszint Olyan kivételes helyzetek, amikor nem lehetséges elvégezni a validálási vizsgálatokat, és az előnyök vagy a hátrányok egyértelműen dominálnak	Erős ajánlás Közepesen erős ajánlás	

1. ÁBRA: Az ajánlások erősségének és az evidenciák szintjének meghatározása (az Amerikai Gyermekegyógyászati Akadémia osztályozási rendszere). A kiadó engedélyével³⁰: Pediatrics 140, e20171904, Copyright © 2017 AAP

Osztályozási rendszer

Az ajánlások összeállítása során az Amerikai Gyermekegyógyászati Akadémia osztályozási rendszerét követtük (1. ÁBRA, REFS^{29,30}). A bizonyítékokat minőségük szerint az alábbi csoportokba sorolhatjuk: kiváló minőségű (A), közepesen erős minőségű (B), gyenge minőségű (C), nagyon gyenge minőségű (D) és nem megfelelő (X) evidenciák. Ez utóbbi olyan kivételes helyzetekre vonatkozik, amikor nem lehetséges validálási vizsgálatokat végezni, és az előnyök vagy a hátrányok egyértelműen túlsúlyban vannak. Ezt használtuk a burosumab ellenjavallatainak és a cinakalcet biztonságos használatával kapcsolatos szakmai ajánlásoknak az osztályozása során is. Egy ajánlást erőssége alapján a következő kategóriákba sorolhatunk: erős, közepesen erős, gyenge vagy belátás szerinti (diszkrecionális; amikor nem tudunk ajánlást tenni).

Diagnózis

Általános megközelítés. Az XLH diagnózisa klinikai, radiológiai és biokémiai leletek összességén alapul (1. KERETES SZÖVEG). A negatív családi anamnézisű betegek esetében (ez hozzávetőlegesen a betegek egyharmada)³¹⁻³² a PHEX gén mutációs analízise javasolt, amely az esetek ~70–90%-ában negatív vagy pozitív megerősítést

nyújt.^{31,33-43} A specifikus molekuláris genetikai defektusok, pl. nagy deléciók, a PHEX gén pszeudo-exonjainak elvesztésével járó deléciók vagy a mozaicizmus nehezen azonosíthatók.^{44,45} Atipikus klinikai kép és/vagy negatív genetikai analízis esetén további biomechanikai, molekuláris genetikai és radiológiai vizsgálatok javasoltak. Ha egy családban először azonosítják a kóros PHEX gént (akiben először azonosítják, őt hívjuk index-esetnek), akkor genetikai tanácsadás, valamint a családtagok szűrése javasolt.

Klinikai jellemzők. Gyermekek esetében az XLH legfontosabb klinikai tünetei a járás rendellenessége, alsó végtagi deformitás és a meglapult növekedés. A 3 évesnél idősebb betegek körében gyakran fordulnak elő fogászati tályogok.^{46,47} A még nem diagnosztizált XLH-ban szenvedő felnőtt betegek körében jellegzetes tünetek a következők: alacsony növekedés, osteomalacia, csontfájdalom, osteoarthritis, pseudofracturák, ízületi merevség, enthesopathiák, valamint rossz fogászati állapot, pl. periodontitis.^{16-18,48-50} Az osteomaláciával összefüggésbe hozható csontfájdalmat el kell különíteni az osteoarthritis okozta csontfájdalomtól. A csontváz rachitis által okozott deformitásai általában 6 hónapos korban mutatkoznak. A második életévben a következő tünetek jelentkeznek: elhúzódó járásfejlődés, Trendelenburg-járas, progresszív al-

1. KERETES SZÖVEG: Ajánlások a diagnózishoz

- Gyermekek esetében az X-kromoszómához kötött hypophosphataemia (XLH) diagnózisát a következő tünetek együttes előfordulása esetében kell megfontolni: rachitis klinikai és/vagy radiológiai jelei, meglassult növekedés, az életkornak megfelelő tartomány alsó határa alatti foszfátszint, valamint renalis foszfátvesztés, D-vitamin- vagy kalciumhiány nélkül. („B” szintű, mérsékelten erős ajánlás)
- Felnőttekben az XLH diagnózisát a következő tünetek észlelésekor kell megfontolni: a kórtörténetben szereplő alsó végtagi deformitások, és/vagy az osteomalacia klinikai, és/vagy radiológiai jelei (pl. pseudofracturák, korai osteoarthritis és enthesopathiák) és az életkornak megfelelő tartomány alatti szérumfoszfátszint renalis foszfátvesztéssel párosulva. („B” szintű, mérsékelten erős ajánlás)
- Szakmai ajánlásunk szerint minden XLH-ban szenvedő beteg első generációs családtagjait célszerű XLH-ra nézve vizsgálni („D” szintű, gyenge ajánlás); az XLH által érintett férfiak fiait nem érinti a kockázat.
- A következő diagnosztikai eljárást ajánljuk („B” szintű, közepesen erős ajánlás):
 - Részletes klinikai felmérés, beleértve a rachitis, a növekedéssbeli elmaradás, a fogászati rendellenességek, valamint a craniosynostosis és/vagy a megemelkedett koponyaűri nyomás jeleit.
 - Radiológiai értékelés az rachitis és az osteomalacia következtében kialakuló elváltozások diagnosztizálására és osztályozására.
 - Biokémiai tesztek, pl. a szérum foszfát-, kalcium-, alkalikus foszfatáz-, mellékpajzsmirigyhormon-, 25(OH)-D-vitamin, 1,25(OH)₂-D-vitamin- és kreatininszintje; vizeletvizsgálat (egyszeri, ún. porciós vizelet) a vizelet kalcium-, foszfát- és kreatininszintjének meghatározására, amely a vizelet kalcium/kreatinin hányadosának, valamint a foszfát maximális tubularis reabszorpciójának és a glomerularis filtrációs rátája hányadosának (TmP/GFR) a meghatározására szolgál.
- Javasoljuk a nem-szelektív renalis tubularis foszfátvesztés kizárását (renalis Fanconi-szindróma gyanúja) a bikarbonát, az aminosav, a glükóz és/vagy a húgysav abnormális mértékű ürítésével a vizeletben, valamint kis molekulájú (tubularis) proteinuriával. („B” szintű, közepes erősségű ajánlás)
- Amennyiben megvalósítható, felnőttek és gyermekek esetében is javasoljuk az XLH klinikai diagnózisát a PHEX gén genetikai vizsgálatára igazolni. („B” szintű, közepes erősségű ajánlás)
- Ha a genetikai vizsgálat nem kivitelezhető, a plazmában az intakt fibroblaszt növekedési faktor 23 (FGF-23) megemelkedett szintje és/vagy az XLH-ra nézve pozitív családi anamnézis szól a diagnózis mellett. („C” szintű, közepes erősségű ajánlás)
- Amennyiben a PHEX gén vizsgálata XLH-ra nézve negatív eredményt ad, javasoljuk a hypophosphataemia egyéb, örökletes vagy szerzett okait is mérlegelni. („B” szintű, közepes erősségű ajánlás)
- Ajánlásunk szerint az XLH által érintett betegeknek fel kell ajánlani a genetikai tanácsadást, különösen a gyermekorvosi ellátásból a felnőtt ellátásba történő átadás idején, illetve a gyermekvállaláson gondolkodók számára. („C” szintű, közepes erősségű ajánlás)
- A PHEX mutációk kimutatására szolgáló módszerek alkalmazhatók a preimplantációs genetikai diagnózisban vagy a prenatális diagnózis során is. Az ajánlásokat azonban az egyes országokban elfogadott etikai és jogi szabályozáshoz kell igazítani, továbbá megfelelő genetikai tanácsadás során kell ismertetni őket. („D” szintű, közepes erősségű ajánlás)
- A diagnózis utáni további vizsgálatokat javasolunk, beleértve azokat a vizsgálatokat, amelyek a betegség gyakori és ritka szövődésének jelenlétét és súlyosságát mérik fel; ezeket az 1. TÁBLÁZAT összegzi. („C” szintű, közepes erősségű ajánlás)

só végtagi görbületek (varus vagy valgus deformitás) gyakran torziós komponenssel társulva (befelé vagy kifelé forduló láb), a csukló és a boka szintjében kiszélesedett distalis metaphysisek, a costochondralis ízületek megvastagodása és meglassult növekedés.⁵¹ A végtagok növekedési zavara a törzs megtartott növekedésével párosulva aránytalan törpenövésst okoz.^{7,8,17,49,52} A betegek körében előfordulhat, hogy a koponya abnormális alakot vesz fel (dolichocephalia), amit a parietalis a frontális csontok korai fúziója következtében kialakuló frontális elődomborodás, parietalis lapítottóság és kiszélesedett varratok jellemeznek.^{53,54}

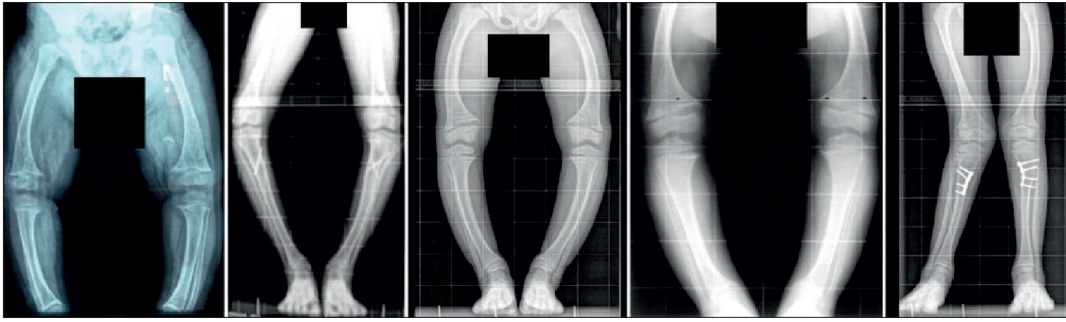
Radiológiai sajátosságok. A rachitises léziókat kehely alakú és kiszélesedett metaphysisek, továbbá a hosszú csontok kiszélesedett és rendellenes növekedési lemezei jellemzik. A D-vitamin- vagy a kalciumhiány miatt másodlagosan kialakuló rachitisszel ellentétben, az XLH röntgenképén a corticalis csont gyakran megvastagodottnak látszik, és a csontfelszírvódás tünetei hiányoznak. Ezek a rendellenességek elsősorban a gyors növekedésnek kitett helyeken (különösen a distalis femuron, a tibián és a radiuson) fordulnak elő, valamint jellemzően érintik az costochondralis átmenetet, ami a rachitises olvasó és a Harrison-barázda kialaku-

Pseudofracturák: Az atraumatikus lucenciák (a röntgenfelvételen halvány területként jelentkeznek) csupán az egyik cortexig terjednek; ezzel szemben a valódi csonttörések felvételein mindkét cortex érintett.

Varus deformitás: A láb distalis szakasza a combcsont (femur) viszonyítva befelé deviál, amely O-lábú megjelenést okoz.

Valgus deformitás: A láb térd alatti, distalis szakasza a combcsont (femur) viszonyítva kifelé deviál, amely X-lábú megjelenést okoz.

Dolichocephalia: Ebben az állapotban a fej hosszabb annál, mint ami a szélességét tekintve várható lenne.



2. ÁBRA: XLH-ban szenvedő gyermekek alsó végtagjairól készült röntgenfelvételek. A betegek aránytalan törpenövésűek és varus deformításban szenvednek (O-lábúak). Az utolsó ábrán a jobb oldalon egy „szélfúttá” deformitás látható (vagyis az egyik térden valgus, a másikon varus deformitás látható). A röntgenfelvételek a láb súlyos görbületét, részleges kopást, valamint a femur distalis és a tibia proximalis növekedési lemezének irreguláris állapotát mutatják. Figyeljük meg a csontreszorpció hiányát!

lásához vezet. A térdre és/vagy csuklóra és/vagy bokára korlátozódó röntgenvizsgálat általában elegendő a rachitis diagnózisának felállításához.⁸ A csontdeformitások elsődlegesen az alsó végtagokat (2. ÁBRA) érintik. Felnőttek esetében a gyermekektől eltérő radiológiai kép jelentkezik, többek közt pseudofracturák; a gerinc, a csípő és a térd korai osteoarthritis (osteophyták megjelenése az ízületek peremén vagy az ízületi porc beszűkülése) és/vagy enthesopathiák (pl. csontproliferáció az ízületi szalagok tapadási helyén vagy a szalagok kalcifikációja).^{16,17} A osteomaláciával összefüggésbe hozható törések felnőttek körében ritkán fordulnak elő, a pseudofracturák azonban gyakran észlelt tünetek.^{16,17,55,56}

Biokémiai jellemzők. Az XLH biokémiai jellemzői a következők: a renalis foszfátvesztésből adódó hypophosphataemia, az alkalikus foszfátáz (ALP) és az FGF-23 megemelkedett szintje.^{7,8} Az élet első heteiben az XLH-ra nézve pozitív családi anamnézis, az ALP megemelkedett szintje, renalis foszfátvesztéssel és/vagy a *PHEX* gén mutációjával párosult alacsony szérumszulfát-koncentráció segíthetik a betegség felismerését. Megjegyzendő azonban, hogy a szérumszulfátszintje az élet első 3–4 hónapjában a normál tartományon belül maradhat.^{57,58} A renalis foszfátvesztés mértékét a TmP/GFR hányados kiszámításával lehet meghatározni, ahol a TmP a foszfát maximális tubularis reabszorpciója, a GFR pedig a glomerularis filtrációs ráta (1. TÁBLÁZAT).⁵⁹ Elégtelen foszfátbevitel vagy károsodott gastrointestinalis felszívódás esetén (erre a vizelet alacsony szulfátszintje tereli a gyanút), a TmP/GFR értéke hamisan alacsony lehet, és csak a szérumszulfát-koncentrációjának

rendeződésével tér vissza a normális tartományba. Bár XLH-ban a plazmában az intakt FGF-23 szintje rendszerint megnő, az FGF-23 esetleges normális szintje nem zárja ki az XLH-t, kifejezett hypophosphataemiában ugyanis az FGF-23-termelődés csökken és így látszólag normális eredményt adhat.⁶⁰ Az FGF-23 szintjét egyéb tényezők is befolyásolják, pl. a foszfátbevitel és a D-vitamin-terápia,^{2,14,15,60} ezért az FGF-23-szint leginkább a kezelésben nem részesülő betegek esetében informatív.⁶ Az FGF-23 szintje a hypophosphataemiával járó rachitis egyéb formáiban is megemelkedhet (2. TÁBLÁZAT), és a normál tartomány is erősen változik az alkalmazott vizsgálati teszt függvényében.^{14,61} A szérumszulfátkoncentrációja rendszerint a normális tartományban van, a vizelet kalciumszintje pedig alacsony, a $1,25(\text{OH})_2\text{-D}$ -vitamin lecsökkent szintézise, valamint ebből következően csökkent intestinalis kalciumfelszívódás miatt. A calcipeniás rachitisszel ellentétben, a mellékpajzsmirigy hormon (parathormon, PTH) általában a normál tartomány felső határán van vagy akár enyhén meg is haladja azt. A keringő $1,25(\text{OH})_2\text{-D}$ -vitamin szintje csökkent vagy látszólag normális, ami azonban a hypophosphataemia mértékét figyelembe véve kórosan alacsonynak értékelhető.^{6,62-64}

Genotípus-fenotípus korreláció. Annak ellenére, hogy az XLH komplett penetranciájú, a betegség súlyossági foka egy családon belül is változó képet mutat; a nemek között egyértelmű eltérés nem mutatható ki.^{55,65} A *PHEX* gén számos inaktiváló mutációja vezethet XLH kialakulásához, és a genotípus-fenotípus közti korreláció nem egyértelmű.³¹

Rachitises rózsafűzér: A rachitises betegek costochondralis ízületein található prominens dudorok következtében úgy tűnik, mintha nagy gyöngyök lennének a bordakosarat borító bőr alatt. A tünet a katolikus rózsafűzérre emlékeztető gyöngyökről kapta a nevét.

Harrison-barázda: Ez a mellkas (thorax) alsó határa mentén futó vízszintes barázda, amely megfelel a rekeszizom costalis illeszkedésének (Harrison-ároként is ismerjük); rachitises betegeken a csont elégtelen mineralizációja következtében jelentkezik. A rekeszizom, amely mindig megfeszült állapotban van, befelé húzza a meglágyult csontot.



1. TÁBLÁZAT: Az XLH gyakori és ritka szövődményeinek kezdeti értékelése

Értékelés	A beteg életkora		
	<5 éves kor alatt	5–18 éves kor	Felnőttek
Klinikai			
Növekedési görbe	✓	✓	✓
Rachitis és/vagy a láb deformitásának jelei	✓	✓	✓
IMD és ICD mérése ^a	✓	✓	✓
Fejkörfogat és a koponya alakja	✓	✓	N.a.
Neurológiai vizsgálat (a craniosynostosis és a gerincszűkület következményeinek keresése)	✓	✓	✓
A hallás értékelése	N.a.	✓	✓
Fogászati és szájüregi kivizsgálás	✓ ^b	✓	✓
Izom- és csontrendszeri funkciók (járás) ⁷⁷	N.a.	✓	N.a.
Biokémia			
Vér: kalcium, foszfát és kreatinin	✓	✓	✓
Egyszeri (prociós) vizeletminta: kalcium, foszfát és kreatinin ^c	✓	✓	✓
TmP/GFR ^{d59,193}	✓	✓	✓
Becsült GFR ^{194,195}	✓	✓	✓
25(OH)-D-vitamin	✓	✓	✓
1,25(OH) ₂ -D-vitamin	✓	✓	✓
PTH (mellékpajzsmirigy-hormon)	✓	✓	✓
ALP (gyermekek) és BAP (felnőttek)	✓	✓	✓
Intakt FGF-23 (negatív családi anamnézis esetén)	✓	✓	✓
Képalkotás			
Csukló és/vagy térd és/vagy boka röntgenképe (rachitis)	✓	✓	N.a.
Standard, álló helyzetben felvett, megfelelően beállított anterior-posterior röntgenfelvétel (ha lehetséges, alacsony dózisu technikákat alkalmazva) ^e	✓	✓	✓
Fogászati orthopantomogram ^f	N.a.	✓	✓
Koponya-MRI ^g	✓	✓	✓
Veseultrahang (nephrocalcinosis)	✓	✓	✓

ALP: alkalikus foszfatáz; BAP: csont alkalikus foszfatáz; FGF-23: 23. fibroblastnövekedési faktor; GFR: glomerularis filtrációs ráta; ICD: intercondylaris távolság; IMD: intramalleolaris távolság; N.a.: nem alkalmazható; PTH: mellékpajzsmirigy-hormon; TmP/GFR: a foszfát maximális tubuláris reabszorpciójának és a glomerularis filtrációs rátának a hányadosa; XLH: X-kromo- szómához kötött hypophosphataemia.

^a A beteg mindkét lábára egyformán nehezedve áll, a lábak a csípő szélességében helyezkednek el; alternatív megoldásként a beteg fekvő helyzete is lehetséges. A referenciaértékeket másutt adjuk meg.⁷³

^b 3 éves korban kezdve.

^c A kalcium/kreatinin arány normáltartományának felső értéke (mmol/mmol): 2,2 (<1 év), 1,4 (1–3 év), 1,1 (3–5 év), 0,8 (5–7 év) és 0,7 (>7 év).

^d Normáltartomány csecsemőknél és gyermekeknél^{59,193} (6 hónapos és 6 éves kor között): 1,2–2,6 mmol/l; felnőttek: 0,6–1,7 mmol/l; egy webes kalkulátor¹⁹⁴ irodalom alatt található.

^e Alacsony besugárzási rendszer (például EOS) és felnőtteknél pseudofracturák keresése.

^f A klinikai szükségletek alapján.

^g A koponya jellegzetes morfológiája (craniosynostosis) vagy a megnövekedett koponyaűri nyomás jelei (például tartósan fennálló fejfájás vagy hányás) előfordulása esetén.



2. TÁBLÁZAT: A foszfáthiányos rachitis örökletes vagy szerzett formáinak összehasonlítása a kalciumhiányos rachitisszel

Rendellenesség (rövidítés; OMIM#)	Gén (elhe- lyezkedés)	Ca	P	ALP	UCa	UP	TmP / GFR	FGF-23	PTH	25-(OH)D ^a	1,25(OH) ₂ D	Patogenezis
Rachitis és/vagy osteomalacia magas PTH-szinttel (calcipeniás rachitis)												
Táplálkozási eredetű rachitis (D-vitamin- és/vagy kalciumhiány)	N.a.	N, ↓	N, ↓	↑↑↑	↓	Változó	↓	N	↑↑↑	↓↓, N	Változó	D-vitamin- hi- ány
1A típusú, D-vitamin- függő rachitis (VDDR1A; OMIM#264700)	CYP27B1 (12q14.1)	↓	N, ↓	↑↑↑	↓	Változó	↓	N, ↓	↑↑↑	N	↓	Az 1,25(OH) ₂ D károsodott szinté- zise
1B típusú, D-vitamin- függő rachitis (VDDR1B; OMIM#600081)	CYP27R1 (11p15.2)	↓	N, ↓	↑↑↑	↓	Változó	↓	N	↑↑↑	↓↓	Változó	A 25(OH)D ká- rosodott szinté- zise
2A típusú, D-vitamin- függő rachitis (VDDR2A; OMIM#277440)	VDR (12q13.11)	↓	N, ↓	↑↑↑	↓	Változó	↓	N, ↓	↑↑↑	N	↑↑	A VDR károso- dott jelátvittele
2B típusú, D-vitamin- függő rachitis (VDDR2B; OMIM#164020)	HNRNPC (14q11.2)	↓	N, ↓	↑↑↑	↓	Változó	°	N	↑↑↑	N	↑↑	A VDR károso- dott jelátvittele
3. típusú, D-vitamin- függő rachitis (VDDR3; OMIM# ki- alakítás alatt)	CYP3A4 (7q21.1)	↓	↓	↑↑↑	↓	Változó	↓	?	↑↑↑	↓	↓	Az 1,25(OH) ₂ D ↑ inaktivációja
Táplálkozási eredetű foszfáthiány vagy a biohasznosulás romlása következtében kialakult phosphopeniás rachitis és/vagy osteomalacia												
- Szoptatott, nagy- on alacsony születési súlyú csecsemők - Elemi vagy hipoallergén tápszer vagy parenteralis táplálás - Foszfátkötők túlzott bevittele - Gastrointesti- nalis sebészeti beavatkozás vagy rendelle- nességek	N.a.	N, ↑	↓	↑,↑↑	?	↓	N ^b	N, ↓	N	N	N, ↑	Foszfáthiány
Emelkedett FGF-23-szint és/vagy szignalizáció következtében kialakuló phosphopeniás rachitis és/vagy osteomalacia renalis tubularis foszfát- vesztéssel												
X-kromoszómához kötött hypophos- phataemia (XLH; OMIM#307800)	PHEX (Xp22.1)	N	↓	↑,↑↑	↓	↑	↓	↑, N	N, ↑ ^c	N	Nd	↑ FGF-23- expresszió a csontban és az FGF-23 károso- dott hasítása
Autoszomális domi- nans hypophos- phataemiás rachitis (ADHR; OMIM#193100)	FGF23 (12p13.3)	N	↓	↑,↑↑	↓	↑	↓	↑, N	N, ↑ ^c	N	Nd	Degradációnak ellenálló FGF-23 fehérje
1. típusú autoszomá- lis recesszív öröklés- menetű hypophos- phataemiás rachitis (ARHR1; OMIM#241520)	DMP1 (4q22.1)	N	↓	↑,↑↑	↓	↑	↓	↑, N	N, ↑ ^c	N	N ^d	↑ FGF-23- expresszió a csontban
2. típusú auto- szomális recesszív öröklésmenetű hypophosphataemiás rachitis (ARHR2; OMIM#613312)	ENPP1 (6q23.2)	N	↓	↑,↑↑	↓	↑	↓	↑, N	N, ↑ ^c	N	N ^d	↑ FGF-23- expresszió a csontban



2. TÁBLÁZAT: (folytatás) A foszfáthiányos rachitis örökletes vagy szerzett formáinak összehasonlítása a kalciumhiányos rachitisszel

Rendellenesség (rövidítés; OMIM#)	Gén (elhelyezkedés)	Ca	P	ALP	UCa	UP	TmP / GFR	FGF-23	PTH	25-(OH)D ^a	1,25(OH) ₂ D	Patogenezis
Társult Raine-szindróma (osteo-scleroticus csontdysplasia) (ARHR3; OMIM#259775)	FAM20C (7q22.3)	N	↓	↑,↑↑	?	↑	↓	↑, N	N, ↑ ^c	N	N ^d	↑ FGF-23-expresszió a csontban
Fibrosus dysplasia (FD; OMIM#174800)	GNAS (20q13.3)	N, ↓	↓	↑,↑↑	↓	↑	↓	N, ↑	N, ↑ ^c	N	N ^d	↑ FGF-23-expresszió a csontban
Tumor által kiváltott osteomalacia (TIO)	N.a.	N, ↓	↓	↑,↑↑	↓	↑	↓	N, ↑	N, ↑ ^c	N	N ^d	↑ FGF-23-expresszió ^a tumorsejtekben
Cutan skeletális hypophosphataemiás szindróma (CSHS) (SFM; OMIM#163200)	RAS (1p13.2)	N, ↓	↓	↑,↑↑	↓	↑	↓	N, ↑	N, ↑ ^c	N	N ^d	Nem ismert
Osteoglofon dysplasia (OGD; OMIM#166250)	FGFR1 (8p11.23)	N	↓	↑,N	N	↑	↓	N	N, ↑ ^c	N	N ^d	↑ FGF-23-expresszió a csontban
Hypophosphataemiás rachitis és mellék-pajzsmirigy-túlműködés (OMIM#612089)	KLOTHO (13q13.1)	N	↓	↑,↑↑	↓	↑	↓	↑	↑↑	N	N ^d	Nem ismert; a KLOTHO promotor transzlokációja

Elsődleges renális tubularis foszfátvesztés következtében kialakuló phosphopeniás rachitis és/vagy osteomalacia)

Hipercalciuriás örökletes hypophosphataemiás rachitis (HHRH; OMIM#241530)	SLC34A3 (9q34.3)	N	↓	↑(↑↑)	N, ↑	↑	↓	↓	Alacsony N, ↓	N	↑↑	A NaPi2c funkcióvesztése a proximális tubulusban
X-kromoszómához kötött recesszív örökletes hypophosphataemiás rachitis (OMIM#300554)	CLCN5 (Xp11.23)	N	↓	↑(↑↑)	N, ↑	↑	↓	Változó	Változó	N	↑	A CLCN5 funkcióvesztése a proximális tubulusban
Hypophosphataemia és nephrocalcinosis (NPHLOP1; OMIM#612286) és Fanconi renotubularis szindróma 2 (FRTS2; OMIM#613388)	SLC34A1 (5q35.3)	N	↓	↑(↑↑)	↑	↑	↓	↓	Változó	N	↑	A NaPi2a funkcióvesztése a proximális tubulusban
Cistinosis (OMIM#219800) és a Fanconi-szindróma egyéb örökletes formái	CTNS (17p13.2)	N, ↓	↓	↑(↑↑)	N, ↑	↑	N, ↓	N, ↓ ^e	N, ↑ ^e	N	N ^d	Cisztin felhalmozódása a proximális tubulusban
Iatrogén proximális tubulopathia	N.a.	N	↓	↑(↑↑)	Változó	↑	↓	↓	Változó	N	↑	Gyógyszer-toxicitás

N: normál; ↑: emelkedett; ↑↑ vagy ↑↑↑: erősen emelkedett; ↑(↑↑): széles skálán mozoghat; 1,25(OH)₂D: 1,25-dihidroxi-D-vitamin; 25(OH)D: kolekalciferol; ALP: alkalikus foszfátáz; Ca: kalcium szérum szintje; FGF-23: fibroblastnövekedési faktor-23; N.a.: nem alkalmazható; P: foszfor szérum szintje; PTH: a mellékpajzsmirigy-hormon; TmP/GFR: a foszfát maximális renális tubularis reabszorpciójának és a glomerularis filtrációs rátának a hányadosa; UCa: a vizeletbe történő kalciumkiválasztás; Up: a vizeletbe történő foszfát kiválasztás; VDR: D-vitamin-receptor. Az adatok a REF58-ből származnak. ^aFigyelem: az egészséges gyermekek több mint 50%-ában írtak le D-vitamin-hiányt. ^bA foszforszint helyreállítása után normális, de előtte hamisan csökkent értéket mutat. ^cA PTH szintje mérsékelten emelkedett lehet. ^dA foszfát szérumban mért koncentrációjához képest csökkent. ^eA krónikus vesebetegség stádiumától függ.



A betegek további kivizsgálása

A betegek életkorától függően fel kell mérni az XLH gyakori és ritka szövődményeinek előfordulását és súlyosságát (1. TÁBLÁZAT). Kisgyermekes esetében a dinamikus tesztek vagy specifikus vizsgálatok (például a hallás vizsgálata vagy a részletes szóbeli értékelések) nem valósíthatók meg, a gyermek 3–5 éves koráig halaszthatók.

A hypophosphataemiás rachitis egyéb okai.

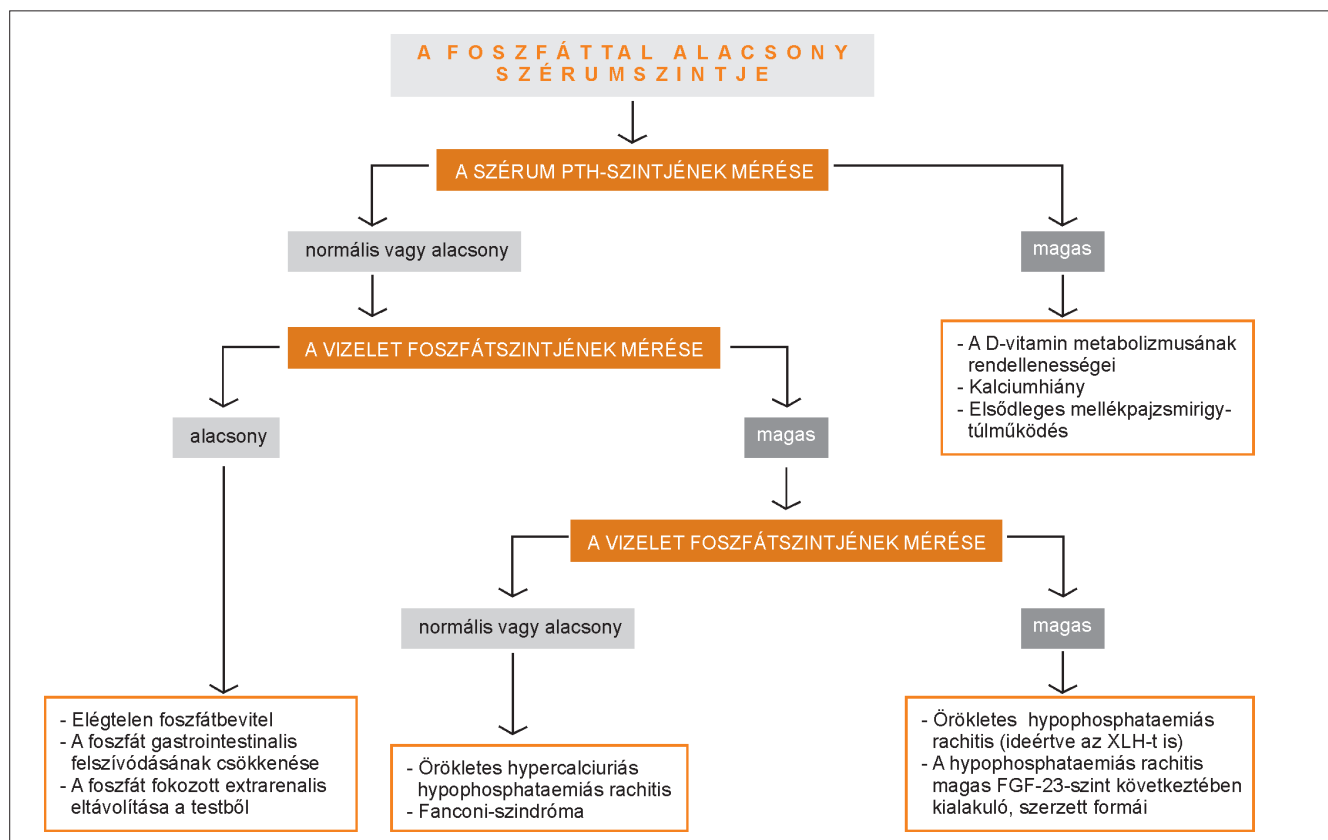
A hypophosphataemiás rachitises esetek ~80%-át az XLH okozza.^{39,43,45} A hypophosphataemiás rachitis egyéb típusai ugyan hasonló, de nem teljesen megegyező klinikai és radiológiai képet mutatnak.⁵⁸ A következő esetekben kell mérlegelni az egyéb okból kialakult hypophosphataemia lehetőségét: negatív családi anamnézis, férfi ágon való öröklődés, vagy szokatlan klinikai megjelenés, pl. a második életév után kifejlődő tünetek (autoszomális domináns hypophosphataemiás rachitis vagy tumor okozta osteomalacia lehetsége merül fel), acidosis, glycosuria, aminoaciduria vagy tubularis proteinuria (renalis Fanconi-szindróma); a vizelet alacsony foszfátszintje (étkezésből adódó foszfáthiány vagy csökkent biohasznosulás), vagy a keze-

lés megkezdése előtt kialakuló hypercalciuria (örökletes hypophosphataemiás rachitis hypercalciuriával [HHRH]) (2. TÁBLÁZAT). A differenciáldiagnózis a hypophosphataemiához vezető mechanizmus kimutatásán alapszik – nevezetesen a magas PTH-aktivitáson, a bélből történő elégtelen foszfátfelszívódáson, illetve a renalis foszfátvesztésen.

Ez utóbbi elsődleges tubularis defektusok vagy a keringő FGF-23 magas szintje miatt alakulhat ki (3. ÁBRA; 2. TÁBLÁZAT).⁶⁶⁻⁶⁸ A kiterjesztett molekuláris genetikai vizsgálat segítheti a diagnózis felállítását a hypophosphataemiás rachitis tisztázatlan eseteiben.⁶⁹⁻⁷¹ A nem megfelelő táplálkozás miatt kialakuló rachitis és az XLH néha együttesen fordulnak elő; az XLH diagnózisára akkor is gondolni kell, ha az egyébként D-vitamin- vagy kalciumhiányosnak tekinthető beteg szérumszintje nem javul a megfelelő pótlást követően sem.

XLH-ban szenvedő betegek utánkötése

Javasoljuk, hogy a metabolikus csontbetegségekben jártas szakember által szervezett multidiszciplináris csapat rendszeres időközönként ellenőrizze a betegeket (2. KERETES SZÖVEG).



3. ÁBRA: Hypophosphataemiával járó rachitis értékelésének algoritmusai gyermekkorú betegek esetében A differenciáldiagnózis a hypophosphataemiához vezető mechanizmusokon alapszik – nevezetesen a magas PTH-aktivitáson, az elégtelen intestinalis foszfátfelszívódáson, illetve a renalis foszfátvesztésen. Ez utóbbi elsődleges tubularis defektusok miatt, vagy a keringő 23. fibroblastnövekedési faktor (FGF-23) magas szintje miatt alakulhat ki. Az egyes entitásokról további részletek a 2. TÁBLÁZATBAN találhatóak. XLH, X-kromoszómához kötött hypophosphataemia A kiadóengedélyével⁵⁷ adaptálva, Springer Nature Limited (jelen anyag ki van zárva a CC-BY-4.0 licenctől).

2. KERETES SZÖVEG: XLH-ban szenvedő betegek gondozása

A ellenőrzés gyakorisága és keretei

- Javasoljuk, hogy a metabolikus csontbetegségekben jártas szakember által szervezett multidiszciplináris csapat rendszeres időközönként vizsgálja meg a beteget. („D” szintű, gyenge ajánlás)
- Javasoljuk az X-kromoszómához kötött hypophosphataemiában (XLH) szenvedő gyermekek legalább 3 havonta történő orvosi ellenőrzését a gyors növekedés fázisaiban (csecsemő- és pubertáskor), valamint a kezelés megkezdése után. („C” szintű, gyenge ajánlás)
- Javasoljuk a kezelésre pozitív választ adó és/vagy stabil állapotú betegek legalább 6 havonta történő ellenőrzését. („C” szintű, gyenge ajánlás)
- Javasoljuk a terápiában részesülő felnőtt betegek 6 havonta történő ellenőrzését és a gyógyszeres kezelésben nem részesülő felnőtt betegek évente egyszeri ellenőrzését. („C” szintű, gyenge ajánlás)

Az XLH-ban szenvedő gyermekek gondozása („C” szintű, közepes erősségű ajánlás)

- Javasoljuk a magasság, a súly, a fejkörfogát (5 éves korig), az intercondylaris és intermalleolaris távolságok, valamint a vérnyomás mérését.
- Javasoljuk a testtömegindex (BMI) és a növekedés éves sebességének kiszámítását.
- Javasoljuk a fej alakjának feljegyzését, valamint a kórtörténetben előforduló fejfájás, fogtályog, maxillofacialis cellulitis, csontfájdalom, fáradékonyság és a fizikai funkciók szintjének rögzítését.
- Javasoljuk, hogy alsó végtagi deformitás (varum vagy valgus vagy anteroposterior) fennállása esetén végezzék el az izom- és csontrendszer ortopédiai felmérését.
- Javasoljuk a halláskárosodást, a gerincdeformitást és a gerincferdülést (scoliosis), a craniosynostosis, a Chiari 1 malformáció és/vagy a megnövekedett koponyaűri nyomás, valamint a maxillaris dysmorphia jeleinek/tüneteinek keresését.
- Javasoljuk a csontéleterket meghatározását az 5 évnél idősebb, növekedési zavarral küszködő gyermekek esetében a növekedési potenciál felmérése céljából.
- Az XLH-ban szenvedő felnőttek utánkövetése („C” szintű, közepes erősségű ajánlás)**
- Javasoljuk a magasság, testtömeg és vérnyomás mérését, valamint a BMI kiszámítását.
- Javasoljuk a kórtörténetben előforduló alábbi tünetek feljegyzését: fejfájás, a betegség szájüregi manifesztációi (pl. periodontális betegség, fogászati tályog vagy maxillofaciális cellulitis), izom- és csontrendszert érintő fájdalom, pseudofracturák, fáradékonyság; továbbá rögzíteni kell a fizikai funkciók szintjét is.
- Javasoljuk a halláskárosodást, enthesopathiákat, osteoarthritis, gerincdeformitást és gerincferdülést (scoliosis), izomvesztést, mozgástartományt, a Chiari 1 malformáció manifesztációit és/vagy a megnövekedett koponyaűri nyomást alátámasztó tünetek keresését.

Minden betegre vonatkozó ajánlások

- Javasoljuk a félévente történő fogorvosi ellenőrzést a fogak megjelenését követően a fogászati fertőzések és a periodontitis megelőzése és kezelése érdekében. („C” szintű, közepes erősségű ajánlás)
- Javasoljuk a következő vérszintek rendszeres ellenőrzését: alkalikus foszfatáz (ALP; gyermekek esetében a teljes szérumban mért ALP-szint, míg felnőtteknél a csontspecifikus ALP), kalcium, foszfát, kreatinin, mellékpajzsmirigy-hormon (PTH), valamint 25(OH)D-vitamin („B” szintű, közepes erősségű ajánlás)
- Javasoljuk a vizelet kalcium- és kreatininszintjének mérését a vizelet kalcium/kreatinin hányadosának kiszámítása érdekében a hagyományos kezelésben részesülő, illetve a burosumab-terápiában részesülő betegek esetében („B” szintű, közepes erősségű ajánlás)
- A burosumabbal végzett terápiában részesülő betegek esetében javasoljuk az éhomi szérumfoszfátszint („B” szintű, közepes erősségű ajánlás) monitorozását a foszfát maximális tubularis reabszorpciójának és a glomerularis filtrációs rátának a hányadosával (TmP/GFR) együtt („B” szintű, gyenge ajánlás) a kezelés első hónapjában kéthetente, a következő két hónap során négyhetente, utána pedig szükség szerint. Javasoljuk továbbá az éhomi szérumfoszfátszint mérését a dózis beállítása után négy héttel („B” szintű, közepes erősségű ajánlás), valamint biztonsági paraméterként javasoljuk hathavonta a szérum 1,25(OH)₂-D-vitamin szintjének és a vizeletbe történő kalciumkiválasztásnak mérését. („B” szintű, gyenge ajánlás)
- Javasoljuk, hogy a betegség súlyosságát az alábbiak segítségével mérjük fel: a bal csukló és/vagy a térdek röntgenfelvételei a terápiára nem jól reagáló gyermekek vagy a gyógyszeres kezelés ellenére is romló csontdeformitásokat mutató gyermekek vagy az esetlegesen ortopédiai sebészeti beavatkozásra szoruló gyermekek, vagy a más mással nem magyarázható csontfájdalomra panaszkodó gyermekek, vagy a felnőttgondozásba átlépő, tartósan fennálló alsó végtagi deformitást mutató serdülők esetében. Javasoljuk, hogy az alsó végtagi deformitások, az ízületi illeszkedés és a csontminőség értékelése céljából standardizált, anterior-posterior és álló helyzetben felvett röntgenfelvételt készítsenek, és amennyiben lehetséges, alacsony dózissal sugárterheléssel járó radiológiai módszert alkalmazzanak. („B” szintű, közepes erősségű ajánlás)
- A hagyományos vagy burosumabbal végzett terápiában részesülő, nephrocalcinosis nem mutató betegek számára legalább két évente veseultrahang javasolt; nephrocalcinosis és/vagy perzisztáló hyperkalciuria esetén a vizsgálat évente javasolt. („C” szintű, közepes erősségű ajánlás)
- A craniosynostosis vagy a megemelkedett koponyaűri nyomás tüneteit mutató betegek észlelésekor koponya MRI javasolt; amely lehetőség szerint fekete csontszekvenciát is tartalmazzon. („C” szintű, közepes erősségű ajánlás)
- Fogászati orthopantomogramot (a felső és az alsó állkapocs és a fogak röntgenfelvétele) ajánlunk 5 éves korban és olyan felnőtteknél, akiknél a közelmúltban szájüregi tünetek jelentkeztek. Szükség esetén a radiológiai vizsgálatok megismétlendők. Az foggyökérben, periodontalisan vagy az implantátum körül kialakuló fertőzések monitorozása és detektálása retrokoronális és periapicalis röntgenfelvételekkel, valamint ún. kúpugár („cone beam”) CT-vel történhet. („D” szintű, gyenge ajánlás)
- Az XLH-ban szenvedő betegek esetében a csont állapotának felmérésére a rutinszerűen végzett perifériás kvantitatív CT-t (pQCT) és a kettős energiájú röntgensugár elnyelődéses vizsgálatot (DEXA) nem javasoljuk. („C” szintű, közepes erősségű ajánlás)
- Javasoljuk, hogy a betegek számára biztosítsák az önégelevező betegszervezetekkel való kapcsolatfelvételt, tájékoztassák őket a tudományos felfedezésekről (köztük az új terápiákról is), támogassák az iskolai és munkahelyi beilleszkedést, valamint segítsék a szociális támogatás biztosítását. („D” szintű, gyenge ajánlás)
- Javasoljuk a 6 perces sétateszt elvégzését és értékelését (6MWT), valamint az 5 éves vagy afeletti betegek esetében lehetőség szerint évente vagy két évente az életminőség értékelését. („D” szintű, gyenge ajánlás)



Az XLH klinikai, biokémiai és radiológiai jellemzői és szövődményei betegről betegre változnak, ezért a kezelést és a monitorozást végső soron a klinikai kép, kórtörténet, a betegség stádiuma és a kezelőorvos(ok) szakmai megítélése alapján kell az adott betegre szabni. A szakértőknek kapcsolatba kell lépniük a beteg kezelését végző helyi egészségügyi dolgozókkal (házi orvos és/vagy gyermekorvos), radiológusokkal, ortopéd sebészekkel, gyógytornászokkal, reumatológusokkal és fogorvosokkal. A gondozásba ezenfelül a beteg egyéni szükségletei szerint az alábbi specialisták vonhatóak be: idegsebész, fül-orr-gégész, szemész, fogszabályozást végző szakorvos, dietetikus, szociális munkás és pszichológus (3. TÁBLÁZAT).

Klinikai felmérés. Gyermekekori betegeknél az rachitis súlyosságát vagy jeleit minden orvos-beteg találkozó alkalmával fel kell mérni; e jelek közé sorolható az intercondylaris és/vagy az intermalleolaris távolság, a magasság és a növekedés üteme is.⁷²⁻⁷³ Ha a megfelelő hagyományos terápiát (foszfátpótlás és aktív D-vitaminnal történő kezelés) még iskoláskor előtt elkezdik, a rachitis enyhíthető: a végtagdeformitások mérsékelhetők,⁸ a magasság pedig ~1 standard deviációs hányadosal (SD) növelhető 2–3 év leforgása alatt.^{8,52,74-76} Az alsó végtagi deformitást és az ízületek illeszkedését gyakran nem lehetséges tisztán klinikai módszerekkel megítélni; ilyenkor a radiológiai vizsgálat javasolt. A jelentős végtagi deformitást mutató betegek állapotát egy, a metabolikus csontbetegségben jártas ortopédiai sebésznek kell felmérnie. Ennek során értékelni kell a végtagok hosszát és illeszkedését (mind koronális, mind pedig a sagittális síkban), valamint az alsó végtag torziós profilját is.

Az 5–6 évnél idősebb betegek esetében az évente elvégzett 6 perces sétateszt (6MWT) értékelése segít számszerűsíteni az XLH-nak a csontokra és izmok működésére kifejtett hatását.⁷⁷ A betegeknek a fogak megjelenése után évente legalább kétszer célszerű fogorvosi vizsgálaton részt venniük; 12 éves koruk körül, illetve a felnőttgondozásra való átadáskor fogszabályozással foglalkozó szakorvos mérje fel a fogászati állapotukat, illetve történjen részletes fogorvosi értékelés. Minden vizsgálat alkalmával rögzíteni kell az esetleges fogászati tályogok és az akut szájüregi fertőzések számát (közéjük sorolandó a maxillofacialis cellulitis is); ugyanis ezek indirekt jelei a fogak károsodott mineralizációjának. Craniosynostosisra kell gondolni olyan 5 évesnél fiatalabb gyermekek esetén, akiknél a fej körfogata az elvárt érték alatt marad, a fej alakja rendellenes vagy neurológiai tünetek fejlődnek ki (pl. fejfájás vagy hányás a megnövekedett koponyaűri nyomás következtében).^{54,78,79} A gerincet meg kell vizsgálni lordosis, kyphosis és/vagy scoliosis szempontjából. Ezenfelül a csontokban

és az ízületekben jelentkező fájdalmat, a fáradékonyságot, mozgáskorlátozottságot beteg-kérdőívek alapján kell kiértékelni.

Biokémiai utánkövetés. Az ALP szérumban mért szintje a rachitis és az osteomalacia megbízható biomarkere gyermekkorú és felnőtt betegeknél egyaránt.^{8,80-83} Mivel a csontspecifikus ALP gyermekekben a teljes, szérumban jelen levő ALP 80–90%-át adja, ebben a populációban a teljes ALP-t használhatjuk. Felnőttekben a csontspecifikus ALP mérését részesítjük előnyben, mert a keringő ALP ~50%-a a májsejtekből származik.⁸⁴ Ha nem kielégítően kezelik a rachitises vagy az osteomalaciás csontokat, az ALP szintje megemelkedik, a vizelet kalciumszintje pedig rendszerint alacsony. Ezzel ellentétben, ahogy az rachitis gyógyul, az ALP szintje normalizálódik, a vizelet kalciumszintje pedig megemelkedik.^{7,8} A PTH rendszeres mérése javasolt, mivel az orális foszfátpótlás elősegíti a másodlagos mellékpajzsmirigy-túlműködés kialakulását.^{64,85-88} A csökkent PTH-szint pedig arra utal, hogy az aktív D-vitamin dózisa aránytalanul magas a foszfátpótláshoz képest. Az aktív D-vitamin dózisa biztonságosságának értékeléséhez rendszeresen mérni kell a szérumban és a vizelet kalciumszintjét. A porciós (egyszeri) vizeletminta vizsgálatát előnyben kell részesíteni, mivel ez egyszerűen elvégezhető, különösen kisgyermekek esetén. Szobatiszta betegek esetében 24 órás vizeletgyűjtés is végezhető. Kezelt betegek esetében nem javasoljuk az FGF-23 szérumszintjének rendszeres mérését, mivel a terápiát nem erre alapozzuk.^{6,14,89,90}

A burosumabbal kezelt betegeknek az éhgyomri foszfátszint a hatékonyság biomarkere, ezért a gyermekek kezelésének a titrálása és a hyperphosphataemia kizárása céljából azt rendszeresen ellenőrizni kell. Néhány betegnél a burosumab kezdetben normalizálhatja a TmP/GFR arányt, miközben a foszfát szérumban mért szintje a csont nagy foszfátigénye miatt még a normális tartomány alatt marad. Ebben a helyzetben a burosumab dózisának a növelése nem feltétlenül eredményez jobb csontgyógyulást. Ajánlásunk szerint a gyógyszer hatékonysága a TmP/GFR és az éhomi szérumszint együttes értékelésével mérhető. A burosumab-kezelés alatt megemelkedhet a szérumban az 1,25(OH)₂-D-vitamin szintje; javasoljuk, hogy azt 6 havonta ellenőrizzék, és biztonságossági paraméterként a vizeletbe történő kalciumkiválasztással együtt értékeljék.^{20,91-93}

Radiológiai és egyéb képalkotó vizsgálatok. Radiológiai felmérés ajánlott tartósan fennálló klinikai vagy biokémiai tünetek esetén, például akkor, ha az ALP szintje a megfelelő terápia ellenére is emelkedett marad. Az enthesopathiák, osteoarthritisek és pseudofracturák pontosan diagnosztizál-



3. táblázat: Az XLH-s gyermekek és felnőttek utánkövetésére vonatkozó ajánlások összefoglalása (kezelt és kezeletlen betegekre nézve egyaránt)

Vizsgálat	0–5 éves kor között	5 éves kortól a pubertásig (9–12 éves kor között)	Pubertás ^a	Felnőttek
Az orvosi ellenőrzések gyakorisága	Havonta – havonta háromszor	3–6 havonta	3 havonta	6–12 havonta
Magasság, testtömeg, IMD és ICD mérése	✓	✓	✓	✓
Fejkörfogat és a koponya alakja	✓	N.a.	N.a.	N.a.
Rrachitis, fájdalom, ízületi merevség és kimerültség	✓	✓	✓	✓ ^b
Neurológiai vizsgálat (a craniosynostosis és a gerincszűkület következményei)	✓	✓	✓	✓
Izom- és csontrendszeri funkciók, 6MWT ^c	Nem kivitelezhető	Évente egyszer	Évente egyszer	Évente egyszer
Ortopédiai kivizsgálás	A láb szignifikáns mértékű görbülete esetén évente egyszer			Évente egyszer ^d
Fogászati kivizsgálás	A fogak megjelenése után évente kétszer	Évente kétszer	Évente kétszer	Évente kétszer
Hallásvizsgálat	Nem kivitelezhető	8 éves kortól: halláskárosodás gyanúja esetén hallásvizsgálat		
ALP (gyermekek esetében), BAP (felnőttek esetében), kalcium, foszfát, PTH és kreatinin szérumban mért szintje; eGFR	✓	✓	✓	✓
A 25(OH)-D-vitamin szintje	Évente egyszer	Évente egyszer	Évente egyszer	Évente egyszer
Vizeletvizsgálat: kalcium: kreatinin hányados ^e	A hagyományos kezelésben és a burosumab-terápiában részesülők esetében 3–6 havonta			
Éhomi szérumfoszfátszint és TmP/GFR	- A burosumab-terápiában részesülők esetében: az első hónapban kéthetente, a következő két hónapban négyhetente, a későbbiekben igény szerint - Titrlási periódus: az injekciók között, ideális esetben az utolsó injekció után 7–11 nappal; a hyperphosphataemia észlelése érdekében - Az egyensúlyi állapot elérése várhatóan 3 hónap stabil adagolás után következik be; ezt követően a szérum foszfátszintjét gyermekek esetében elsősorban közvetlenül az injekciók előtt javasolt ellenőrizni, felnőttek esetében pedig a következő injekciót megelőző hét folyamán; így észlelhetjük a túl nagy dózist. 4 héttel a dózis beállítása után is mérendő			
1,25(OH) ₂ -D-vitamin	A burosumab-kezelésben részesülők esetében 3–6 havonta (a vizeletben mért kalciummal [UCa] együtt kell elemezni)			
Vérnyomás	Évente kétszer	Évente kétszer	Évente kétszer	Évente kétszer
Veseultrahang	A hagyományos kezelésben és a burosumab-terápiában részesülők esetében 1–2 évente			
A bal csukló és/vagy az alsó végtagok röntgenfelvétele	- Ha a láb görbülete a kezelés ellenére sem javul (gyermekkorú betegek esetében) - Ha sebészi beavatkozás javallott - A perzisztáló, lokalizált csontfájdalom területére célozva - Alacsonynövése esetén (a csontkor meghatározása)		Perzisztáló alsó végtagi deformitásokkal rendelkező serdülőkorúak esetében, amikor átkerülnek a felnőtt ellátásba	N.a.
Fogászati orthopantomogram	Nem kivitelezhető	Klinikai igény szerint	Klinikai igény szerint	Klinikai igény szerint
Fundoszkópia és agyi MRI	A koponya rendhagyó alakja, fejfájás vagy neurológiai tünetek fennállása esetén	Visszatérő fejfájás, hanyatló iskolai/kognitív teljesítmény vagy neurológiai tünetek esetén		
Szívultrahang ^f	Tartósan magas vérnyomás esetén (>95. percentilis)			
QOL ^g	Nem kivitelezhető	Ha kivitelezhető, akkor kétféleképpen	Ha kivitelezhető, akkor kétféleképpen	Ha kivitelezhető, akkor kétféleképpen

6MWT: 6 perces járásteszttel; ALP: alkalikus foszfatáz; BAP: csontspecifikus alkalikus foszfatáz; eGFR: becsült glomerularis filtrációs ráta^{195,196}; ICD: intercondylaris távolság (a referenciaértékek itt találhatók⁷³); IMD: intermalleoláris távolság; N.a.: nem alkalmazható; PTH: mellékpajzsmirigy-hormon; QOL: életminőség; TmP/GFR: a foszfát maximális tubularis reabszorpciójának és a glomerularis filtrációs rátának a hányadosa.

^aEzeket a vizsgálatokat a felnőttgondozásba való átkerülés idején javallott elvégezni. ^bKeresni kell továbbá a osteomalacia, az pseudofracturák, az osteoarthritis és az enthesopathiák tüneteit is. ^cHa elérhető. ^dA tüneteket mutató betegek esetében. ^eA normáltartomány felett (mmol/mmol): 2,2 (<1 év), 1,4 (1–3 év), 1,1 (3–5 év), 0,8 (5–7 év) és 0,7 (>7 év). ^fNemzetközi irányelvek szerint. ^gHasználjon a beteg korának, illetve betegségének megfelelő QOL-skálát.



hatók egyszerű röntgen- és csontizotóp-vizsgálattal.^{17, 26, 94} Az EOS radiológiai vizsgálati rendszer (amely 50–80%-kal kevesebb besugárzással jár, mint a hagyományos radiográfia; EOS Imaging, Párizs, Franciaország) lehetővé teszi a végtagdeformitások 3D-s értékelését;⁹⁵ lehetőség esetén célszerű ezt alkalmazni.⁹⁵ A nephrocalcinosis szűrésére a vese ultrahangvizsgálata a választandó módszer.^{86, 96-99}

Fogászati orthopantomogramot (a felső és az alsó állkapocs és a fogak röntgenfelvétele) ajánlunk 5 éves korban és olyan felnőtteknél, akiknél a közelmúltban szájüregi tünetek jelentkeztek, ezt a klinikai tünetek alapján kell ismételni.

Tüneteket (például tartósan fennálló fejfájás, hányás vagy a koponya rendellenes formája) mutató felnőtteknél és gyermekeknél javasoljuk a koponya és/vagy a gerinc MR-vizsgálatát craniosynostosis, Chiari 1 malformáció vagy syringomyelia kizárása érdekében. A röntgenvizsgálat vagy a komputertomográfia (CT) által okozott túlzott sugárterhelés elkerülése érdekében a koponyát az MRI fekete csontszekvenciával vizsgáljuk; ez a szekvencia nagy kontrasztot biztosít a csont és más szövetek között.¹⁰⁰

XLH-ban szenvedő betegek esetében a perifériás kvantitatív CT (pQCT), illetve a DEXA vizsgálattal (kettős energiájú röntgensugár elnyelődéses vizsgálata) végzett csontsűrűség-meghatározás (BMD, bone mineral density) értéke korlátozott klinikai jelentőségű.¹⁰¹⁻¹⁰³ Egyik módszer sem képes az osteomaláciát diagnosztizálni. Érdekes módon a trabecularis volumetrikus BMD megemelkedhet az XLH-ban szenvedő gyermekkorú betegek körében,¹⁰¹⁻¹⁰³ ami a lágy csontokra adott kompenzáló mechanizmus eredménye lehet.

Az XLH-ban szenvedő betegek cardiovascularis állapotával foglalkozó tanulmányok közül több (de nem mindegyik) megemelkedett artériás vérnyomásról, bal kamrai hypertrophiáról és/vagy kóros elektrokardiogramról számol be.¹⁰⁴⁻¹¹⁰ Ezért legalább évente végzett vérnyomásmérést javasolunk, részletesebb kivizsgálást viszont csak tartósan magas vérnyomás esetén.

Gyermekek hagyományos kezelése

Foszfát. Az XLH-ban szenvedő gyermekek hagyományos kezelésére vonatkozó ajánlásokat a 3. KERETES SZÖVEG tartalmazza. Az orális foszfátpótlást mindig aktív D-vitaminnal együtt kell adni, mivel az önmagában alkalmazott foszfát elősegíti a másodlagos hyperparathyreoidismus kialakulását és ezáltal a renalis foszfátvesztést.^{32, 48, 111} A terápiás dózisok az életkor és a fenotípus súlyossága szerint változnak, és nincs konszenzus az orálisan adagolt foszfát optimális dóziséval kapcsolatban.^{7,8} A fenotípus súlyossága alapján kezdő adag-

ként napi 20–60 mg/ttkg (napi 0,720 mmol/kg) elemi foszfor bevétele ajánlott. A korán megkezdett kezelés kedvezőbb kimenetellel jár.^{18,26,32,49,50,75,112-115} Gyermekekori betegek esetében a kezdeti terápiás cél a rachitis gyógyítása, amit az ALP szintjének, valamint a radiológiai jeleknek a normalizálódása jelez.^{8-32, 116}

A kezelés továbbá elősegíti a növekedést, csökkenti a csontfájdalmat, fokozatosan korrigálja a láb deformitásait és javítja a fogak egészségét is.^{48,50,52,63,74,75,81-83,85,111,117} Azoknál a csecsemőknél, akiket már a csontelváltozások kialakulása előtt diagnosztizáltak, a kezelés célja az rachitis megelőzése. A szérumban mért foszfátszint az orális bevételt követően gyorsan növekszik, de 1,5 órán belül visszatér a kiindulási koncentrációra.⁶³ Tehát a foszfátot a magas ALP-szinttel rendelkező fiatal betegeknek a lehető leggyakrabban, például napi 4–6 alkalommal kell adagolni a stabil vérszint fenntartása érdekében. A ritkább adagolás (napi 2–3 alkalom) javíthatja a serdülők adherenciáját. Az éhomi foszfátszintet az orális foszfátpótlás nem állítja helyre, és a szérumban mért foszfátszintjének normalizálása nem is célja a hagyományos terápiának.^{7,8} A foszfátpótlás orálisan adott oldatok, kapszulák vagy tabletták formájában végezhető; ezek a készítmények nátrium- és/vagy káliumalapú sókat tartalmaznak. Az adagolást mindig elemi foszfor tartalomra kell kiszámítani, mivel a rendelkezésre álló foszfátok foszfortartalma között jelentős különbségek vannak. A glükózalapú edesítőszereket tartalmazó, orális oldatok csak kellő óvatossággal és körültekintéssel adhatók, figyelembe véve a betegek fogainak sérülékenységét. A foszfátot nem szabad kalciumpótlással vagy magas kalciumtartalmú ételekkel, például tejjel együtt (egy időben) adni, mivel a bélrendszerben képződő csapadék csökkenti a felszívódását.

Aktív és natív D-vitamin. Az orális foszfátpótlás mellett aktív D-vitamint (kalcitriolt vagy alfa-kalcidolt) adunk a kalcitriolhiány ellensúlyozása, a másodlagos mellékpajzsmirigy-túlműködés megelőzése és az intestinalis foszfátfelszívódás javítása érdekében. Az optimális dózis betegenként változik. Az igény általában magasabb a korai gyermekkorban és a pubertáskorban (ezek növekedési fázisok),⁵¹ a dózist az ALP és a PTH szérumban mért szintje, valamint a vizelettel történő kalciumkiválasztás alapján kell beállítani. A nagy dózisban adagolt aktív D-vitamin elősegíti a növekedést és a csontok gyógyulását, ugyanakkor hypercalciuria és nephrocalcinosis fokozott kockázatával jár.^{96-99,118} Ezzel szemben az elégtelen dózisban adagolt aktív D-vitamin általában a csökkent intestinalis kalciumfelszívódással, alacsony kalciumürítéssel a vizeletben, tartósan fennálló rachitisszel, valamint magas ALP- és/vagy PTH-szinttel jár. A kalcitriolt naponta egy vagy két adagban le-

3. KERETES SZÖVEG: Ajánlások a gyermekkorú betegek kezeléséhez

- Javasoljuk, hogy rögtön a diagnózis felállítását követően kezdjük meg az XLH fenotípust mutató gyermekkorú betegek kezelését orális foszfát (foszfátsók) és aktív D-vitamin (calcitriol vagy alfa-kalcidol) kombinált terápiájával. („B” szintű, közepes erősségű ajánlás)
- Csecsemők és iskoláskorú fiatalabb betegek esetében kezdő dózisnak 20–60 mg/ttkg (0,7–2,0 mmol/kg naponta) elemi foszfátot javasolunk; ez a dózis a rachitis enyhülésének, az alkalikus foszfatáz (ALP) és a mellékpajzsmirigy-hormon (PTH) szintjének figyelembe vételével módosítható. („C” szintű, közepes erősségű ajánlás)
- Javasoljuk, hogy a foszfátot a lehető leggyakrabban, például napi 4–6 alkalommal adják a magas ALP-szinttel rendelkező fiatal betegek kezelése során. Az ALP normalizálódása után a gyakoriság napi 3–4 alkalom alá is csökkenthető. („B” szintű, közepes erősségű ajánlás)
- Nem megfelelő klinikai válasz esetén javasoljuk a foszfátpótlás dózisának fokozatos emelését, de a gasztrointestinalis kellemetlenségek, valamint a mellékpajzsmirigy-túlműködés megelőzése érdekében kerülni kell a napi 80 mg/kg-ot meghaladó, elemi foszforon alapuló dózisokat. Ezen mellékhatások további fennállása esetén a kezelést módosítani kell az adag csökkentése és/vagy a gyakoriság fokozása révén. („C” szintű, közepes erősségű ajánlás)
- Enyhe fenotípust mutató betegek, például családi szűrés során diagnosztizált csecsemők esetében alacsony dózist javasolunk. („C” szintű, közepes erősségű ajánlás)
- Ajánlásunk szerint a calcitriol kezdő dózisa 20–30 ng/ttkg legyen naponta, vagy az alfa-kalcidol esetében 30–50 ng/ttkg naponta. Egy alternatív megoldás: 12 hónapnál idősebb betegeknél a kezelés empirikusan megkezdhető napi 0,5 µg calcitriollal vagy 1 µg alfa-kalcidollal; később ez a klinikai és biokémiai válaszoknak megfelelően módosítható. („C” szintű, közepes erősségű ajánlás)
- A nephrocalcinosis megelőzése érdekében javasoljuk a calciuria normáltartományon belül tartását, valamint a nagy dózisú foszfátpótlás kerülését. Továbbá olyan intézkedéseket javasolunk, amelyek szükség esetén csökkentik a vizeletben a kalcium koncentrációját, a kalcium kiválasztását és/vagy kristályosodását; ilyen pl. a rendszeres vízbevitel, a kálium-citrát adagolása és a nátriumbevitel korlátozása. („C” szintű, közepes erősségű ajánlás)
- Tekintettel a másodlagos mellékpajzsmirigy-túlműködésre, a következőket javasoljuk:
 - A hagyományos kezelésben részesülő, megemelkedett PTH-szintet mutató betegeket az aktív D-vitamin dózisának emelésével és/vagy az orális foszfátpótlás dózisának csökkentésével kezeljük. („C” szintű, közepes erősségű ajánlás)
 - Ha a másodlagos mellékpajzsmirigy-túlműködés a fenti intézkedések ellenére is fennáll, megfontolandó a kalcimimetikumok alkalmazása („D” szintű, gyenge ajánlás). A cinakalcet csak kellő óvatossággal alkalmazható az XLH terápiájában, mivel súlyos mellékhatásokat – nevezetesen hypocalcaemiát és megnövekedett QT-intervallumot – eredményez. („X” szintű, erős ajánlás)
 - mellékpajzsmirigy eltávolítását fontolóra kell venni, ha a tercier mellékpajzsmirigy-túlműködés (tartósan hypercalcaemiás hiperparatireoidizmus) az optimalizált aktív D-vitamin- és cinakalcetrel végzett terápia ellenére is fennáll. („C” szintű, közepes erősségű ajánlás)
- D-vitamin-hiány esetén javasoljuk a natív D-vitamin pótlását (kolekalciferol vagy ergokalciferol). („D” szintű, gyenge ajánlás)
- XLH-ban szenvedő gyermekeknél nem javasoljuk a rutinszerű kalciumpótlást, de az étrenddel történő napi kalciumbevitel felmérését el kell végezni. („D” szintű, gyenge ajánlás)
- Javasoljuk, hogy a kezelési terveket multidiszciplináris csoport vitassa meg a műtét előtt; továbbá azt is, hogy ha a beteg hosszú ideig mozgásképtelenné válik, akkor az aktív D-vitamin-pótlást csökkenteni kell vagy teljesen le kell állítani. Amikor a beteg ismét járóképes lesz, a terápiát folytatni kell. („D” szintű, gyenge ajánlás)

het beadni, míg az alfa-kalcidolt a hosszabb felezési ideje miatt naponta egyszer kell adagolni.⁸ Az alfa-kalcidol ekvivalens dózisa a calcitriol 1,5–2,0-szerese, krónikus vesebetegség következtében másodlagos mellékpajzsmirigy-túlműködésben szenvedő betegek körében végzett vizsgálatok és XLH-ban szenvedő betegeken végzett megfigyelések alapján.^{8,119} Ez a különbség valószínűleg annak köszönhető, hogy a calcitriol biohasznosulása mintegy a duplája az alfa-kalcidolénak. Egyetlen, esténként bevett adag segíthet megakadályozni a kalciumnak az étkezést követő túlzott felszívódását, ezáltal megakadályozhatja a hiperkalciuriát is.¹²⁰ Számos egyéb D-vitamin-analóg is elérhető.^{62,117,121,122} Ahogyan az egészséges gyermekeknél is tesszük, az XLH-ban szenvedő gyermekek 25(OH)-D-vitamin-hiányát natív D-vitamin pótlásával korrigáljuk.

Kalciumpótlás. A táplálékkal történő kalciumbevitelt az életkornak megfelelő normális tartományban kell tartani. A pótlás nem ajánlott, mert a csonttömeg és a csontok ásványianyag-tartalma al-

talában nem csökken, és fennáll a hypercalciuria kockázata.^{101,103,123,124}

A hagyományos kezelés mellékhatásai. A foszfátpótlással és az aktív D-vitaminnal végzett hagyományos kezelés fokozhatja a calciuriát, ezáltal pedig elősegítheti a nephrocalcinosis kialakulását, erről a mellékhatásról az XLH-ban szenvedő betegek 30–70%-ánál számoltak be.^{3,48,56,87,96-99,118} Számos szakmai jelentés szerint pozitív összefüggés áll fenn a naponta történő orális foszfátbevitel és a nephrocalcinosis kockázata között, míg az aktív D-vitamin adagolása és/vagy a hiperkalciuria között ritkábban figyeltek meg kapcsolatot.^{3,48,96,97,99,118,125} A hidroklorotiazid az XLH-ban szenvedő betegekben csökkenti a calciuriát,⁸⁶ és a kálium-citrát segíthet megakadályozni a kalcium kicsapódását, különösen azoknál a betegeknél, akiknél alacsony a vizelet citráttartalma. A vizelet lúgosítása azonban fokozza a foszfát kicsapódásának a kockázatát. Ezért a kálium-citrátot csak körültekintéssel szabad alkalmazni az XLH-s betegek kezelése során.



A másodlagos mellékpajzsmirigy-túlműködés súlyosbíthatja a phosphaturiát és elősegítheti a csontreszorpciót; oka a mellékpajzsmirigy-sejtek FGF-23-mal és foszfátpótlással történő hosszú távú stimulálása, valamint az 1,25(OH)₂-D-vitamin szintézis FGF-23 általi szuppressziója, különösen az aktív D-vitamin-terápiában nem részesülő betegek esetében.^{62,64,86-88,104,126-128} Ezzel szemben, a túlzott D-vitamin-terápia és/vagy az orális foszfátbevitel következtében szuppresszált PTH-szint lassíthatja a csontátépülést, valamint ronthatja a rachitis gyógyulását és lassíthatja a növekedést. Ezért a terápiát úgy kell beállítani, hogy a PTH szintje a normál tartományon belül maradjon (10–65 pg/ml mind gyermekekben, mind felnőttekben). XLH-ban szenvedő betegeknél a kalcimimetikumokkal (például cinakalcetel) történő adjuváns kezelés csökkenti a PTH és az FGF23 szérum szintjét, és növeli a TmP/GFR-t.^{126,129,130} Ezért, ha a PTH-szint nem normalizálódik az aktív D-vitamin (dózisemelés) és foszfátkezelés (dóziscsökkentés) optimalizálása után sem, megfontolandó a cinakalcet alkalmazása szoros monitorozás mellett.¹³⁰ A cinakalcet azonban nem törzskönyvezett erre az indikációra, és súlyos mellékhatásokkal – nevezetesen hypocalcaemiával és megnövekedett QT-intervallummal – társul.¹³¹ Jelenleg nincs bizonyítékunk arra, hogy a burosumab képes volna visszafordítani a tartós mellékpajzsmirigy-túlműködést. Ezért fontolóra kell venni a mellékpajzsmirigy eltávolítását a hypercalcaemiával járó tercier mellékpajzsmirigy-túlműködésben szenvedő betegeknél.

Burosumab az XLH-ban szenvedő gyermekek kezelésében

2018 februárjában az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) feltételelesen engedélyezte a burosumab forgalomba hozatalát az XLH kezelésére a radiológiai igazolt csontbetegségben szenvedő 1 éves vagy idősebb gyermekek, valamint a serdülők részére a növekedés lezárulásáig.²³ 2018 áprilisában az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatala (FDA) engedélyezte a burosumabot az XLH-s felnőttek és az 1 éves vagy idősebb XLH-s

gyermekek kezelésére.²⁴ Ezek a döntések burosumabbal kezelt, súlyos XLH-ban szenvedő gyermekek, valamint az XLH-hoz társuló osteomaláciában és/vagy csontfájdalmakban szenvedő felnőttek körében végzett vizsgálatok eredményein alapulnak. Elsődleges végpontként a foszfátszintet, a TmP/GFR hányadost, a gyermekek körében előforduló rachitises elváltozások súlyosságát (röntgenképek alapján), valamint a felnőttek körében előforduló osteomalacia mértékét (röntgenfelvételek és csont-hisztomorfometria alapján) alkalmazták. Gyermekek kezelésekor a burosumab dózisát kezdetben a szérum foszfátszintjéhez titrálták, 1,1 és 1,6 mmol/l közötti empirikus szinteket célozva meg, míg a felnőtt betegek fix, a testtömegüktől függő dózist kaptak.^{19,22} Jelenlegi ismereteink a szakhatóságokhoz benyújtott és a szakfolyóiratokban közzétett adatokon alapszanak.^{19,132,133} A burosumab drága gyógyszer; a költséghatékonyságra és a hosszú távú kezelési eredményekre vonatkozó adatok még nem állnak rendelkezésre.^{134,135} Így nem beszélhetünk még végleges ajánlásokról a burosumab alkalmazására vonatkozóan. Mivel azonban a kórkép egyes betegek esetében nagyon súlyos formában jelentkezik, és esetükben a kezelés biztató eredményeire alapozva az EMA és FDA feltételes alkalmazási engedélyt adott ki, előzetes ajánlásokat bocsátunk rendelkezésre (4. KERETES SZÖVEG).

4. KERETES SZÖVEG: Ajánlások a gyermekkorú betegek burosumabbal történő kezeléséhez

- Ha rendelkezésre áll, javasoljuk a burosumab-terápia mérlegelését X-kromoszómához kötött hypophosphataemiában (XLH) szenvedő ≥1 éves gyermekeknél és még növekedésben levő serdülőknél a következő helyzetekben: aktív csonteltérés radiológiai jelei és a hagyományos terápiára nem megfelelően reagáló betegség; a hagyományos terápia szövődményeinek fellépése; illetve akkor, ha a beteg képtelen betartani a hagyományos terápiát. A burosumab-terápia akkor alkalmazható, ha a megfelelő monitorozás megvalósítható. („B” szintű, közepes erősségű ajánlás)
- Gyermekeknél kezdő adagként 0,4 mg/ttkg burosumabot javasolunk; subcutan, 2 hetente adagolva. („B” szintű, közepes erősségű ajánlás)
- Javasoljuk, hogy 0,4 mg/kg-os lépésekben titrálják a burosumabot annak érdekében, hogy az éhomi szérumfoszfát szint az életkornak megfelelő normál referencia-tartomány alsó sávjába emelkedjen; a burosumab maximális dózisa 2,0 mg/ttkg (maximális adag 90 mg). („B” szintű, közepes erősségű ajánlás)
- A burosumab-terápián ne módosítsanak 4 hétnél rövidebb időközönként. („B” szintű, közepes erősségű ajánlás)
- A hypophosphataemia észlelése érdekében javasoljuk az éhomi szérumfoszfátszint monitorozását az injekciók közötti titrálási periódus alatt, ideális esetben az utolsó injekció után 7–11 nappal. Az egyensúlyi állapot elérése várhatóan 3 hónap stabil adagolás után következik be; ezt követően az éhomi szérumfoszfátszintet közvetlenül az injekciók beadása előtt érdemes értékelni, hogy az esetleges aluldozozás kiderüljön. („B” szintű, gyenge ajánlás)
- Ha az éhomi szérumfoszfátszint meghaladja a normáltartomány felső határát, akkor le kell állítani az adagolást. Ha a szérumban mért foszfátkoncentráció a normál tartomány alá csökken, a burosumab-terápia az előző dózisnak mintegy a felével újraindítható. („B” szintű, közepes erősségű ajánlás)
- A burosumab nem alkalmazható a hagyományos terápiával együtt, illetve akkor, ha a foszfátszint már a kezelés megkezdése előtt is az életkornak megfelelő normál referenciatartományon belül van, továbbá súlyos vesekárosodás esetén sem. („X” szintű, közepes erősségű ajánlás)



Két nyílt (open-label), nem kontrollált vizsgálat során felmérték a burosumabbal végzett terápia rövid távú (12–16 hónap) hatásait 65, súlyos XLH-ban szenvedő, 1–12 éves gyermek körében. Az eredmények az alábbiak voltak: ^{19,132,133} a TmP/GFR és a szérumfoszfátszint jelentősen megemelkedett, utóbbi elérte az életkornak megfelelő normálérték alsó tartományát, megemelkedett továbbá az 1,25-(OH)₂-D-vitamin szintje is. A rachitis súlyossága jelentős mértékben csökkent az RSS (Rickets Severity Score [rachitis súlyossági pontszám]) és az RGI-C (Radiographic Global Impression of Change [a radiológiai változás globális értékelése]) alapján mérve; a fizikai képességek jelentősen javultak a 6MWT (6 minutes walking test = 6 perces séta távolság) alapján mérve; valamint a betegek által elmondott fájdalom és funkcionális korlátozottság jelentősen csökkent (az Észak-Amerikai Gyermek-ortopéd Társaság adatgyűjtő kérdőívének felhasználásával értékelve).

A burosumabbal kapcsolatban megfigyelt leggyakoribb mellékhatások az injekció beadásának helyén jelentkező reakciók, fejfájás és végtagfájdalom voltak. A kéthetenkénti adagolás a szérum foszfátszintjének normalizálása és a rachitis tüneteinek radiológiailag igazolt javulása szempontjából felülmúlta a négyhetenkénti adagolást.

A hagyományos kezelést legalább 1 héttel a burosumabbal végzett kezelés megkezdése előtt le kell állítani a kiürülés érdekében, és igazolni kell azt is, hogy a szérum éhomi foszfátszintje az életkornak megfelelő normáltartomány alatt marad.

Az EMA 0,4 mg/ttkg, az FDA 0,8 mg/ttkg kezdődőzist hagyott jóvá, kéthetente adagolva. ^{132, 133} Javasoljuk, hogy a kezdő dózis 0,4 mg/ttkg legyen, mivel ez az adag az esetek egy részében elegendő lehet. A dózist 0,4 mg/ttkg-os lépésekben kell titrálni annak érdekében, hogy az életkornak megfelelő referenciatartomány alsó határa fölé emeljük az éhomi szérumfoszfátszintet; maximális adag 2,0 mg/ttkg (ne haladja meg 90 mg összdózist). Gyermekgyógyászati vizsgálatokban az átlagos fenntartó dózis 1 mg/ttkg volt. ¹⁹

A farmakokinetikai és farmakodinamikai vizsgálatok hasonló eredményeket mutattak gyermekeknél és felnőtteknél. A gyógyszer felezési ideje mintegy 19 nap, a burosumab szérumban mért koncentrációja az injekció beadása után 7–11 nappal volt a csúcserőn, és ezzel párhuzamosan megnőtt a foszfát szérumban mért szintje és a TmP/GFR hányados is; ez közvetlen farmakokinetikai-farmakodinamikai kapcsolatra utal. ¹³³ Javasoljuk az éhomi szérumfoszfátszint ellenőrzését az injekciók közötti titrálási periódus alatt, ideális esetben az utolsó injekció után 7–11 nappal hogy elkerüljük a hyperphosphataemia kialakulását. Az egyensúlyi állapot elérése várhatóan 3 hónap stabil adagolás után következik be; ezt követően javasoljuk,

hogy a szérum foszfátszintjét elsősorban közvetlenül az injekciók előtt ellenőrizzék a hypophosphataemia észlelése érdekében.

A burosumab-kezelés során ne módosítsuk a dózist 4 hétnél rövidebb időszakon belül; inkább hosszabb, legalább kéthétnapos intervallumok javallottak. A burosumab nem alkalmazható, amennyiben a foszfátszint már a kezelés megkezdése előtt is az életkornak megfelelő normál referenciatartományon belül van, továbbá súlyos vesekárosodás esetén sem adható (e betegek esetében ugyanis fennáll a hyperphosphataemia kialakulásának a kockázata).

Az ectopiás mineralizáció kockázatcsökkentése legbiztonságosabb módjának azt gondoljuk, hogy az életkornak megfelelő normál referenciatartomány alsó régióját célozzuk meg a szérum foszfátszintjének a beállítása során.

Növekedési hormon

A végleges magasság a hagyományos kezelés ellenére az XLH-ban szenvedő betegek 60%-ában csökkent ^{8,48-50,52,56,75,76,136-139} Egy 2 éves, rekombináns humán növekedési hormon (rhGH) alkalmazásával végzett vizsgálat kimutatta, hogy az folyamatosan növelte az életkorra standardizált magasságot. A prepubertális korú gyermekek ugyanakkor jobban reagáltak az rhGH-ra, mint a pubertáskorúak. ¹⁴⁰ Az rhGH adagolása a foszfát és a PTH szérumban mért szintjének átmeneti növekedésével járt együtt. Egy súlyosan alacsonynövésű, XLH-ban szenvedő gyermekek körében végzett 3 éves, randomizált, kontrollált vizsgálat szignifikáns növekedési választ mutatott a kontrollcsoporthoz képest, a test aránytalanságának súlyosbodása nélkül. ¹⁴¹ Ugyanezen vizsgálatban a hosszú távú utánkövetés során azonban nem volt szignifikáns javulás a betegek felnőttkori magasságát tekintve; ugyanakkor egy másik vizsgálatban az átlagos végső magasság szignifikánsan nagyobb volt, mint az rhGH-terápiában nem részesülő betegek esetében (5. KERETES SZÖVEG). ^{142,143}

5. KERETES SZÖVEG: Ajánlások a növekedési hormonnal kapcsolatban

- Az X-kromoszóma-hoz kötött hypophosphataemiában (XLH) szenvedő betegek számára nem javasoljuk rutinszerűen a rekombináns humán növekedési hormonnal (rhGH) végzett kezelést. („C” szintű, gyenge ajánlás)
- Alacsonynövésű gyermekek kezelésében megfontolható az rhGH terápia akkor, ha az alkalikus foszfátáz és a mellékpajzsmirigy-hormon szintje megfelelő. („C” szintű, gyenge ajánlás)



Felnőttek hagyományos kezelése

A tünetes XLH-s felnőtt betegek kezelése javasolt, ilyenek tünetek például a izom-csontrendszeri fájdalom, pszeudofraktrák, fogászati problémák, az osteomalacia biokémiai jelei (mint a csontspecifikus ALP szérumszintjének a növekedése). Hagományos kezelés javasolt továbbá tervezett ortopédiai vagy fogászati műtétek esetén is (6. KERETES SZÖVEG). Az aktív D-vitaminnal és foszfáttal végzett hagyományos kezelés enyhíti a fájdalmat, javítja az osteomaláciát és a szájjüreg egészségi állapotát (csökkenti a parodontitis és a fogászati tályogok előfordulási gyakoriságát), ugyanakkor nem akadályozza meg és nem is javítja a halláskárosodást vagy az enthesopathiákat.

A szájjüregi higiéné kérdésén kívül¹⁸ csak kevés bizonyíték utal arra, hogy a tünetmentes felnőttek esetében a kezelés megkezdése vagy folytatása javítja a klinikai kimenetelt.^{8,16,17,56,122,144-146} A naponta történő aktív D-vitamin-bevitel és a naponta legalább kétszer történő orális foszfátpótlás sok felnőtt számára megterhelő és potenciálisan káros hatásokkal jár.^{16-18,26,56,113,114,122,144}

A felnőtteknél általában előírt dózis a kalcitriol esetében napi 0,50–0,75 µg, az alfa-kalcidol esetében pedig napi 0,75–1,5 µg.

A foszfátpótlás orálisan adott oldatok, kapszulák vagy tabletták formájában oldható meg; ezek a készítmények nátrium- és/vagy káliumalapú sókat tartalmaznak. Napi adagjuk 750–1600 mg (elemi foszforra vonatkoztatva), 2–4 adagra elosztva.^{26-82,83-114,115} A gyomor-bélrendszeri mellékhatások elkerülése érdekében a foszfor adagját fokozatosan kell növelni. Elméletileg a káliumalapú foszfátsók jobban csökkenthetik a hypercalciuria kockázatát, mint a nátriumalapú készítmények. Az aktív D-vitamin fokozza a kalcium intestinalis felszívódását, azonban esti bevétel esetén alacso-

nyabb lehet a kalciumfelszívódás.^{3,16,17,26,82,83,86,87,96,99,114,122,124,144,147} A D-vitamin-hiány korrekciójára a lakosság körében szokásos gyakorlatot kell alkalmazni. A tiazid diuretikumok fokozzák a kalcium veséből történő visszaszívódását és a csontok mineralizációját; a hosszú távú hatások azonban nem ismertek, amint azt a gyermekek kezelésével foglalkozó részben tárgyaljuk.^{98,148} A vizelettel történő kalciumürítés csökkentése érdekében normális kalciumbevitel (minimum 1 g naponta) és alacsony nátriumtartalmú étrend javasolt.

A terhesség időszaka kritikus a csont egészsége szempontjából. Ezért a terhesség alatt a 25(OH)-D-vitamin szintjének ellenőrzése és beállítása szükséges. Nagyobb adagú foszfátpótlásra, akár napi 2000 mg-ra is szükség lehet. A legtöbb, már kezelésben részesülő beteg egyszerűen folytatja a megkezdett kezelését. Javasoljuk a hagyományos terápia elkezdésének mérlegelését a fogantatás idején terápiában nem részesülő, XLH-ban szenvedő nők esetében. Minden terápiában részesülő terhes nő szoros biokémiai monitorozása javasolt. A nőket arra ösztönözzük, hogy (amennyiben szeretnének) a kezeléstől függetlenül szoptassanak. A csontvesztés megelőzésére a szoptató nők számára hagyományos terápiát javasolunk.¹⁴⁹

Az ortopédiai eljárások indikációját általában a deformáció (anguláris és torziós) korrigálása, valamint a patológiás törések kezelése jelenti. Felnőtt betegeknek valószínűtlen, hogy pusztán a gyógyszeres kezelés javítana a fenti szövődmények; ezzel együtt, sebészeti beavatkozásokat mindig a gyógyszeres kezeléssel együtt kell elvégezni.^{16,144,150-152} Ortopédiai műtéten átesett betegeknek, ha hosszú távú ágyynyugalom és/vagy mozgásképtelenség várható, mérlegelendő a terápia leállítása, a fokozott csontreszorpció következtében kialakuló hypercalciuria és/vagy hypercalcaemia miatt.^{80,99}

6. KERETES SZÖVEG: Ajánlások a növekedési hormonnal kapcsolatban

- Javasoljuk az X-kromoszómához kötött hypophosphataemiában (XLH) szenvedő, tüneteket is mutató felnőttek aktív D-vitaminnal és orálisan adagolt foszforral (foszfátsók) történő kezelését az osteomalacia és következményeinek csökkentése, valamint a szájjüreg egészségi állapotának a javítása érdekében. („B” szintű, közepes erősségű ajánlás)
- Javasoljuk a terhes és szoptató nők aktív D-vitaminnal történő kezelését, szükség esetén foszfátpótlással kombinálva. („D” szintű, gyenge ajánlás)
- Nem javasoljuk a tünetmentes XLH-s felnőttek rutinszerű kezelését. („C” szintű, közepes erősségű ajánlás)
- Javasoljuk, hogy felnőtteknél a gyermekek kezelésére alkalmazottnál lényegesen alacsonyabb dózisu aktív D-vitamint és orálisan adagolt foszfátot használjanak. („C” szintű, közepes erősségű ajánlás). Javasoljuk, hogy a foszfát napi dózisa 750–1600 mg (elemi foszforra vonatkoztatva), a kalcitriol javasolt napi dózistartománya 0,50–0,75 µg, az alfa-kalcidol 0,75–1,5 µg legyen. („C” szintű, gyenge ajánlás)
- Javasoljuk az aktív D-vitamin adagjának csökkentését azoknál a betegeknél, akiknél hosszú távú immobilizáció várható, a hypercalciuria és a hypercalcaemia megelőzése érdekében. („D” szintű, gyenge ajánlás)
- Javasoljuk a foszfátpótlás leállítását azoknál a betegeknél, akiknél a mellékpajzsmirigy-hormon szintje jelentősen megemelkedett. („C” szintű, közepes erősségű ajánlás)
- Javaslatunk szerint az aktív D-vitamin foszfátpótlás nélkül is adható másodlagos mellékpajzsmirigy-túlműködésben szenvedő felnőtt betegek számára, amennyiben a szoros gondozás biztosított. („D” szintű, gyenge ajánlás)
- D-vitamin-hiány esetén javasoljuk a natív D-vitamin pótlását (kolekalciferol vagy ergokalciferol); javasoljuk továbbá a normál kalciumbevitel biztosítását is. („C” szintű, gyenge ajánlás)



Burosumab felnőtt betegek kezelésében

Egy 148 beteg bevonásával készült, nyílt (open-label), nem kontrollált vizsgálatban és egy randomizált, kettős vak, placebo-kontrollált vizsgálatban elemezték a burosumab-terápia hatásait XLH- illetve XLH és osteomalacia következtében kialakuló csontfájdalommal küzdő felnőtteknél.^{25,132,133} A rövid távú (6–12 hónapos) burosumab-terápia jelentősen megemelte az 1,25(OH)₂-D-vitamin szintjét és a TmP/GFR hányadost, ez utóbbi következtében a szérumszintje a normáltartomány alsó tartományába emelkedett,^{25,132,133} gyógyította a osteomaláciát és javította az aktív törések és pseudofracturák gyógyulását, továbbá jelentősen csökkentette az ízületi merevséget (a WOMAC = a Nyugat Ontariói McMaster Egyetem Osteoarthritis Indexe fájdalomskája alapján). Ezzel szemben a WOMAC fizikai funkciókat mérő alsóskáláján és a BPI-n (Brief Pain Inventory, rövid fájdalomértékelő kérdőív) elért pontszám nem csökkent számottevően a placebo-csoporttal összehasonlítva.

Meg kell jegyeznünk, hogy az összes eddigi, XLH-ban szenvedő felnőttek körében végzett vizsgálatban közepesen vagy súlyosan érintett betegek vettek részt. Ez megnehezítette az eredményeknek az átlagos betegekre való kivetítését, mivel sokuknál csupán a betegség enyhe formája van jelen. A jelentett mellékhatások hasonlítottak a gyermekgyógyászati vizsgálatok során megfigyeltekhez (nevezetesen: az injekció beadásának helyén jelentkező reakciók, fejfájás és végtagfájdalom). Az Egyesült Államokban az FDA (Amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerengedélyeztetési Hivatal) engedélyezte felnőttek számára a burosumab 1 mg/ttkg dózisát; (maximális megengedett dózisa 90 mg), 4 hetente szubkután formában adagolva.¹³² A burosumab-terápia alatt szükséges monitorozást

a 3. TÁBLÁZAT ismerteti. A burosumab farmakokinetikai és farmakodinamikai jellemzői miatt esetlegesen kialakuló hyperphosphataemia elkerülése érdekében javasoljuk az éhomi szérumszint ellenőrzését az injekciók közötti periódus alatt, ideális esetben az utolsó injekció után 7–11 nappal (7. KERETES SZÖVEG). Az egyensúlyi állapot elérése várhatóan 3 hónap stabil adagolás után következik be; ezt követően az aluldozírozás kimutatására a szérumszintjét a következő injekciót megelőző héten kell megmérni.¹³³ Máskülönb az ellenjavallatok és a betegmonitorozás eredménye alapján szükséges terápia-módosítások ugyanazok, mint a gyermekkorú betegek esetében.

Izom- és csontrendszeri tünetek

Az XLH-ban szenvedő betegek izomereje jelentősen elmarad az egészséges kontrollszemélyek izomereje mögött; az izomerő csökkenése azonban nem jár az izom keresztmetszetének változásával.^{102,153,154} Az enthesopathiák gyakoriak a felnőtt XLH-s betegek körében, általában az élet harmadik évtizedére válnak kimutathatóvá; és úgy tűnik, hogy a hagyományos terápia nem akadályozza meg és nem is képes kezelni ezeket a szövődményeket.^{26,155,156} A mozgásszervi tünetek nagy terhet rónak az XLH-ban szenvedő felnőtt betegekre; ilyen tünetek pl. az ízületi érintettség és/vagy enthesopathiák következtében kialakult merevség, izomgyengeség, kimerültség, valamint gyenge fizikai állapot és fájdalom. Ezek a tünetek mozgáskorlátozottságot, a fizikai aktivitás csökkenését és az életminőség romlását okozzák; mindez alámasztja a nem farmakológiai terápia és az betegek önellátásra való törekvésének fontosságát.¹⁷ A fizioterápia célja a fájdalomcsillapítás, a fizikai funkciók és az erőnlét javítása, valamint az XLH-val

7. KERETES SZÖVEG: Ajánlások felnőttek burosumabbal történő kezeléséhez

- Ha rendelkezésre áll, az X-kromoszóma-hoz kötött hypophosphataemiában (XLH) szenvedő felnőttek kezelésére a következő tünetek fennállása esetén javasoljuk a burosumab-terápia megfontolását: tartósan fennálló csont- és/vagy ízületi fájdalom az XLH-, illetve XLH és osteomalacia következtében, ami a beteget napi tevékenységeiben korlátozza; pseudofracturák vagy osteomaláciával összefüggő törések; valamint hiányzó vagy elégtelen válasz a hagyományos terápiára. („B” szintű, közepes erősségű ajánlás)
- Javasoljuk továbbá a burosumab-terápia megfontolását, amennyiben a hagyományos terápiával összefüggő szövődmények jelentkeznek. („D” szintű, gyenge ajánlás)
- Kezdő adagként 1,0 mg/ttkg burosumabot javasolunk (maximális dózis 90 mg); subcutan úton, 4 hetente adagolva. („B” szintű, közepes erősségű ajánlás)
- A hypophosphataemia észlelése érdekében javasoljuk az éhomi szérumszint kezdeti monitorozását az injekciók közötti periódus alatt, ideális esetben az utolsó injekció után 7–11 nappal. Az egyensúlyi állapot elérése várhatóan 3 hónap stabil adagolás után következik be; ezt követően a szérumszintjét a következő injekció beadása előtti héten érdemes értékelni, hogy az esetleges aluldozírozás kiderüljön. („B” szintű, gyenge ajánlás)
- Ha az éhomi szérumszint meghaladja a normáltartomány felső határát, az adagolást le kell állítani. Ha a szérumban mért foszfátkoncentráció a normáltartomány alá csökken, a burosumab-terápia az előző dózisnak mintegy a felével újraindítható. („C” szintű, közepes erősségű ajánlás)
- A burosumab nem alkalmazható a hagyományos terápiával együtt, illetve akkor, ha a foszfátszint már a kezelés megkezdése előtt is az életkornak megfelelő normál referenciatartományon belül van, továbbá súlyos vesekárosodás esetén sem („X” szintű, közepes erősségű ajánlás)



összefüggő mozgáskorlátozottság csökkentése (**8. KERETES SZÖVEG**). Jelenleg nincsenek betegség-specifikus ajánlások az XLH-ban szenvedő betegek fizioterápiájára; a kezelési programok a csípő- vagy térdízületi osteoarthritisben szenvedő betegek fizioterápiájával kapcsolatos ajánlásokon alapulnak.

8. KERETES SZÖVEG: Ajánlások az izom- és csontrendszer kezelésére

- Javasoljuk a csont- és ízületi fájdalom, a deformitások, az ízületi merevség, az izomgyengeség csökkentését, valamint a járási távolság és a fizikai funkciók javítását célzó beavatkozások elvégzését. Ezek többek közt nem specifikus eljárások pl. analgetikumok használata (pl. nemszteroid gyulladáscsökkentők [NSAIDs] rövid távú alkalmazása), intraarticularis infiltráció (degeneratív változások fennállása esetén), fizioterápia, rehabilitáció, fizikai aktivitás és a fájdalom nem farmakológiai enyhítése. („D” szintű, gyenge ajánlás)

XLH-ban szenvedő gyermekek ortopédiai kezelése

A kora gyermekkorban a deformitás kezelésére végzett osteotomiákat magas kiújulási arány és gyakori szövődmények jellemzik.^{11,157-159} Jelenleg az ellátás fejlődésének köszönhetően a végtag-deformitás a legtöbb beteg esetében javul, másoknál azonban továbbra is fennáll, és a betegek kis hányadában súlyos deformitássá válik.^{9,10,52,160} Jelenleg a sebészi szemlélet a korai gyermekkorban elvégzett, kevésbé invazív, az irányított növeke-

dést célzó eljárást részesíti előnyben. Ezzel szemben a komplex osteotomiát alkalmazó korrekciós sebészeti beavatkozásokat a csontváz érettségének eléréséig kell halasztani.^{9,160} Az irányított növekedést célzó sebészeti eljárás során egy kis fémlemez helyeznek a csont medialis vagy laterális felszínére (a valgus vagy varus deformitás kezelésére) a növekedési porc szintjében. Csavarral rögzítve a növekedési porc egyik oldalán, az eszköz egyfajta pányvakényt csökkenti a növekedést a lemez oldalán, de a csont ellentétes oldalán nem. Az idő múlásával az oldalanként eltérő növekedési sebesség javítja szögállást; a csont kiegyenesedésekor a lemez eltávolítják, és a normális növekedés folytatódik.

A gyógyszeres, illetve a sebészeti eljárásokban bekövetkezett szemléletváltozás megnehezíti határozott ajánlások megfogalmazását ezen a ponton (**9. KERETES SZÖVEG**).¹⁶¹⁻¹⁶⁴

Gipsz, talpbetét és fizioterápia. Nincsenek bizonyítékaink arra nézve, hogy a talpbetét vagy a gipsz alkalmazása javítaná az XLH-val összefüggő alsó végtagi deformitást. A talpbetétek nem képesek enyhíteni a lúdtalpat, amennyiben a térd valgus deformitású. A fizioterápia (mint egy általános erősítő és/vagy járásfejlesztési program) hasznosnak bizonyulhat, különösen sebészi beavatkozást követően.

Ortopédiai sebészet. Az elektív sebészeti kezelés radiológiai indikációi közé tartozik a mechanikai tengelytől való, a 3. vagy 4. zónába terjedő deviáció a koronális síkban.^{160,165} A még növésben levő

9. KERETES SZÖVEG: A gyermekkorú betegek ortopédiai kezeléséhez

- Hypophosphataemiában szenvedő X-kromoszómához kötött hypophosphataemiás (XLH-s) gyermekek esetében nem javasoljuk gipsz vagy talpbetét alkalmazását az alsó végtag deformitásának kezelésére. („C” szintű, közepes erősségű ajánlás)
- Hangsúlyozzuk a testsúly megmozgatását célzó gyakorlatok végzésének, az ízületi mozgástartomány fenntartásának, valamint az erő és az állóképesség maximalizálásának fontosságát. („D” szintű, gyenge ajánlás)
- Javasoljuk a fizioterápiát a műtétet követően, vagy beszűkült mozgástartomány, izomgyengeség, fáradékonyság, instabilitás vagy fizikai teljesítőképesség csökkenése esetén. („D” szintű, gyenge ajánlás)
- Javasoljuk, hogy az elektív sebészeti beavatkozást csak olyan gyermekeken végezzék el, akiknél a gyógyszeres kezelést legalább 12 hónapig maximalizálták. („C” szintű, közepes erősségű ajánlás)
- Javasoljuk, hogy a műtétet egy a csont metabolikus betegségeinek terén jártas sebész végezze. („B” szintű, közepes erősségű ajánlás)
- Javasoljuk, hogy a sebészi kezelés mérlegelésekor vegye figyelembe az optimális gyógyszeres kezelés ellenére is fennálló deformitást (a mechanikai tengely deviációja a 2. vagy magasabb zónában) és/vagy a funkcióromlást okozó tüneteket. („C” szintű, gyenge ajánlás)
- Javasoljuk, hogy a gyermek életkora nagy súllyal essék latba a döntéshozatali folyamat során: az irányított növekedési technikák a gyermek fennmaradó növekedési potenciáljától függenek, ezért a beavatkozást legalább 2–3 évvel a csontváz éretté válását megelőzően kell végrehajtani (a csontváz érettsége a lányoknál a 14., a fiúknál a 16. életévben következik be). Az osteotomiával járó szövődmények csökkennek, ha a műtétet a gyermekkor későbbi szakaszában vagy a csontváz érettségének elérése után hajtják végre. („C” szintű, közepes erősségű ajánlás)
- Javasoljuk, hogy szükség esetén végezzen sürgősségi sebészeti kezelést, például törésrögzítést. („B” szintű, közepes erősségű ajánlás)
- Javasoljuk a betegek rendszeres klinikai és funkcionális felmérését (többek között röntgenfelvétel segítségével) a műtét után 12 hónappal, illetve korábban abban az esetben, ha a csontdeformitás súlyosbodik és/vagy aggasztó klinikai tünetek merülnek fel. A további értékelést szakaszosan kell végezni a csontváz érettségének eléréséig („C” szintű, közepes erősségű ajánlás)



gyermekes esetében szintén érdemes fontolóra venni a mechanikus tengely kezelését akkor, ha a tengely az optimális orvosi ellátás ellenére a 2. zónán túli progressziót mutat.¹⁶⁰ A kezelés ebben a szakaszban gyakran egyszerűbb és megbízhatóbb, valamint a szövődmények kialakulása is kevésbé valószínű, mint a növekedés lezárulását követően elvégzett beavatkozások esetében. Jelentős deformitás lehet a sagittális és torziós síkokban is. A három síkban jelentkező deformáció megnehezíti a műtéti beavatkozást, azonban gyakran a koronális deformitás dominál, és e sík korrekciója javítja az összképet.^{160-165,166}

A műtéti kezelés célja, hogy a csontváz érettségének elérésekor az alsó végtagok azonos hosszúságúak legyenek, jól illeszkedjenek (neutrális alsó végtagi mechanikai tengely, valamint horizontális térd- és bokaízület), az ízületek kielégítő működéssel, kellően mobilisak legyenek. Amennyiben lehetséges, ezt a célt a lehető legkevesebb műtéttel, szövődmények nélkül, minimális iskolai/vagy munkahelyi kieséssel, valamint funkcionális veszteség nélkül kell elérni.

Az alsó végtag deformitása úgy kezelhető, hogy osteotomiákat végzünk a súlyos deformáció helyén/helyein, és mindhárom síkban korrigálunk. Az osteotomia során a deformáció akut korrekcióját belső rögzítéssel vagy fokozatos korrekcióját külső rögzítési technikákkal végezhetjük el.^{9,117,122,159,160,167} Ez a műtéttípus jelentős kiújulási rátával és gyakori szövődményekkel jár, különösen kisgyermekes és rossz metabolikus állapotú betegek esetében. Az egyik vizsgálatban a betegek 57%-ánál (49-ből 28 beteg) a műtét legalább egy lehetséges szövődménye kialakult, a betegek 29%-ában pedig a deformitás kiújulását tapasztalták.⁹ A reziduális deformitás kockázata miatt a műtéti kezelés késleltetése a csontváz érettségének eléréséig óvatos és megfontolt döntés lehet. A nagyobb deformitások ritkán a térd súlyos instabilitását okozzák; ezeken a betegeken még a növekedés lezárulta előtt osteotomiát kell végezni.

Az irányított növekedési technikák egyre népszerűbbek.¹⁶⁵ Ha a deformitás a maximális orvosi kezelés ellenére is fennáll, korán, 12 hónap után el kell kezdeni ezt a sebészeti eljárást. Az eljárás lényege a növekedési torzulások javítása, mielőtt jelentős diaphysealis deformitás alakulna ki. A mechanikai tengely korrekciójával a növekedési porcokra és az ízületekre ható erők normalizálódnak, ami elősegíti a normális növekedést. Ez az eljárás nem jár immobilizációval. Ennek az eljárásnak az a korlátja, hogy csak egysíkú, koronális korrekciót biztosít a tibia mediális torziójának javítása nélkül. Gyakran megfigyelhető azonban a torziós eltérések szimultán javulása. Mind a varus, mind pedig a valgus deformitások korrekciója könnyen és gyorsan következik be, de előfordulhat, hogy a serdül-

lők térdízületi varus deformitása kevésbé jól fog reagálni.¹⁶⁰ A még növekedésben levő gyermekekben az irányított növekedés technikája túlkorrigáláshoz vezethet, amennyiben a lemezek túl hosszú ideig maradnak helyben. Feljegyeztek olyan eseteket, amikor a lemez eltávolítását követően a deformitás kiújult; igaz, ez ritkán történik meg.^{12,160,168,169}

Vitatott, hogy a térddeformitás korrekciója okoz-e bármilyen distalis korrekciót a bokaízületnél.^{160,168} Ha a korai kezelés csökkenti a distalis ízületek deformitását, akkor a műtéti eljárásokra vonatkozó általános igény is csökkenhet. Hasonlóképpen, ha a végtagok illeszkedése kielégítő és az ízületek vízszintesek, nem egyértelmű, hogy a reziduális kisebb diaphysealis deformáció vagy a torziós deformitás okoz-e jelentős funkcionális nehézségeket.

A sebészeti kimenetel felmérése. A tengelykorrekció posztoperatív értékelését 12 hónap elteltével dokumentálni kell. A funkciók felmérését a WHO (Egészségügyi Világszervezet) vonatkozó nemzetközi osztályozása alapján kell elvégezni, pl. a PODCI (Gyermekektörpéd Társaság adatgyűjtő módszere) vagy a 6MWT segítségével.^{77,170} A felnőttellátásba való átadás során átfogó ortopédiai, klinikai és radiológiai felmérés javasolt a reziduális deformitások felmérésére ami megkönnyíti a megfelelő terápia és utánkövetés megtervezését.

A fogak egészsége

Endodontikus fertőzések. Az XLH-ban szenvedő gyermekek és felnőtt betegek esetében spontán foggyökérfertőzések jelentkezhetnek a látszólag ép fogakon is.^{18,114,115,171} Fogászati tályogok a tej- és a maradandó fogakon egyaránt kialakulhatnak.^{16,171} A foggyökérgyulladás hónapokig vagy akár évekig tünetmentes lehet, de fájdalmat és duzzanatot okozó fogászati tályogok formájában is jelentkezhet. A környező anatómiai struktúrákra való terjedés maxillofacialis cellulitist okoz.

Az XLH-ban szenvedő betegeknél a fogászati szövődmények a dentin elégtelen mineralizációja következtében másodlagosan alakulnak ki. A fogászati röntgenfelvételen a tej- és a maradandó fogak pulpakamrája a megszokottnál nagyobb; hosszú, a dentin-zománc átmenetig nyúló szarvakkal.¹¹⁴⁻¹⁷² Az XLH nem jár a fogszuvasodás iránti fokozott fogékonysággal.^{114,115,171}

Periodontitis. A periodontitis gyakorisága és súlyossága az XLH-ban szenvedő felnőtt betegeknél fokozott, ami fogvesztéshez vezethet. A cement a periodontium centrális komponense; vastagsága XLH-ban csökken, és ez az állapot az alveolaris csont elégtelen mineralizációjával társul, ami ká-



rosítja a fogat horgonyzó rostok rögzülését.^{18,171} Felnőtt betegek röntgenfelvételein a lamina dura olykor hiányzik, a fog körüli alveolaris csont pedig gyakran hiányos szerkezetű.^{18,173}

Profilaxis. A hagyományos kezelés javítja a dentin mineralizációját, csökkenti a fogászati tályogok számát, valamint csökkenti a periodontitis gyakoriságát és súlyosságát (**10. KERETES SZÖVEG**).^{18,114} A röntgenfelvételen is látható módon csökkenti a pulpakamra méretét; ez a sikeres kezelés egyik hasznos jele. A felnőttkor során folyamatosan alkalmazott pótlás előnyös lehet, mivel a fogászati tályogok száma és a periodontitis súlyossága aszerint változik, hogy az adott beteg felnőtt éveinek hány százalékban részesült kezelésben.^{18,26}

Annak érdekében, hogy megakadályozzuk a baktériumok dentinbe, illetve a pulpába hatolását a fogzománc mikrorepedésein keresztül, az XLH-ban szenvedő gyermekek esetében javasoljuk a tej-, valamint a maradandó fogak occlusiós felületeinek lezárását.¹⁷⁴ Ez műgyanta kompozittal érhető el, amelyet az occlusiós felület gödreibe és hasadékaiba helyeznek. Az eljárást rendszeresen el kell végezni, amint a fogak áttörése lehetővé teszi az okkluzális felület elfogadható izolálását.

Az akut tályogok a fertőzés mértékétől és súlyosságától függően antibiotikumos kezelést igényelhetnek. Tejfogak esetében a gyökérkezelés vagy a foghúzás között a fertőzés mértéke, a fertőzés megismétlődése és a maradandó fog normális áttörésének várható ideje alapján kell dönten. Maradandó fogak esetében a – szükség szerint megismételt – gyökérkezelést részesítjük előnyben, ugyanakkor tudni kell, hogy a kezelést követő gyógyulás általában nem olyan kedvező, mint egészséges betegek esetében.

Felnőtt betegek esetében a periodontitis megelőzése és kezelése során az általános populáció kezelé-

sében elfogadott eljárásokat kell alkalmazni. A periodontitis kezelésének a fogínygyulladás csökkentésére és a parodontális tasakok felszámolására kell irányulnia. Periodontitis esetén mérlegelni kell az XLH hagyományos gyógyszeres kezelésének megkezdését vagy folytatását.¹⁸

Ortodontikus kezelések és implantátumok

Az XLH-ban szenvedő gyermekeknél gyakran jelentkeznek a következő tünetek: megkésett fogfejlődés, rendellenes kitörési mintázatok, gyakoribb specifikus malocclusiók (beleértve a maxillaris túlharapást), impaktált vagy dystopicus maxillaris szemfogak.¹⁷⁵⁻¹⁷⁷ A fogszabályozó kezelés a fogak elmozdulását okozza, továbbá hozzájárul az alveolaris csont jelentős átalakulásához is. Hagyományos kezelés nélkül a fogszabályozó kezelés kimenetele kiszámíthatatlan. Az endodontikus fertőzések és a periodontitis által okozott fogvesztés magas aránya következtében az XLH-ban szenvedő felnőttek gyakran szorulnak fogászati implantátumok beültetésére.^{178,179} A standard fogászati műtėti protokollok a hagyományos kezelésben nem részesülő XLH-s felnőttek esetében az egészségesekhez képest kevésbé sikeresek.¹⁸⁰

Hallásvesztés

Már 11 esztendő XLH-s betegeknél is megfigyeltek halláskárosodást, pl. szubjektív hallásvesztést, epizodikus fülzúgást (tinnitust), süketiséget és szédülést.^{181,182}

A tünetekkel járó betegeknél – az egészséges kontrollszemélyekkel összehasonlítva – generalizált osteosclerosis, a sziklacsont megvastagodása, va-

10. KERETES SZÖVEG: A fogak egészségével kapcsolatos ajánlások

- A folyamatosan fennálló szájüregi tünetekkel küzdő gyermekek és felnőttek számára az aktív D-vitaminnal és foszfátpótlással történő kezelést javasoljuk a dentin mineralizációjának javítása, a fogászati tályogok számának csökkentése és a periodontitis súlyosságának csökkentése érdekében. („B” szintű, közepes erősségű ajánlás)
- Gyermekek számára a szokásos preventív ellátás mellett 6 havonta ajánljuk a fogorvosi ellenőrzést, és javasoljuk, hogy a gödröket és barázdákat szükség szerint zárják le műgyanta kompozittal mind a tej-, mind pedig a maradandó fogakon, amilyen gyakorisággal az szükséges. („C” szintű, gyenge ajánlás)
- Javasoljuk, hogy klinikai betegvizsgálat eredményeinek függvényében végezzen további alapos kivizsgálást: keressék a pulpanekrózis tüneteit (színváltozások, sipoly, duzzanat, tályog, cellulitis vagy fájdalom), a megnagyobbodott pulpakamrák és a periapicalis csontvesztés észlelése céljából készítsenek retrokoronális és/vagy periapicalis röntgenfelvételeket vagy orthopantomogramot. („B” szintű, gyenge ajánlás)
- Javasoljuk az X-kromoszómához kötött hypophosphataemia hagyományos gyógyszeres kezelésének optimalizálását a fogszabályozó kezelés megkezdése előtt. („C” szintű, közepes erősségű ajánlás)
- Felnőtteknél évente kétszer javasoljuk a hagyományos szupportív parodontális terápia elvégzését, amely magában foglalja a periodontális kockázat felmérését, valamint szükség esetén a supragingivalis és subgingivalis debridmentet is. („B” szintű, közepes erősségű ajánlás)
- Felnőttek esetében azt javasoljuk, hogy a fogászati implantátum beültetését 3–6 hónapos gyógyszeres kezelést követően végezzék el, és a kezelést a beültetést követően 6 hónapig folytassák; a gyógyulási időt 6 hónapra javasolt kiterjeszteni, („D” szintű, gyenge ajánlás)



lamint a belső hallójárat közepes mértékű szűkülete figyelhető meg, különösen annak középső részében.^{181,182} A kezelés hasonló az egyéb eredetű halláskárosodások kezeléséhez, és magában foglalja a hallókészüléket, a zajterhelés megelőzését és az ototoxikus gyógyszerek kerülését (11. KERETES SZÖVEG).

11. KERETES SZÖVEG: hallás kezelésére vonatkozó ajánlások

- Javasoljuk, hogy tájékoztassák a betegeket és családjaikat arról, hogy hallásromlás jelentkezhet, a halláskárosodás gyanúja esetén részletes kivizsgálás javasolt. („D” szintű, gyenge ajánlás)
- Javasoljuk, hogy a perifériás halláskárosodás kezelése az egyéb eredetű halláskárosodásokhoz hasonlóan történjék: hallókészülékekkel, a zajterhelés megelőzésével és az ototoxikus gyógyszerek elkerülésével. („D” szintű, gyenge ajánlás)

Idegsebészeti szövődmények

Craniosynostosis. Az idegsebészeti szövődmények kezelésére vonatkozó ajánlások a 12. KERETES SZÖVEGBEN olvashatók. A craniosynostosis már egyéves korban is jelentkezhet, rendszerint a sagittalis varrat abnormális fúziójával jár, ami a fej dolichocephal alakjához és csökkent cranialis indexhez vezet.^{54,79} A koponya szisztematikus radiológiai vizsgálata esetén az XLH-ban szenvedő gyermekek ~60%-ában azonosítanak varratfúziót.^{79,183} A megnövekedett koponyaűri nyomás tünetei (pl. fejfájás, nyaki fájdalom vagy papilloedema) jelentkezésekor felmerül a craniosynostosis gyanúja.^{54,78,79,184,185} A gyermekek azonban a megnövekedett intracranialis nyomás ellenére is tünetmentesek lehetnek.^{78,79,185} Amennyiben a koponya rendellenes formája nem párosul klinikai tünetek-

12. KERETES SZÖVEG: Az idegsebészeti szövődmények kezelésére vonatkozó ajánlások

- Évente történő neurológiai alapvizsgálatot ajánlunk, de a tünetmentes XLH-s betegek esetében további kivizsgálást nem tartunk szükségesnek. („C” szintű, gyenge ajánlás)
- Szakmai ajánlásunk szerint a betegeket és a családot tájékoztatni kell arról, hogy idegsebészeti szövődmények léphetnek fel, ezért a központi idegrendszer működésével kapcsolatos észrevételeket haladéktalanul jelezni-, a felmerülő problémát kezelni kell. („C” szintű, gyenge ajánlás)
- Javasoljuk a teljes körű kivizsgálás elvégzését fundoszkópiával és az agyról/koponyáról készült képalkotó vizsgálattal minden olyan XLH-ban szenvedő betegnél, akinek koponyamorfológiája craniosynostosisra, megnövekedett koponyaűri nyomásra, alsó agytörzsi kompresszióra vagy a gerincvelő felső nyaki szakaszának összenyomására utal. („C” szintű, közepes erősségű ajánlás)

kel, nem szükséges az MR-vizsgálat; elvégzését egyénileg kell mérlegelni.

Chiari-1 típusú malformáció

Az 1. típusú Chiari-malformációt, amely a kisagyi tonsillák foramen magnumon keresztül történő prolapszusát okozza, az XLH-ban szenvedő gyermekek 25–50%-ánál észlelik koponya MR- vagy CT-vizsgálata alapján.^{54,79,183,186} A legtöbb esetben tünetmentes, de az agytörzs alsó szakaszának, valamint a gerincvelő nyaki szakaszának az összenyomódása tüneteket okozhat, és/vagy sebészeti korrekciót igénylő syringomyeliát is eredményezhet. A tünetek közé tartozhat az occipitális területen vagy a nyakban jelentkező fájdalom, amelyet a Valsalva-manőver súlyosbít, perifériás motoros és/vagy szenzoros defektusok, ügyetlenné váló mozgások, csökkent vagy fokozott reflexek, szabálytalan légzés és centrális apnoe, valamint az alsóbb agyidegek diszfunkciója.^{54,79}

Életmód

Bizonyítékok utalnak arra, hogy XLH-ban szenvedő betegeknek károsodhat az glükóz- és lipid-anyagcseréje, ami elhízáshoz vezet.^{127,128,187,188} Az XLH-ban szenvedő serdülők és felnőttkorú betegek hajlamosak az elhízásra, részben azért, mert a csontot érintő reumatológiai és krónikus szövődmények miatt kevésbé szívesen sportolnak (13. KERETES SZÖVEG).^{16,17,56,109,113,189}

13. KERETES SZÖVEG: Az életmódra vonatkozó ajánlások

- Javasoljuk az XLH-ban szenvedő betegek fizikai aktivitásának támogatását a képességeiknek megfelelő módon. Egyéni ellenjavallatok hiányában mindenféle sporttevékenység megengedett; az aerob jellegű sporttevékenység előnyösebb, mert az anaerob típusúak a csontváz túlzott megfeszüléséhez vezethetnek. („D” szintű, gyenge ajánlás)
- Ahogyan általában véve a népesség körében is tesszük, az XLH-s betegek körében is támogatni kell az elhízás megelőzését, illetve kezelését. („D” szintű, gyenge ajánlás)

Hatékony új kezelések

Az FGF-23 elleni antitestek mellett más, az FGF-23 megemelkedett szintjének következtében kialakuló hatásokat gátló gyógyszerek is fejlesztés alatt állnak; ezek némelyike már a következő években klinikai alkalmazásba kerülhet. Az FGF-23-receptor egyik antagonistája, az NVP-BGJ398 például már a fejlesztés előrehaladott szakaszában van.¹⁹⁰



Számos egyéb lehetséges farmakológiai célpontot is azonosítottak, többek közt olyan antagonistázáló peptideket, amelyek gátolják a csont mineralizációját, és befolyásolják az FGF-23 fehérje expressziójának szabályozását.¹⁹⁰⁻¹⁹²

Konklúzió és perspektívák

Az XLH egy ritka, krónikus betegség, amely az érintettek életminőségét egész életük folyamán jelentősen befolyásolja. Jelenleg sajnos csak néhány specializált központban rendelkeznek a betegséggel kapcsolatos komplex ismeretekkel. Ez a multisztémás betegség a beteg életkorával összefüggésben fokozatosan változik; az XLH-ban szenvedő betegeknek multidiszciplináris ellátásra van

szükségük orvosok, fizioterapeuták, fogorvosok és szociális munkások közreműködésével, fontos továbbá az önszervező betegszervezetek képviselőivel való kapcsolattartás is. Ajánlásainkkal igyekeztünk lefedni az XLH legtöbb jellemzőjét, hogy ezzel is támogassuk a betegek egész életükön át tartó, multidiszciplináris kezelését. Az volt a célunk, hogy meghatározzuk a diagnózis kritériumait, útmutatást adjunk a gyógyszeres és a sebészi kezeléshez, és rávilágítsunk az utánkövetés kihívásaira. Jelen ajánlásainkat frissíteni fogjuk, különösen akkor, ha majd több ismeret áll rendelkezésünkre a betegség természetéről és a burosumab készítményt illetően. A jövőbeni kutatások különféle témáit a

14. KERETES SZÖVEG vázolja.

Online publikáció dátuma: 2019. május 08.

14. KERETES SZÖVEG: Az életmódra vonatkozó ajánlások

- Javasolt egy gyermekeket és felnőtteket is magába foglaló átfogó nyilvántartás létrehozása az X-kromoszómához kötött hypophosphataemia (XLH) természetes kórlefolyásának értékelése céljából, beleértve a ritka szövődményeket is
- Az XLH iskoláztatásra, szociális életre és szakmai tevékenységre gyakorolt hatásának felmérése
- Klinikai és/vagy biológiai és/vagy radiológiai pontrendszer kialakítása a kezelés hatékonyságának és biztonságosságának értékelése céljából
- A csontvázdeformitás mértékének meghatározása, amely a jó életminőséggel még összeegyeztethető
- A műtéti beavatkozások kockázat/előny arányának meghatározása (osteotomia versus irányított technikák)
- A hagyományos kezelés kockázat-előny arányának meghatározása felnőtteknél a műtéti beavatkozások előtt és után
- A hagyományos kezelés kockázat-előny arányának meghatározása XLH-ban szenvedő, terhes és szoptató anyák esetében
- A burosumab-terápiában részesülő betegek esetében a biokémiai pótlások optimális céltartományának értékelése (pl. éhomi szérumszint, valamint a foszfát maximális tubuláris reabszorpciója és a glomerularis filtrációs ráta hányadosa)
- A burosumab-terápia hatékonyságának és biztonságosságának meghatározása gyermekkorú és serdülőkorú betegek esetében
- XLH-ban szenvedő betegek esetében a hosszú távú burosumab-kezelés hatékonyságának és biztonságosságának meghatározása a következő területek figyelembevételével: növekedés, a csontok alakja, fizikai funkciók, a fogak mineralizációja, hallásfunkció, idegsebészeti komplikációk, valamint pseudofrakktúrák, enthesopathiák, fogtályogok és osteoarthritis megelőzése.
- Annak meghatározása, hogy a burosumab-terápia várhatóan mely betegeknél fogja a legtöbb hasznot hozni; az ő esetükben burosumab-terápiát kell indítani vagy át kell állítani őket erre a típusú kezelésre
- A burosumab-terápia optimális dózisának és az adagolás gyakoriságának meghatározása a már stabil állapotú betegek kezelése esetén
- A burosumab és a hagyományos kezelés költséghatékonyságának értékelése XLH-ban szenvedő gyermek- és felnőtt betegek esetében

Summary

Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia

Dieter Haffner et al; Department of Pediatric Kidney, Liver and Metabolic Diseases, Hannover Medical School, Hannover, Germany

X-linked hypophosphataemia (XLH) is the most common cause of inherited phosphate wasting and is associated with severe complications such as rickets, lower limb deformities, pain, poor mineralization of the teeth and disproportionate short stature in children as well as hyperparathyroidism, osteomalacia, enthesopathies, osteoarthritis and pseudofractures in adults. The characteristics and severity of XLH vary between patients. Because of its rarity, the diagnosis and specific treatment of XLH are frequently delayed, which has a detrimental effect on patient outcomes. In this Evidence-Based Guideline, we recommend that the diagnosis of XLH is based on signs of rickets and/or osteomalacia in association with hypophosphataemia and renal phosphate wasting in the absence of vitamin D or calcium deficiency. Whenever possible, the diagnosis should be confirmed by molecular genetic analysis or measurement of levels of fibroblast growth factor 23 (FGF23) before treatment. Owing to the multisystemic nature of

the disease, patients should be seen regularly by multidisciplinary teams organized by a metabolic bone disease expert. In this article, we summarize the current evidence and provide recommendations on features of the disease, including new treatment modalities, to improve knowledge and provide guidance for diagnosis and multidisciplinary care.

KEYWORDS X-linked hypophosphatemia, X-linked hypophosphatemic rickets, hypophosphatemic rickets, familial hypophosphatemic rickets, osteomalacia

Irodalom

- Beck-Nielsen SS, Brock-Jacobsen B, Gram J, Brixen K, Jensen TK. Incidence and prevalence of nutritional and hereditary rickets in southern Denmark. *Eur. J. Endocrinol.* 2009; 160:491–497.
- Endo I, et al. Nationwide survey of fibroblast growth factor 23 (FGF23)-related hypophosphatemic diseases in Japan: prevalence, biochemical data and treatment. *Endocr. J.* 2015; 62, 811–816.
- Rafaelsen S, Johansson S, Røder H, Bjerknes R. Hereditary hypophosphatemia in Norway: a retrospective population-based study of genotypes, phenotypes, and treatment complications. *Eur. J. Endocrinol.* 2016; 174:125–136.
- Liu S, et al. Pathogenic role of Fgf23 in Hyp mice. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2006; 291: E38–E49.
- Feng JQ, Clindenbeard EL, Yuan B, White KE, Drezner MK. Osteocyte regulation of phosphate homeostasis and bone mineralization underlies the pathophysiology of the heritable disorders of rickets and osteomalacia. *Bone* 2013; 54:213–221.
- Carpenter TO, et al. Circulating levels of soluble klotho and FGF23 in X-linked hypophosphatemia: circadian variance, effects of treatment, and relationship to parathyroid status. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95:E352–E357.
- 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.
- Linglart A, et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocr. Connect.* 2014; 3:R13–R30.
- Gizard A, et al. Outcomes of orthopedic surgery in a cohort of 49 patients with X-linked hypophosphatemic rickets (XLHR). *Endocr. Connect.* 2017; 6:566–573.
- Kocaoglu M, Bilen FE, Sen C, Eralp L, Balci HI. Combined technique for the correction of lower-limb deformities resulting from metabolic bone disease. *J. Bone Joint Surg. Br.* 2011; 93:52–56.
- Matsubara H, et al. Deformity correction for vitamin D-resistant hypophosphatemic rickets of adults. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 2008; 128:1137–1143.
- Sharkey MS, Grunseich K, Carpenter TO. Contemporary medical and surgical management of X-linked hypophosphatemic rickets. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* 2015; 23:433–442.
- Imel EA, Gray AK, Padgett LR, Econs MJ. Iron and fibroblast growth factor 23 in X-linked hypophosphatemia. *Bone* 2014; 60, 87–92.
- Endo I, 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, 1235–1239.
- Jonsson KB, et al. Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and X-linked hypophosphatemia. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348, 1656–1663.
- Beck-Nielsen SS, et al. Phenotype presentation of hypophosphatemic rickets in adults. *Calcif. Tissue Int.* 2010; 87:108–119.
- Che H, et al. Impaired quality of life in adults with X-linked hypophosphatemia and skeletal symptoms. *Eur. J. Endocrinol.* 2016; 174, 325–333.
- Biosse Duplan M, et al. Phosphate and vitamin D prevent periodontitis in X-linked hypophosphatemia. *J. Dent. Res.* 2017; 96, 388–395.
- Carpenter TO, et al. Burosumab therapy in children with X-linked hypophosphatemia. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378, 1987–1998.
- Carpenter TO, et al. Randomized trial of the anti-FGF23 antibody KRN23 in X-linked hypophosphatemia. *J. Clin. Invest.* 2014; 124, 1587–1597.
- Aono Y, et al. Therapeutic effects of anti-FGF23 antibodies in hypophosphatemic rickets/osteomalacia. *J. Bone Miner. Res.* 2009; 24, 1879–1888.
- Ultragenyx Pharmaceuticals. Presentations & publications — rare disease drug development. Ultragenyx 2018. <http://www.ultragenyx.com/pipeline/publications>
- European Medicines Agency. New medicine for rare bone disease. EMA 2017. <https://www.ema.europa.eu/en/news/new-medicine-rare-bone-disease>
- US Food & Drug Administration. FDA approves first therapy for rare inherited form of rickets, x-linked hypophosphatemia. 2018. FDA.gov <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm604810.htm>
- Insogna KL, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial evaluating the efficacy of burosumab, an anti-FGF23 antibody, in adults with X-linked hypophosphatemia: week 24 primary analysis. *J. Bone Miner. Res.* 2018; 33:1383–1393.
- Connor J, et al. Conventional therapy in adults with X-linked hypophosphatemia: effects on enthesopathy and dental disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015; 100:3625–3632.
- Chen Y, et al. A reporting tool for practice guidelines in health care: the RIGHT statement. *Ann. Intern. Med.* 2017; 166, 128–132.
- Guyatt GH, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J. Clin. Epidemiol.* 2011; 64, 395–400.
- American Academy of Pediatrics Steering Committee on Quality Improvement and Management. Classifying recommendations for clinical practice guidelines. *Pediatrics* 2004; 114, 874–877.
- Flynn JT, et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2017; 140, e20171904.
- Gaucher C, et al. PHEX analysis in 118 pedigrees reveals new genetic clues in hypophosphatemic rickets. *Hum. Genet.* 2009; 125, 401–411.
- Mäkitie O, et al. Early treatment improves growth and biochemical and radiographic outcome in X-linked hypophosphatemic rickets. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88, 3591–3597.
- Holm IA, Huang X, Kunkel L. M. Mutational analysis of the PEX gene in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Am. J. Hum. Genet.* 1997; 60, 790–797.
- Holm IA, et al. Mutational analysis and genotype-phenotype correlation of the PHEX gene in X-linked hypophosphatemic rickets. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 3889–3899 (2001).
- Francis F, et al. A gene (PEX) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Nat. Genet.* 11, 130–136 (1995).
- Dixon PH, et al. Mutational analysis of PHEX gene in X-linked hypophosphatemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83, 3615–3623 (1998).
- Tynjismaa H, Kaitila I, Nantö-Salonen K, Ala-Houhala M, Alitalo T. Identification of fifteen novel PHEX gene mutations in Finnish patients with hypophosphatemic rickets. *Hum. Mutat.* 15, 383–384 (2000).
- Ichikawa S, et al. Mutational survey of the PHEX gene in patients with

39. X-linked hypophosphatemic rickets. Bone 2008; 43:663–666.
40. Ruppe MD, et al. Mutational analysis of PHEX, FGF23 and DMP1 in a cohort of patients with hypophosphatemic rickets. Clin. Endocrinol. 2011; 74:312–318.
41. Morey M, et al. Genetic diagnosis of X-linked dominant hypophosphatemic rickets in a cohort study: Tubular reabsorption of phosphate and 1,25(OH) 2 D serum levels are associated with PHEX mutation type. BMC Med. Genet. 2011; 12:116.
42. Kinoshita Y, et al. Mutational analysis of patients with FGF23-related hypophosphatemic rickets. Eur. J. Endocrinol. 2012; 167:165–172.
43. Guven A, et al. Mutational analysis of PHEX, FGF23 and CLCN5 in patients with hypophosphatemic rickets. Clin. Endocrinol. 2017; 87:103–112.
44. Beck-Nielsen SS, Brixen K, Gram J, Brusgaard K. Mutational analysis of PHEX, FGF23, DMP1, SLC34A3 and CLCN5 in patients with hypophosphatemic rickets. J. Hum. Genet. 2012; 57:453–458.
45. Goji K, Ozaki K, Sadewa AH, Nishio H, Matsuo M. Somatic and germline mosaicism for a mutation of the PHEX gene can lead to genetic transmission of X-linked hypophosphatemic rickets that mimics an autosomal dominant trait. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006; 91:365–370.
46. Christie PT, Harding B, Nesbit MA, Whyte MP, Thakker RV. X-Linked hypophosphatemia attributable to pseudoxons of the PHEX gene. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001; 86:3840–3844.
47. Abe K, Ooshima T, Lily TS, Yasufuku Y, Sobue S. Structural deformities of deciduous teeth in patients with hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 1988; 65:191–198.
48. Chaussain-Miller C, et al. Dentin structure in familial hypophosphatemic rickets: benefits of vitamin D and phosphate treatment. Oral Dis. 2007; 13:482–489.
49. Verge CF, et al. Effects of therapy in X-linked hypophosphatemic rickets. N. Engl. J. Med. 1991; 325:1843–1848.
50. Zivicnjak M, et al. Age-related stature and linear body segments in children with X-linked hypophosphatemic rickets. Pediatr. Nephrol. 2011; 26:223–231.
51. Sochett E, et al. Growth and metabolic control during puberty in girls with X-linked hypophosphatemic rickets. Horm. Res. 2004; 61:252–256.
52. Haffner D, Waldegger S. In Pediatric Kidney Disease 2nd edn Ch. 35 (eds Geary, D.-F, Schaefer, F.) Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2016. 953–972.
53. Quinlan C, et al. Growth in PHEX-associated X-linked hypophosphatemic rickets: the importance of early treatment. Pediatr. Nephrol. 2012; 27:581–588.
54. Carlsen NL, Krasilnikoff PA, Eiken M. Premature cranial synostosis in X-linked hypophosphatemic rickets: possible precipitation by 1-alpha-OHcholecalciferol intoxication. Acta Paediatr. Scand. 1984; 73:149–154.
55. Vega RA, et al. Hypophosphatemic rickets and craniosynostosis: a multicenter case series. J. Neurosurg. Pediatr. 2016; 17:694–700.
56. Chesher D, et al. Outcome of adult patients with X-linked hypophosphatemia caused by PHEX gene mutations. J. Inher. Metab. Dis. 2018; 41:865–976.
57. Berndt M, et al. Clinical course of hypophosphatemic rickets in 23 adults. Clin. Nephrol. 1996; 45:33–41.
58. Penido MG., Alon US. Hypophosphatemic rickets due to perturbations in renal tubular function. Pediatr. Nephrol. 2014; 29:361–373.
59. Carpenter TO, et al. Rickets. Nat. Rev. Dis. Primers 2017; 3:17101.
60. Brodehl J, Krause A, Hoyer PF. Assessment of maximal tubular phosphate reabsorption: comparison of direct measurement with the nomogram of Bijvoet. Pediatr. Nephrol. 1988; 2:183–189.
61. Yamazaki Y, et al. Increased circulatory level of biologically active full-length FGF-23 in patients with hypophosphatemic rickets/osteomalacia. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002; 87:4957–4960.
62. Souberbielle J.-C, et al. Evaluation of a new fully automated assay for plasma intact FGF23. Calcif. Tissue Int. 2017; 101:510–518.
63. Carpenter, T. O, et al. Effect of paricalcitol on circulating parathyroid hormone in X-linked hypophosphatemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014; 99:3103–3111.
64. Bettinelli A, Bianchi ML, Mazzucchi E, Gandolini G, Appiani AC. Acute effects of calcitriol and phosphate salts on mineral metabolism in children with hypophosphatemic rickets. J. Pediatr. 1991; 118:372–376.
65. Blydt-Hansen TD, Tenenhouse HS, Goodyer P. PHEX expression in parathyroid gland and parathyroid hormone dysregulation in X-linked hypophosphatemia. Pediatr. Nephrol. 1999; 13:607–611.
66. Whyte MP, Schranck FW, Armamento-Villareal R. X-Linked hypophosphatemia: a search for gender, race, anticipation, or parent of origin effects on disease expression in children. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996; 81:4075–4080.
67. Tiosano D, Hochberg Z. Hypophosphatemia: the common denominator of all rickets. J. Bone Miner. Metab. 2009; 27:392–401.
68. Goldsweig BK, Carpenter TO. Hypophosphatemic rickets: lessons from disrupted FGF23 control of phosphorus homeostasis. Curr. Osteoporos. Rep. 2015; 13:88–97.
69. Wagner CA, Rubio-Aliaga I, Biber J, Hernando N. Genetic diseases of renal phosphate handling. Nephrol. Dial. Transplant. 2014; 29 (Suppl. 4), 45–54.
70. Ma SL, et al. Whole exome sequencing reveals novel PHEX splice site mutations in patients with hypophosphatemic rickets. PLOS ONE 2015; 10:e0130729.
71. Yuan L, et al. Identification of a novel PHEX mutation in a Chinese family with X-linked hypophosphatemic rickets using exome sequencing. Biol. Chem. 2015; 396:27–33.
72. Lal D, et al. Increased probability of co-occurrence of two rare diseases in consanguineous families and resolution of a complex phenotype by next generation sequencing. PLOS ONE 2016; 11:e0146040.
73. Yeo A, James K, Ramachandran M. Normal lower limb variants in children. BMJ 2015; 350:h3394.
74. Sass P, Hassan G. Lower extremity abnormalities in children. Am. Fam. Physician 2003; 68:461–468.
75. Miyamoto J, Koto S, Hasegawa Y. Final height of Japanese patients with X-linked hypophosphatemic rickets: effect of vitamin D and phosphate therapy. Endocr. J. 2000; 47:163–167.
76. Balsan S, Tieder M. Linear growth in patients with hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets: influence of treatment regimen and parental height. J. Pediatr. 1990; 116:365–371.
77. Fuente R, et al. X-Linked hypophosphatemia and growth. Rev. Endocr. Metab. Disord. 2017; 18:107–115.
78. Saraff V, et al. Sex-, age-, and height-specific reference curves for the 6-min walk test in healthy children and adolescents. Eur. J. Pediatr. 2015; 174:837–840.
79. Murthy AS. X-linked hypophosphatemic rickets and craniosynostosis. J. Craniofac. Surg. 2009; 20:439–442.
80. Rothenbuhler A, et al. High incidence of cranial synostosis and Chiari I malformation in children with X-linked hypophosphatemic rickets (XLHR). J. Bone Miner. Res. 2018; 34:490–496.
81. Ros I, et al. Hypophosphatemic osteomalacia: a report of five cases and evaluation of bone markers. J. Bone Miner. Metab. 2005; 23:266–269.
82. Tsuru N, Chan JC, Chinchilli VM. Renal hypophosphatemic rickets. Growth and mineral metabolism after treatment with calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D3) and phosphate supplementation. Am. J. Child 1987; 141:108–110.
83. Costa T, et al. X-Linked hypophosphatemia: effect of calcitriol on renal handling of phosphate, serum phosphate, and bone mineralization. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1981; 52:463–472.

83. Chesney RW, et al. Long- term influence of calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D) and supplemental phosphate in X- linked hypophosphatemic rickets. *Pediatrics* 1983; 71:559–567.
84. Magnusson P, et al. Effect of chronic renal failure on bone turnover and bone alkaline phosphatase isoforms. *Kidney Int.* 2001; 60:257–265.
85. Rasmussen, H, et al. Long- term treatment of familial hypophosphatemic rickets with oral phosphate and 1 alpha- hydroxyvitamin D3. *J. Pediatr.* 1981; 99:16–25.
86. Alon U, Lovell HB, Donaldson DL. Nephrocalcinosis, hyperparathyroidism, and renal failure in familial hypophosphatemic rickets. *Clin. Pediatr.* 1992; 31:180–183.
87. Makitie O, Kooh SW, Sochett E. Prolonged highdose phosphate treatment: a risk factor for tertiary hyperparathyroidism in X- linked hypophosphatemic rickets. *Clin. Endocrinol.* 2003; 58:163–168.
88. Schmitt CP, Mehls O. The enigma of hyperparathyroidism in hypophosphatemic rickets. *Pediatr. Nephrol.* 2004; 19:473–477.
89. Igaki JM, et al. High iFGF23 level despite hypophosphatemia is one of the clinical indicators to make diagnosis of XLH. *Endocr. J.* 2011; 58:647–655.
90. Kubota T, et al. Serum fibroblast growth factor 23 is a useful marker to distinguish vitamin D- deficient rickets from hypophosphatemic rickets. *Horm. Res. Paediatr.* 2014; 81:251–257.
91. Ruppe MD, et al. Effect of four monthly doses of a human monoclonal anti- FGF23 antibody (KRN23) on quality of life in X- linked hypophosphatemia. *Bone Rep.* 2016; 5:158–162.
92. Zhang X, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a human monoclonal anti- FGF23 antibody (KRN23) in the first multiple ascending- dose trial treating adults with X- linked hypophosphatemia. *J. Clin. Pharmacol.* 2016; 56:176–185.
93. Zhang X, et al. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analyses from a 4-month intradose escalation and its subsequent 12-month dose titration studies for a human monoclonal anti- FGF23 antibody (KRN23) in adults with X- linked hypophosphatemia. *J. Clin. Pharmacol.* 2016; 56:429–438.
94. Liang G, Katz LD, Insogna KL, Carpenter TO, Macica CM. Survey of the enthesopathy of X- linked hypophosphatemia and its characterization in Hyp mice. *Calcif. Tissue Int.* 2009; 85:235–246.
95. Melhem E, Assi A, El Rachkidi R, Ghanem I. EOS(®) biplanar X- ray imaging: concept, developments, benefits, and limitations. *J. Child. Orthop.* 2016; 10:1–14.
96. Goodyer PR, Kronick JB, Jequier S, Reade TM, Scriver CR. Nephrocalcinosis and its relationship to treatment of hereditary rickets. *J. Pediatr.* 1987; 111:700–704.
97. Keskin M, Savas- Erdeve S, Sagsak E, Çetinkaya S, Aycan Z. Risk factors affecting the development of nephrocalcinosis, the most common complication of hypophosphatemic rickets. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2015; 28:1333–1337.
98. Seikaly MG, Baum M. Thiazide diuretics arrest the progression of nephrocalcinosis in children with X- linked hypophosphatemia. *Pediatrics* 2001; 108:E6.
99. Eddy MC, McAlister WH, Whyte MP. X- Linked hypophosphatemia: normal renal function despite medullary nephrocalcinosis 25 years after transient vitamin D2-induced renal azotemia. *Bone* 1997; 21:515–520.
100. Dremmen MHG, et al. Does the addition of a 'black bone' sequence to a fast multisequence trauma MR protocol allow MRI to replace CT after traumatic brain injury in children? *Am. J. Neuroradiol.* 2017; 38:2187–2192.
101. Cheung M, et al. Cortical and trabecular bone density in X- linked hypophosphatemic rickets. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98:E954–E961.
102. Veilleux LN, Cheung MS, Glorieux FH, Rauch F. The muscle- bone relationship in X- linked hypophosphatemic rickets. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98:E990–E995.
103. Beck-Nielsen SS, Brixen K, Gram J, Mølgaard, C. High bone mineral apparent density in children with X- linked hypophosphatemia. *Osteoporos. Int.* 2013; 24:2215–2221.
104. Alon US, et al. Hypertension in hypophosphatemic rickets—role of secondary hyperparathyroidism. *Pediatr. Nephrol.* 2003; 18:155–158.
105. Nakamura Y, Takagi M, Takeda R, Miyai K, Hasegawa Y. Hypertension is a characteristic complication of X- linked hypophosphatemia. *Endocr. J.* 2017; 64:283–289.
106. Takashi Y, et al. Patients with FGF23-related hypophosphatemic rickets/osteomalacia do not present with left ventricular hypertrophy. *Endocr. Res.* 2017; 42:132–137.
107. Faul C, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J. Clin. Invest.* 121, 4393–4408 (2011).
108. Vered I, Vered Z, Perez JE, Jaffe AS, Whyte MP. Normal left ventricular performance in children with X- linked hypophosphatemic rickets: a Doppler echocardiography study. *J. Bone Miner. Res.* 1990; 5:469–474.
109. Nehgme R, Fahey JT, Smith C, Carpenter TO. Cardiovascular abnormalities in patients with X- linked hypophosphatemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82:2450–2454.
110. Moltz KC, Friedman AH, Nehgme RA, Kleinman CS, Carpenter TO. Ectopic cardiac calcification associated with hyperparathyroidism in a boy with hypophosphatemic rickets. *Curr. Opin. Pediatr.* 2001; 13:373–375.
111. Harrell RM, Lyles KW, Harrelson, JM, Friedman NE, Drezner MK. Healing of bone disease in X- linked hypophosphatemic rickets/ osteomalacia. Induction and maintenance with phosphorus and calcitriol. *J. Clin. Invest.* 1985; 75:1858–1868.
112. Ariceta G, Langman CB. Growth in X- linked hypophosphatemic rickets. *Eur. J. Pediatr.* 2007; 166:303–309.
113. Econs MJ. Conventional therapy in adults with XLH improves dental manifestations, but not enthesopathy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015; 100:3622–3624.
114. Chaussain-Miller C, et al. Dental abnormalities in patients with familial hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets: prevention by early treatment with 1-hydroxyvitamin D. *J. Pediatr.* 2003; 142:324–331.
115. Baroncelli GI, et al. Prevalence and pathogenesis of dental and periodontal lesions in children with X- linked hypophosphatemic rickets. *Eur. J. Paediatr. Dent.* 2006; 7:61–66.
116. Lempicki M, et al. Magnetic resonance imaging features as surrogate markers of X- linked hypophosphatemic rickets activity. *Horm. Res. Paediatr.* 2017; 87:244–253.
117. Glorieux FH, Marie PJ, Pettifor JM, Delvin EE. Bone response to phosphate salts, ergocalciferol, and calcitriol in hypophosphatemic vitamin D- resistant rickets. *N. Engl. J. Med.* 1980; 303:1023–1031.
118. Seikaly M, Browne R, Baum M. Nephrocalcinosis is associated with renal tubular acidosis in children with X- linked hypophosphatemia. *Pediatrics* 1996; 97:91–93.
119. Kiattisunthorn K, Wutyam K, Indranoi A, Vasuvattakul S. Randomized trial comparing pulse calcitriol and alfacalcidol for the treatment of secondary hyperparathyroidism in haemodialysis patients. *Nephrology* 2011; 16:277–284.
120. Shroff R, et al. Clinical practice recommendations for treatment with active vitamin D analogues in children with chronic kidney disease Stages 2–5 and on dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2017; 32:1114–1127.
121. Carpenter TO, et al. 24,25 Dihydroxyvitamin D supplementation corrects hyperparathyroidism and improves skeletal abnormalities in X- linked hypophosphatemic rickets—a clinical research center study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 81:2381–2388.
122. Sullivan W, Carpenter T, Glorieux F, Travers R, Insogna K. A prospective trial of phosphate and 1,25-dihydroxyvitamin D3 therapy in symptomatic adults with X- linked hypophosphatemic rickets. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992; 75:879–885.

123. Oliveri MB, Cassinelli H, Bergadá C, Mautalen C. A. Bone mineral density of the spine and radius shaft in children with X-linked hypophosphatemic rickets (XLH). *Bone Miner.* 1991; 12:91–100.
124. Reid IR, et al. X-Linked hypophosphatemia: skeletal mass in adults assessed by histomorphometry, computed tomography, and absorptiometry. *Am. J. Med.* 1991; 90:63–69.
125. Vaisbich MH, Koch VH. Hypophosphatemic rickets: results of a long-term follow-up. *Pediatr. Nephrol.* 2006; 21:230–234.
126. Yavropoulou MP, et al. Cinacalcet in hyperparathyroidism secondary to X-linked hypophosphatemic rickets: case report and brief literature review. *Hormones* 2010; 9:274–278.
127. Vaughn LK, Meyer RA, Meyer MH. Increased metabolic rate in X-linked hypophosphatemic mice. *Endocrinology* 1986; 118:441–445.
128. Angelin B, Larsson TE, Rudling M. Circulating fibroblast growth factors as metabolic regulators — a critical appraisal. *Cell Metab.* 2012; 16:693–705.
129. Róder H, Shaw N, Netelenbos C, Bjerknes R. A case of X-linked hypophosphatemic rickets: complications and the therapeutic use of cinacalcet. *Eur. J. Endocrinol.* 2008; 159:S101–S105.
130. Alon US, et al. Calcimimetics as an adjuvant treatment for familial hypophosphatemic rickets. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 3:658–664.
131. Warady BA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of cinacalcet in pediatric patients with chronic kidney disease and secondary hyperparathyroidism receiving dialysis. *Pediatr. Nephrol.* 2019; 34:475–486.
132. US Food & Drug Administration. CRYSVITA (prescribing information). FDA.gov, 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761068s000lbl.pdf
133. European Medicines Agency. Crysvita. Annex I — summary of product characteristics. EMA 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/crysvita-epar-product-information_en.pdf
134. Collins M. Burosumab: at long last, an effective treatment for FGF23-associated hypophosphatemia. *J. Bone Miner. Res.* 2018; 33:1381–1382.
135. Emma F, Haffner D. FGF23 blockade coming to clinical practice. *Kidney Int.* 2018; 94:846–848.
136. Capelli S, et al. Clinical and molecular heterogeneity in a large series of patients with hypophosphatemic rickets. *Bone* 2015; 79:143–149.
137. Dudkiewicz I, Schindler A, Ganel A. Elongation of long bones for short stature in patients with hypophosphatemic rickets. *Isr. Med. Assoc. J.* 2003; 5:66–67.
138. Borghi MMS, Coates V, Omar HA. Evaluation of stature development during childhood and adolescence in individuals with familial hypophosphatemic rickets. *ScientificWorldJournal* 2005; 5:868–873.
139. Seikaly MG, Browne RH, Baum M. The effect of phosphate supplementation on linear growth in children with X-linked hypophosphatemia. *Pediatrics* 1994; 94:478–481.
140. Rothenbuhler A, et al. Two-year recombinant human growth hormone (rhGH) treatment is more effective in pre-pubertal compared to pubertal short children with X-linked hypophosphatemic rickets (XLHR). *Growth Horm. IGF Res.* 2017; 36:11–15.
141. Živicnjak M, et al. Three-year growth hormone treatment in short children with X-linked hypophosphatemic rickets: effects on linear growth and body disproportion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96:E2097–E2105.
142. Meyerhoff N, et al. Effects of growth hormone treatment on adult height in severely short children with X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatr. Nephrol.* 2018; 33:447–456.
143. Baroncelli GI, Bertelloni S, Ceccarelli C, Saggese G. Effect of growth hormone treatment on final height, phosphate metabolism, and bone mineral density in children with X-linked hypophosphatemic rickets. *J. Pediatr.* 2001; 138:236–243.
144. Bhambri R, et al. Changes in bone mineral density following treatment of osteomalacia. *J. Clin. Densitom.* 2006; 9:120–127.
145. Teitelbaum SL, Rosenberg EM, Bates M, Avioli LV. The effects of phosphate and vitamin D therapy on osteopenic, hypophosphatemic osteomalacia of childhood. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1976; 116:38–47.
146. Song S-H, et al. The significance of serum phosphate level on healing index and its relative effects in skeletally immature and mature patients with hypophosphatemic rickets. *BioMed Res. Int.* 2014; 2014:569530.
147. Nagata Y, et al. Evaluation of bone markers in hypophosphatemic rickets/osteomalacia. *Endocrine* 2011; 40:315–317.
148. Alon U, Chan JC. Effects of hydrochlorothiazide and amiloride in renal hypophosphatemic rickets. *Pediatrics* 1985; 75:754–763.
149. Kovacs CS, Kronenberg HM. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation. *Endocr. Rev.* 1997; 18:832–872.
150. Chinoy MA, Javed MI, Khan A, Sadruddin N. Alkaline phosphatase as a screening test for osteomalacia. *J. Ayub Med. Coll. Abbottabad* 2011; 23:23–25.
151. Jacobson JA, Kalume-Brigido M. Case 97: X-linked hypophosphatemic osteomalacia with insufficiency fracture. *Radiology* 2006; 240:607–610.
152. Suzuki E, et al. Patients with hypophosphatemic osteomalacia need continuous treatment during adulthood. *Clin. Pediatr. Endocrinol.* 2009; 18:29–33.
153. Veilleux L-N, Cheung M, Ben Amor M, Rauch F. Abnormalities in muscle density and muscle function in hypophosphatemic rickets. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97:E1492–E1498.
154. Makras P, Hamdy NAT, Kant SG, Papapoulos S. E. Normal growth and muscle dysfunction in X-linked hypophosphatemic rickets associated with a novel mutation in the PHEX gene. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93:1386–1389.
155. Gjorup H, Kjaer I, Beck-Nielsen SS, Poulsen MR, Haubek D. A radiological study on intra- and extra-cranial calcifications in adults with X-linked hypophosphatemia and associations with other mineralizing enthesopathies and childhood medical treatment. *Orthod. Craniofac. Res.* 2016; 19:114–125.
156. Polissone RP, et al. Calcification of entheses associated with X-linked hypophosphatemic osteomalacia. *N. Engl. J. Med.* 1985; 313:1–6.
157. Petje G, Meizer R, Radler C, Aigner N, Grill F. Deformity correction in children with hereditary hypophosphatemic rickets. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2008; 466:3078–3085.
158. Rohmiller MT, Tylkowski C, Kriss VM, Mier RJ. The effect of osteotomy on bowing and height in children with X-linked hypophosphatemia. *J. Pediatr. Orthop.* 1999; 19:114–118.
159. Nielsen LH, Rahbek ET, Beck-Nielsen SS, Christesen HT. Treatment of hypophosphatemic rickets in children remains a challenge. *Dan. Med. J.* 2014; 61:A4874.
160. Horn A, Wright J, Bockenhauer D, Van't Hoff W, Eastwood DM. The orthopaedic management of lower limb deformity in hypophosphatemic rickets. *J. Child. Orthop.* 2017; 11:298–305.
161. Evans GA, Arulantham K, Gage JR. Primary hypophosphatemic rickets. Effect of oral phosphate and vitamin D on growth and surgical treatment. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1980; 62:1130–1138.
162. Ferris B, Walker C, Jackson A, Kirwan E. The orthopaedic management of hypophosphatemic rickets. *J. Pediatr. Orthop.* 1991; 11:367–373.
163. Rubinovitch M, Said SE, Glorieux FH, Cruess RL, Rogala E. Principles and results of corrective lower limb osteotomies for patients with vitamin D-resistant hypophosphatemic rickets. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1988; 237:264–270.
164. Stanitski DF. Treatment of deformity secondary to metabolic bone disease with the Ilizarov technique. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1994; 301:38–41.



165. Danino B, et al. Guided growth: preliminary results of a multinational study of 967 physes in 537 patients. *J. Child. Orthop.* 2018; 12:91–96.
166. Popkov A, Aranovich A, Popkov D. Results of deformity correction in children with X- linked hereditary hypophosphatemic rickets by external fixation or combined technique. *Int. Orthop.* 2015; 39:2423–2431.
167. Eralp L, Kocaoglu M, Tokur B, Balci H, Awad, A. Comparison of fixator-assisted nailing versus circular external fixator for bone realignment of lower extremity angular deformities in rickets disease. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 2011; 131:581–589.
168. Stevens PM, Klatt JB. Guided growth for pathological physes: radiographic improvement during realignment. *J. Pediatr. Orthop.* 2008; 28:632–639.
169. Khan FA, et al. Effect of local alignment on compartmental patterns of knee osteoarthritis. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2008; 90:1961–1969.
170. World Health Organization. International classification of functioning, disability and health (ICF). WHO 2018; <http://www.who.int/classifications/icf/en/>
171. Ye L, Liu R, White N, Alon US, Cobb CM. Periodontal status of patients with hypophosphatemic rickets: a case series. *J. Periodontol.* 2011; 82:1530–1535.
172. Opsahl Vital S, et al. Tooth dentin defects reflect genetic disorders affecting bone mineralization. *Bone* 2012; 50:989–997.
173. Beltes C, Zachou, E. Endodontic management in a patient with vitamin D-resistant rickets. *J. Endod.* 2012; 38:255–258.
174. Douyere D, Joseph C, Gaucher C, Chaussain C, Courson F. Familial hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets—prevention of spontaneous dental abscesses on primary teeth: a case report. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2009; 107:525–530.
175. Kawakami M, Takano-Yamamoto T. Orthodontic treatment of a patient with hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets. *ASDC J. Dent. Child* 1997; 64:395–399.
176. Seow WK, Brown JP, Tudehope DA, O'Callaghan, M. Dental defects in the deciduous dentition of premature infants with low birth weight and neonatal rickets. *Pediatr. Dent.* 1984; 6:88–92.
177. Al-Jundi SH, Hammad MM, Dabous I. Case report: hypophosphatemic rickets and aggressive periodontitis: a review of the role of dentine matrix protein 1 in the pathogenesis. *Eur. Arch. Paediatr. Dent.* 2011; 12: 46–50.
178. Resnick D. Implant placement and guided tissue regeneration in a patient with congenital vitamin D-resistant rickets. *J. Oral Implantol.* 1998; 24, 214–218.
179. Friberg B. Brånemark system implants and rare disorders: a report of six cases. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.* 2013; 33:139–148.
180. Bergendal B, Ljunggren Ö. Treatment with oral implants in x-linked hypophosphatemic rickets and hypophosphatasia: report from a workshop. *Swed. Dent. J.* 2001; 25, 165.
181. Davies M, Kane R, Valentine J. Impaired hearing in X-linked hypophosphatemic (vitamin-D-resistant) osteomalacia. *Ann. Intern. Med.* 1984; 100, 230–232.
182. O'Malley SP, Adams JE, Davies M, Ramsden RT. The petrous temporal bone and deafness in X-linked hypophosphatemic osteomalacia. *Clin. Radiol.* 1988; 39:528–530.
183. Currarino G. Sagittal synostosis in X-linked hypophosphatemic rickets and related diseases. *Pediatr. Radiol.* 2007; 37, 805–812.
184. Willis FR, Beattie TJ. Craniosynostosis in X-linked hypophosphatemic rickets. *J. Paediatr. Child Health* 1997; 33:78–79.
185. Glass LR, Dagi TF, Dagi LR. Papilledema in the setting of x-linked hypophosphatemic rickets with craniosynostosis. *Case Rep. Ophthalmol.* 2011; 2:376–381.
186. Caldemeyer KS, et al. Chiari I malformation: association with hypophosphatemic rickets and MR imaging appearance. *Radiology* 1995; 195, 733–738.
187. Zelenchuk LV, Hedge A-M, Rowe PSN. PHEX mimetic (SPR4-peptide) corrects and improves HYP and wild type mice energy- metabolism. *PLOS ONE* 2014; 9:e97326.
188. Rowe PSN. Regulation of bone-renal mineral and energy metabolism: the PHEX, FGF23, DMP1, MEPE ASARM pathway. *Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr.* 2012; 22:61–86.
189. Pronicka E, et al. Anthropometric characteristics of X-linked hypophosphatemia. *Am. J. Med. Genet.* 2004; 126A, 141–149.
190. Wohrle S, et al. Pharmacological inhibition of fibroblast growth factor (FGF) receptor signaling ameliorates FGF23-mediated hypophosphatemic rickets. *J. Bone Miner. Res.* 2013; 28:899–911.
191. Yuan B, et al. Hexa- D-arginine treatment increases 7B2*PC2 activity in hyp- mouse osteoblasts and rescues the HYP phenotype. *J. Bone Miner. Res.* 2013; 28:56–72.
192. Johnson K, et al. Therapeutic effects of FGF23 c- tail Fc in a murine preclinical model of X-linked hypophosphatemia via the selective modulation of phosphate reabsorption. *J. Bone Miner. Res.* 2017; 32:2062–2073.
193. Carpenter TO. The expanding family of hypophosphatemic syndromes. *J. Bone Miner. Metab.* 2012; 30:1–9.
194. Holland MR. Renal tubular reabsorption of phosphate calculation. http://www.baspath.co.uk/calculations/renal_tubular_reabsorption_of_ph.htm, 2014
195. Mian AN, Schwartz GJ. Measurement and estimation of glomerular filtration rate in children. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2017; 24:348–356.
196. Soares AA, et al. Glomerular filtration rate measurement and prediction equations. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2009; 47:1023–1032.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetet mondanak az Európai Gyermekegyógyászati Nefrológiai Társaságnak (ESPN) a kezdeményezés elindításáért, szervezéséért és finanszírozásáért, amely magában foglalta az alapszervezet tagjainak utazási és lakhatási költségeit. A finanszírozónak nem volt hatása az irányelv tartalmára. A szerzők elismerik a Delphi technikában részt vevő szakértői testület értékes hozzájárulását is. A szakértői testület tartalmazza N. Gittoes, University Hospitals Birmingham, BHP, Birmingham, UK; C. Di Somma, AOU Federico II University, Naples, Italy; N. Appelman-Dijkstra, Leiden University Medical Center, Leiden, Netherlands; S. Mora, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milano, Italy; C. Grasmann, University Hospital Essen, Pediatric Endocrinology, Essen, Germany; C. P. Schmitt, Centre of Pediatric and Adolescent Medicine Heidelberg, Heidelberg, Germany; C. Hofmann, Pediatric Hospital, Pediatric Rheumatology and Osteology, University of Würzburg, Würzburg, Germany; T. J. Neuhaus, Children's Hospital Lucerne, Lucerne, Switzerland; S. Faisal Ahmed, Developmental Endocrinology Research Group, Royal Hospital for Children, University of Glasgow, Glasgow, UK; S. Turan, Marmara University, School of Medicine, Istanbul, Turkey; R. Ramakrishnan, Alder Hey Children's NHS Foundation Trust, Liverpool, UK; J. H. Davies, University Hospital Southampton, Southampton, UK; G. A. Martos-Moreno, Department of Endocrinology, Hospital Infantil, Univesitario Nino Jesus, Madrid, Spain; D. de Sotto-Esteban, Clinica Rotger, Balearic Islands, Spain; A. Bereket, Marmara University Hospital, Istanbul, Turkey; G. Weber, San Raffaele Hospital, Milan, Italy; M. Kostik, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St Petersburg, Russia; A. Doulgeraki, Department of Bone and Mineral Metabolism, Institute of Child Health, Athens, Greece; F. Courson, Hospital Bretonneau, Paris, France; A. Raimann, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; G. Häusler, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; S. Sparre Beck-Nielsen, Lillebaelt Hospital, Kolding,



Denmark; P. Kotnik, University Medical Centre Ljubljana, Ljubljana, Slovenia; R. Padidela, Royal Manchester Children's Hospital, Manchester, UK; S. Stabouli, Aristotle University Thessaloniki, Hippocratio Hospital, Thessaloniki, Greece; C. Eller-Vainicher, Fondazione Ca'Granda IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy; N. Shaw, Birmingham Children's Hospital, Birmingham, UK; V. Zhukouskaya, Medicine and Surgery, Division of Endocrinology, University of Naples Federico II, Naples, Italy; V. Saraff, Birmingham Women's and Children's Hospital, Birmingham, UK; Z. Sumnik, Motol University Hospital, Prague, Czech Republic; G. Ariceta, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain; A. Rothenbuhler, Reference Center for Rare Disorders of Calcium and Phosphate Metabolism, APHP, Paris, France; C. Jefferies, Starship Children's Health, Auckland, New Zealand; J.-P. Salles, Hôpital des Enfants CHU de Toulouse, Toulouse, France; C. Zillikens, Erasmus MC Rotterdam, Rotterdam, Netherlands; C. P. Burren, University Hospitals Bristol NHS Foundation Trust, Bristol, UK; S. Thiele, University of Luebeck, Luebeck, Germany; E. Emese Boros, HUDERF, Brussels, Belgium; 454 | JULY 2019 | volume 15 www.nature.com/nrneph ConSenSuS Statement L, Castano, Cruces University Hospital, Bilbao, Spain; N. Bishop, Sheffield Children's Hospital, Sheffield, UK; J. Nevoux, ENT Department, Bicêtre Hospital, APHP, Paris, France; and G. Baroncelli, University Hospital 'S. Chiara', Pisa, Italy.

Szerzői hozzájárulások

D.H., F.E., D.E., M.B.D., J.B., D.S., P.W., F.D.R., C.C., P.K., L.R. és A. L. a cikk adatait kutatta, jelentős eredményeket hozva hozzájárult a tartalom megvitatásához, írta, áttekintette és a kéziratot leadás előtt szerkesztette.

D.B., F.S., E.L., L.S. és K.B. jelentősen hozzájárult a kézirat tartalmához, áttekintette és szerkesztette a kéziratot a leadás előtt.

P.H., M.K. és M.L.B. jelentősen hozzájárult a tartalom megvitatásához, és áttekintette és szerkesztette az anyagot a kézirat benyújtása előtt.

Támogatás

J.B. kutatási és tanácsadási támogatást, A.L. kutatási támogatást, D.H. kutatási támogatást, előadói és tanácsadói díjat, F.E., E.L., P.K., K.B., D.S. és K.B. konzultációs díjat kap a Kyowa Kirintől. Az összes többi szerző kijelenteni, hogy nincsenek versengő érdekei.

A kiadó megjegyzése

A Springer Nature semleges a közzétett információkban és intézményi kapcsolatokban.

Véleményezői információk

A Nature Reviews Nephrology köszönetet mond W. Hoglernek, T. Webernek és más névtelen bíráló(k)nak e munka szakértői értékelésének közreműködéséért.

A magyar kiadást támogatta:

