Opóźnione rozpoznanie i trudności w leczeniu krzywicy hipofosfatemicznej u 7-letniej dziewczynki – opis przypadku

Delayed diagnosis and difficulties in the management of hypophosphatemic rickets in a 7-year-old girl – a case report

¹Katarzyna Wrzolek, ¹Izabela Rysz, ²Witold Kołtątaj, ³Barbara Kołtątaj, ²Maria Klatka

¹Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Lublinie ²Klinika Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
³Katedra i Zakład Epidemiologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

¹Department of Paediatric Endocrinology and Diabetology, Medical University of Lublin ²Children's University Hospital in Lublin
³Chair and Department of Epidemiology, Medical University of Lublin

Słowa kluczowe

krzywica hipofosfatemiczna, rozpoznanie, błędne rozpoznanie, leczenie

Key words

hypophosphatemic rickets, diagnosis, misdiagnosis, treatment

Streszczenie

Krzywice hipofosfatemiczne są heterogenną grupą chorób spowodowanych zaburzeniami gospodarki fosforanowej. Najczęściej występująca i najlepiej poznana jest krzywica hipofosfatemiczna związana z chromosomem X (ang. *X-linked hypophosphatemia*, XLH). Klinicznie choroba zazwyczaj ujawnia się w pierwszych dwóch latach życia. Dominującymi objawami są: zniekształcenia kończyn, zwłaszcza kończyn dolnych, zahamowanie wzrastania, zaburzone proporcje ciała (krótkie kończyny) oraz nieprawidłowości dotyczące zębów (tworzenie ropni okołozębowych, zmniejszona mineralizacja zębiny). U chorych dotkniętych XLH stwierdza się hipofosfatemię, prawidłową kalcemię, prawidłowy lub niski poziom $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Rzadziej opisywane są krzywice dziedziczne autosomalnie dominująco (ADHR), autosomalnie recesywnie (ARHR), zespół paraneoplastyczny, a także krzywica związana z zespołem McCune'a-Albrighta. Przedstawiamy przypadek 7-letniej dziewczynki znajdującej się pod opieką endokrynologiczną ze względu na rozpoznaną krzywicę hipofosfatemiczną. Pacjentka od 11 miesiąca życia pozostawała pod kontrolą Poradni Ortopedycznej z powodu szpotawości kończyn dolnych. W związku z brakiem skuteczności typowego leczenia za pomocą preparatów witaminy D_3 dziecko w wieku 4

Abstract

Hypophosphatemic rickets are a heterogenic group of diseases, caused by phosphate metabolism disorders. The most widespread and the best known type is the X-linked hypophosphatemia (XLH). Its initial clinical symptoms usually appear in the first two years of the patient's life. Predominant manifestations include deformation of, usually lower, extremities, growth disturbances, distorted body proportions (short limbs), and teeth abnormalities (dental abscesses, decreased mineralization of dentin). Patients affected by XLH exhibit hypophosphatemia, regular calcemia, a normal or low level of $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Other types of rickets are less frequent; these include autosomal dominant hypophosphatemic rickets (ADHR), autosomal recessive hypophosphatemic rickets (ARHR), paraneoplastic syndrome and rickets connected to McCune-Albright syndrome. The present article discusses the case of a 7-year-old girl, currently undergoing endocrinological treatment due to the diagnosed hypophosphatemic rickets. The patient has been treated at Orthopedic Clinic since she was 11 months old, because of varus deformity of legs. Due to the fact that treatment with vitamin D_3 supplements proved to be unsuccessful, the child was directed to Endocrinology Clinic when she was 4 years and 3 months old. Following the proper diagnosis and

lat i 3 miesięcy skierowano do diagnostyki endokrynologicznej. Po ustaleniu właściwego rozpoznania i gruntownej modyfikacji terapii uzyskano poprawę parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz umiarkowane przyspieszenie tempa wzrastania. Nadal utrzymują się duże deformacje kończyn dolnych. Obecny stan wiedzy nie pozwala na całkowite wyleczenie pacjentów z rozpoznaną krzywicą hipofosfatemiczną. Terapia jest długotrwała i wymaga współpracy ze strony chorego, który musi zażywać leki wielokrotnie w ciągu dnia oraz zgłaszać się na badania kontrolne kilka razy w roku. Pomimo wczesnego rozpoczęcia leczenia nie zawsze jesteśmy w stanie zapobiec deformacjom kończyn dolnych oraz niedoborowi wzrostu. Wydaje się, że gotowe schematy terapeutyczne nie sprawdzają się w leczeniu tej choroby i mogą prowadzić do poważnych skutków niepożądanych, tj. wtórnej nadczynności przytarczyc, nefrokalcynoz, czy niepowodzeń w postaci deformacji kończyn i zahamowania wzrastania.

Endokrynol. Ped. 2016.15.3.56.55-64.
© Copyright by PTEIDD 2016

Wstęp

Krzywice to heterogenna grupa schorzeń ogólnoustrojowych manifestujących się zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej w okresie niemowlęcym lub poniemowlęcym, prowadzącymi do ujemnego bilansu wapnia i/lub fosforanów w ustroju, a w konsekwencji do zaburzeń mineralizacji tkanki kostnej, deformacji kości i nieprawidłowego wzrastania [1–3]. W większości przypadków problem dotyczy ujemnego bilansu wapnia i/lub niedoboru, zaburzenia aktywacji lub funkcji witaminy (działanie receptorowe lub pozareceptorowe) mającej udział w regulacji gospodarki wapniowej. Znacznie rzadziej powodem są zaburzenia gospodarki fosforanowej manifestujące się jako heterogenna grupa krzywic hipofosfatemicznych [3–5].

Termin krzywice hipofosfatemiczne obejmuje choroby:

a) zależne od fosfatoniny FGF23 (sprzężona z chromosomem X, autosomalnie dominująca i autosomalnie recesywna krzywica hipofosfatemiczna, XHR),

b) powodowane mutacjami różnych genów zaangażowanych w regulację resorpcji fosforu w nerkach (*PHEX*, *FGF23*, *DMP1*, *ENPP1*), która indukuje wzrost poziomu krążącego FGF23,

the thorough modification of the treatment, the parameters of calcium-phosphate metabolism enhanced and the rate of growth was moderately improved. Lower limbs have remained severely deformed. The current state of research does not allow for full clinical recovery in patients with diagnosed hypophosphatemic rickets. The therapy is long and requires cooperation from the patient, who has to take medicines multiple times a day and present for control tests several times a year. In spite of the early onset of therapy, deformation of lower limbs and insufficient growth cannot be prevented in every case. It appears that the ready therapeutic regimens fail in treating the disease and may also lead to serious side effects, manifesting as secondary hyperparathyroidism, and nephrocalcinosis; moreover, they fail in alleviating limb deformations and growth disturbances.

Pediatr. Endocrinol. 2016.15.3.56.55-64.
© Copyright by PTEIDD 2016

c) niezależne od FGF23, takie jak wrodzona krzywica hipofosfatemiczna z hiperkalcurią (HHRH), uwarunkowaną mutacjami w genie kodującym (zależny od sodu transporter fosforu *SLC34A3*).

Fosfor w organizmie człowieka w 80–90% występuje w części mineralnej kości jako związki hydroksyapatytów. Stężenie jonów fosforanowych zmienia się wraz z wiekiem. Najwyższy poziom osiąga w okresie noworodkowym (1,88–2,4 mmol/l), następnie poziom ten spada, wynosząc u niemowląt 1,3–2,0 mmol/l, a u młodzieży 0,7–1,3 mmol/l. Utrzymanie prawidłowego poziomu fosforu w surowicy zależne jest od podaży fosforanów w diecie, absorpcji jelitowej tego pierwiastka oraz reabsorpcji nerkowej. Wchłanianie jelitowe fosforu zachodzi w jelicie cienkim zarówno w procesie czynnego transportu przezkomórkowego zależnego od kotransportera sodowo-fosforanowego typu IIb (NPT 2b), jak i transportu okołokomórkowego, uzależnionego od stężenia jonów fosforanowych w świetle jelita. Reabsorpcja zwrotna fosforu zachodzi głównie w cewce proksymalnej kanalika nerkowego przy udziale kotransporterów zależnych od sodu typu 2a i 2c (NPT 2a i 2c) [2,3,6]. Hemostaza fosforanowa regulowana jest poprzez parathormon i aktywną witaminę D, a także poznany w ostatnich latach

czynnik wzrostu fibroblastów FGF 23 (ang. *fibroblast growth factor*) [1–3].

FGF 23 należy do grupy substancji białkowych – fosfatonin. Produkowany jest przez osteoblasty, osteoklasty oraz odontoblasty. FGF 23 obniża stężenie fosforu w organizmie w dwóch mechanizmach. Poprzez obniżenie ekspresji kotransporterów zależnych od sodu (NPT 2a i 2c) w kanalikach nerkowych zmniejsza reabsorpcję zwrotną fosforu w cewce proksymalnej, co doprowadza do zwiększenia wydalania fosforu w nerkach. Dodatkowo peptyd FGF 23 ogranicza absorpcję jelitową przez obniżenie produkcji aktywnej witaminy D, hamując aktywność 1-alfa hydroksylazy [2,3,5–7]. Przy prawidłowej funkcji wydzielniczej nerek nadmierna produkcja FGF 23 powoduje hipofosfatemie oraz obniżenie poziomu kalcytriolu, co prowadzi do podwyższenia wydzielania parathormonu, demineralizacji kości i rozwoju krzywicy hipofosfatemicznej [1–3,5,7–9].

Najczęściej występująca i najlepiej poznana jest krzywica hipofosfatemiczna związana z chromosomem X (ang. *X-linked hypophosphatemia*, XLH). Występuje z częstością 1/20 000 urodzeń [1,2,8]. Choroba dziedziczona jest jako cecha dominująca spowodowana mutacją w genie PHEX (ang. *phosphate regulating gene with homologues to endopeptidases located on the chromosome X*), zlokalizowanym na chromosomie X w rejonie Xp22.2-p22.1. Gen PHEX koduje syntezę endopeptydazy PHEX, rozkładającej FGF23. Mutacja w tym genie powoduje zwiększenie poziomu FGF 23 we krwi, co doprowadza do zwiększenia utraty fosforanów w nerkach oraz zmniejszenia syntezy $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ [1,3,5,10,11].

Klinicznie choroba zazwyczaj ujawnia się w pierwszych dwóch latach życia. Dominującymi objawami są: zniekształcenia kończyn, zwłaszcza kończyn dolnych, zahamowanie wzrastania, zaburzone proporcje ciała (krótkie kończyny) oraz nieprawidłowości dotyczące zębów (tworzenie ropni okołozębowych, zmniejszona mineralizacja zębiny). U chorych dotkniętych XLH stwierdza się hipofosfatemie, prawidłową kalcemię, prawidłowy lub niski poziom $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [1–3,5,11]. Rzadziej występuje autosomalnie dominująca krzywica hipofosfatemiczna (ang. *autosomal-dominant hypophosphatemic rickets*, ADHR), klinicznie podobna do XLH. ADHR spowodowana jest mutacją w genie kodującym FGF 23, polegającą na zamianie argininy na glutaminę w pozycji 176 lub 179, co powoduje zwiększenie stężenia we krwi FGF 23 odpornej na degradację. Wzrost stężenia we krwi wymienionego czynnika wzrostu fibroblastów prowadzi

do hiperfosfaturii, a tym samym do hipofosfatemii i osteomalacji [1–3,5].

Do krzywic hipofosfatemicznych należą też rzadziej występujące: krzywica dziedziczna autosomalnie recesywnie (ARHR), zespół paraneoplastyczny, a także krzywica związana z zespołem McCune’a-Albrighta [1–5].

Opis przypadku

Przedstawiamy przypadek 7-letniej dziewczynki znajdującej się pod opieką endokrynologiczną ze względu na rozpoznaną krzywicę hipofosfatemiczną. Pacjentka od 11 miesięcy życia pozostawała pod kontrolą Poradni Ortopedycznej z powodu szpotawości kończyn dolnych. Wykluczono chorobę Blounta, zastosowano wkładki pionujące. Od 1 do 4 roku życia w leczeniu otrzymywała 2000 j. witaminy D_3 na dobę, w wieku 4 lat zwiększono dawkowanie leku do 2500 j./dobę. Do tej pory prowadzono leczenie bez kontroli metabolicznej. W związku z pogłębianiem się wady dziewczynkę w wieku 4 lat i 3 miesięcy skierowano do poradni endokrynologicznej w celu diagnostyki i leczenia.

W momencie pierwszej wizyty w poradni w badaniu fizykalnym stwierdzono niskorosłość, nadwagę oraz szpotawość goleni. W wykonanych wówczas badaniach laboratoryjnych: obniżony poziom fosforanów w surowicy (0,7 mmol/l), prawidłowy poziom wapnia oraz witaminy D (25OHD), nie określano dobowego wydalania elektrolitów.

Do leczenia włączono mieszankę fosforanową (brak danych odnośnie do zastosowanej dawki leku). W wieku 4 lat 10 miesięcy otrzymała zalecenia stałego przyjmowania mieszanki fosforanowej w dawce 4 x 10 ml (64 mmol fosforu na dobę). W wieku 5 lat w badaniach kontrolnych nadal utrzymywał się obniżony poziom fosforu w surowicy (0,9 mmol/l) przy prawidłowym poziomie wapnia i witaminy D_3 . Stwierdzono poprawę stanu klinicznego dziecka, dziewczynka urosła około 4 cm w ciągu 10 miesięcy, nadal jednak wysokość utrzymywała się poniżej 3 percentyla. Zmodyfikowano leczenie: zalecono zwiększenie przyjmowanej mieszanki fosforanowej do 5 x 10 ml (80 mmol fosforu na dobę). Przez kolejne 1,5 roku rodzice nie zgłosili się z dzieckiem na wizytę kontrolną.

Podczas wizyty w poradni endokrynologicznej w maju 2015 r. (wiek 6 lat $\frac{7}{12}$) nie zaobserwowano poprawy klinicznej, w związku z czym pacjentkę skierowano do leczenia szpitalnego w Klinice Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej UM w Lu-

blinie. W tym czasie deformacja kończyn dolnych była już bardzo wyraźna (ryc. 1 i 2), wysokość ciała – znacznie poniżej 3 centyla (ryc. 3).

Ryc. 1. Znaczna deformacja kończyn dolnych u dziewczynki w wieku 6 lat i 7 miesięcy – ujęcie 1

Fig. 1. A considerable deformation of lower limbs in a girl aged 6 years and 7 months – view 1

Ryc. 2. Znaczna deformacja kończyn dolnych u dziewczynki w wieku 6 lat i 7 miesięcy – ujęcie 2

Fig. 2. A considerable deformation of lower limbs in a girl aged 6 years and 7 months – view 2

W Klinice gruntownie zmodyfikowano leczenie i zastosowano maksymalne, jeszcze dość dobrze tolerowane dawki leków: zwiększono podaż mieszanki fosforanowej do 5 x 25 ml (200 mmol PO_4 /dobę), witaminy D_3 do 3000 j./dobę. Zalecono również ograniczenie chodzenia. W trakcie terapii poziom fosforu w surowicy nieznacznie wzrósł, dobowe wydalenie fosforanów w moczu okresowo przekraczało 100 mg/kg cc/dobę, kalcemia mieściła się w normie, kalciouria – znacznie (!)poniżej 1 mg/kg cc/dobę (tabela I). Podczas ostatniej wizyty kontrolnej we wrześniu (wiek 6 lat $^{10}/_{12}$) zwiększono dawkę witaminy D_3 do 4000 j./dobę (z uwa-

Ryc. 3. Przebieg tempa wzrastania u pacjentki – wysokość ciała poniżej 3 centyla
Fig. 3. The rate of growth in the female patient – body height below the 3rd percentile

Tabela I. Schemat leczenia i uzyskane wyniki badań laboratoryjnych
Table I. Treatment regimen and the obtained results of laboratory tests

Wiek dziecka	Schemat leczenia	Wyniki badań laboratoryjnych							
		Ca (sur.) [mmol/l]	PO ₄ (sur.) [mmol/l]	25-OHD (sur.) [ng/ml]	1,25-(OH) ₂ D (sur.) [pg/ml]	PTH (sur.) [pmol/l]	Ca(mocz) [mg/dobę]	PO ₄ (mocz)	ALP(sur.) [U/L]
4 ³ / ₁₂	Witamina D ₃ 2500j.	2,38	0,77	59,2	80	-	0,6	12,4 mg/dl	-
4 ⁴ / ₁₂	Mieszanka fosforanowa, dawka (?) witamina D ₃ 2500 j.	2,48	0,77	-	-	-	-	-	648
4 ⁹ / ₁₂	Zwiększono dawkę mieszanki fosforanowej do 4 x 10 ml(64 mmol PO ₄ /db),witamina D ₃ 2500 j.	2,40	0,77	-	-	5,77	-	-	-
5 ¹ / ₁₂	Zwiększono dawkę mieszanki fosforanowej do 5 x 10 ml(80 mmol PO ₄ /db),witamina D ₃ 2500 j.	2,42	0,87	52	76	-	-	116,8 mg/dl	-
6 ⁹ / ₁₂	Zwiększono dawkę mieszanki fosforanowej do 5 x 25 ml (200 mmol PO ₄ /db),witamina D ₃ 3000 j.,Calperos 3x3000 mg Alkala T 3 x 1 g	2,08-2,13	0,68-0,97	35,39	49	5,48-15,52	23,0	521,9 mg/db	634
6 ⁹ / ₁₂	jak wyżej	2,00-2,28	1,03-1,06	36,34	-	8,62-11,43	7,7	2044,7 mg/db	606
6 ¹¹ / ₁₂	Mieszanka fosforanowa 5 x 25 ml (200 mmol PO ₄ /db), Calperos 3 x 3000 mg, Alkala T 3 x 1g, zwiększono dawkę wit. D ₃ do 4000 j./db	2,40	1,03	55,27	52,1	19,71	19,6	1970,3 mg/db	620

gi na tendencję wzrostu PTH w surowicy krwi przy stosunkowo niewysokim stężeniu 25OHD i 1,25(OH)₂D w surowicy). Dziecko pozostaje pod stałą opieką endokrynologiczną i ortopedyczną.

Od chwili modyfikacji leczenia zaobserwowano umiarkowaną poprawę tempa wzrastania (ryc. 3).

Dyskusja

Diagnostyka i leczenie heterogennej grupy chorób, jaką są krzywice hipofosfatemiczne, stanowią dziś ogromne wyzwanie. Najlepiej poznaną oraz najczęściej występującą w tej grupie krzywicy jest krzywica hipofosfatemiczna związana z chromosomem X (XLH). Szacuje się, że schorzenie to dotyka 1 na 20 000 żywych urodzeń [1,10,12]. Niezależnie od rodzaju dziedziczenia leczenie polega na doustnej podaży fosforanów, preparatów wapnia oraz witaminy D lub jej analogów – kalcytriolu [5,13,14] lub alfa-kalcydolu [15]. Rekomendowana dawka alfa-kalcydolu to 0,03–0,05 mikrograma/kg, przyjmowana raz dziennie, natomiast kalcytriolu 20–50 ng/kg/24 h 2 razy dziennie [14,15]. W przypadku oporności na leczenie maksymalne dawki dobowe wynoszą 2,5 g/24 h fosforanów i 3 ug/24 h kalcytriolu [14].

Balansowanie dawkami witaminy D, soli wapnia i fosforanów powinno być nakierowane z jednej strony na stałe uzupełnianie niedoborów fosforanów, z drugiej – na osiągnięcie stosunkowo niskich wartości PTH (w krzywicy tego typu łatwo o wtórną nadczynność przytarczyc, gdyż duże dawki fosforanów wiążą w przewodzie pokarmowym wapń i sprzyjają niedoborowi wapnia ustrojowego, a to sprzyja też hipokalcemii). Aby uniknąć ryzyka wtórnej nadczynności przytarczyc, należy stosować sole wapnia (podaż wapnia w diecie nie wystarczy!) tak, aby nie łączyć ich jednocześnie z podażą fosforanów. Dodatkowa podaż wapnia jest konieczna zwłaszcza u dzieci ze stosunkowo późno rozpoznaną krzywicą, gdyż późne rozpoznanie to pewność wyraźnie ujemnego bilansu wapniowego w organizmie – niedobór hydroksyapatytu stanowiącego główny rezerwuár wapnia (do 99% Ca ustrojowego).

Aby uniknąć biegunki, która bywa następstwem podaży dużych ilości fosforanów, należy ich dobową dawkę rozdzielić na wiele (4–5–6) mniejszych porcji. Ażeby z kolei zapobiec dużym wahaniom kalcemii, należy dobową dawkę soli wapnia rozdzielić na kilka (4–5) mniejszych porcji. Pozostaje tylko tak ustalić schemat leczenia, aby pory poda-

wania fosforanów i soli wapnia nie wypadły jednocześnie. Wniosek – wydaje się to niemal niewykonalne i w praktyce konieczne są kompromisy, ale dziecko i tak skazane jest na przyjmowanie leków w rytmie 7–8–9 dawek na dobę. Zmniejszenie częstotliwości podawania fosforanów kosztem zwiększenia dawki powoduje pojawienie się biegunki. Zmniejszenie częstotliwości podawania preparatów wapnia daje gorsze wyrównanie kalcemii i sprzyja większej aktywności przytarczyc.

Nadczynność przytarczyc bywa dość częstym powikłaniem nie tyle krzywicy hipofosfatemicznej, co jej leczenia. Wśród powikłań opisywano też pojawianie się zwapnień ektopowych, głównie wapnicy nerek [13,15,18]. Wydaje się jednak, że były to przypadki, w których leczenie prowadzono korzystając z gotowych schematów bez faktycznej i częstej kontroli metabolicznej przebiegu terapii, lub też sytuacje, w których należało dokonywać kompromisów wynikających z braku akceptacji rodziny dla częstego, w ciągu doby, podawania leków. Wapnieniu ektopowemu sprzyja wzrost iloczynu $\text{Ca} \times \text{PO}_4$ w surowicy krwi – ponad 5–6 (mmol/l)². Uzyskanie naprawdę wysokich fosfatemii jest wyjątkowo mało prawdopodobne, pojawianie się zwapnień możliwe jest natomiast wtedy, gdy chcąc zmniejszyć liczbę dobowych dawek leków, decydujemy się na podanie zaplanowanej dobowej ilości wapnia w 1–2 dawkach zamiast 4–5.

Wysokie stężenie PTH często zmusza do redukcji doustnej podaży fosforanów (zapobieganie hipokalcemii, a w dalszej perspektywie zmniejszenie ryzyka trzeciorzędowej nadczynności przytarczyc) [19], co z kolei może prowadzić do gorszej mineralizacji kości (brak substratu dla powstawania hydroksyapatytu). Pożądane obniżenie poziomu parathormonu powoduje Paricalcitol – analog 1,25-dihydroksycholekalcyferolu, aktywna postać witaminy D₂ [18].

Kilka opisów przypadków i obserwacji krótkoterminowych sugeruje, że również Cynakalcet ma korzystny wpływ na zmniejszenie stężenia PTH i FGF23 w surowicy. Jednak obawy co do bezpieczeństwa stosowania tego leku u dzieci stale rosną, nie ma też w tej dziedzinie badań prospektywnych, długoterminowych [18]. Opisany przypadek poważnej w skutkach hipokalcemii w przebiegu leczenia tym preparatem spowodował wstrzymanie badań klinicznych z udziałem dzieci [15].

Pewną próbą wyjścia z impasu (trudności w uzyskaniu pożądanych wartości zarówno fosfatemii, jak i kalcemii) jest stosowanie wyższych dawek witaminy D₃ w nadziei na zwiększenie wchłaniania

zarówno wapnia, jak i fosforanów z przewodu pokarmowego oraz obniżenie poziomu PTH. Należy jednak pamiętać o ryzyku przedawkowania, które w przypadku przekroczenia optymalnych poziomów 25OHD da poprawę kalcemii i fosfatemii, ale kosztem wpływu na ekspresję genów i nasilenia osteolitycznej funkcji osteoklastów [20,21]. Stanowi to duży problem, tym bardziej że rutynowo nie prowadzi się kontroli aktywności osteoklastów (oznaczenia beta CTX w surowicy krwi czy Pyrilinks D w moczu nie są badaniami rutynowymi i powszechnie dostępnymi nawet w warunkach oddziałów klinicznych).

Nasuwa się pytanie, czy witamina D w istotny sposób pomoże w utrzymaniu należytej kalcemii i fosfatemii, kiedy straty drogą nerek sięgają 2–3 gramów na dobę? Niestety bez dużych dawek fosforanów nie można się obyć, a straty są naprawdę znaczne. Próba podniesienia fosfatemii u opisywanej pacjentki (duża doustna podaż fosforanów) wiązała się ze wzrostem nerkowej utraty do wartości 2252 mg/dobę, tj. 102 mg PO_4/kg cc/dobę (dla przypomnienia wydalenie dobowe u dzieci zdrowych w wieku poniemowlęcym rzadko przekracza 40 mg/kg cc./dobę: niemowlęta starsze $37 \pm 11,7$ mg/kg cc/db [22], dzieci 5–6 lat 13,8–36,8 mg/kg cc/db, 6–7 lat 13,2–35,6 mg/kg cc/db, 9–10 lat 8,8–31,8 mg/kg cc/db, 11–12 lat 11,6–32 mg/kg cc/db [23], u dorosłych 0,4–1,3 g/24 godz. [24]). Fosfaturie

przekraczające 50 mg/kg cc/dobę stanowią zagrożenie dla prawidłowej homeostazy fosforanów, adekwatnej do potrzeb retencji hydroksyapatytu ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) w kościach. Z uwagi na stale malejącą (z wiekiem) podaż fosforanów w diecie (w przeliczeniu na kg cc/dobę) deficyt powiększa się gwałtownie właśnie w wieku poniemowlęcym. Uświadamiają to dobitnie dane tabeli II.

Pomimo stosowania właściwej terapii nigdy nie dochodzi do całkowitego wyleczenia zmian osteomalacyjnych. Nieuniknione jest również występowanie niedoboru wzrostu [15]. Trwają badania nad stosowaniem rekombinowanego hormonu wzrostu u dzieci z XLH, co w połączeniu z leczeniem konwencjonalnym może wpływać korzystnie na wzrost ostateczny, gęstość mineralną kości, a także metabolizm fosforanów [16,17].

Dotychczas publikowane obserwacje dotyczące przebiegu leczenia pacjentów z hiperfosfaturią prowadzącą do krzywicy hipofosfatemicznej opatrzone są często bardzo pesymistyczną oceną możliwości skutecznej pomocy takim dzieciom. Według niektórych badaczy rozpoczęcie terapii w pierwszym roku życia poprawia przebieg wzrastania oraz zapobiega deformacjom kości [27,28], inni twierdzą, że niezależnie od momentu wprowadzenia właściwego leczenia będziemy mieć do czynienia z niskorosłością oraz szpotawością czy też rzadziej koślawością kończyn dolnych [15].

Tabela II. Źródła fosforanów w diecie i dobową podaż fosforanów według obowiązujących zaleceń dietetycznych adresowanych do zdrowych dzieci

Tabel II. Sources of phosphates in diet and the daily supply of phosphates according to the current dietary recommendations for healthy children

Wiek dziecka [mies.]	Podaż mleka modyfikowanego [litry]	Zawartość PO_4 w mleku modyfikowanym [mg/db]	Orientacyjna podaż PO_4 w innych pokarmach (*) [mg/db]	Faktyczna, łączna podaż PO_4 [mg/db]	Zalecana podaż PO_4 [mg/db]	Masa dziecka średnio [kg]	Faktyczna podaż PO_4 [mg/kgcc/db]	Utrata PO_4 z moczem [mg/kg cc/db]
	[25]				[25,26]			[22]
0–1,5	0,7–1,0	182–260	--	181–260	100–150	3,5–5	51–52	$53,8 \pm 17,5$
1,5–3	1,0–1,1	260	---	260	100–150	5–6,5	40–52	$53,8 \pm 17,5$
4–6	1,1–1,2	370	100	470	100–150	6,5–8,5	55–72	$53,7 \pm 12,9$
6–9	1,1–1,2	370	200–350	570–620	300	8–9,5	65,2–71,2	$37,8 \pm 11,7$
9–12	0,6–0,7	220–259	250–350	470–509	300	9,5–10,5	46,3–49,4	$37,8 \pm 11,7$

(*) Szacowane na podstawie zalecanej podaży jogurtów, twarogu, mięsa, jaj, ryb, pokarmów zbożowych

Wydaje się, że sugestie o braku wpływu czasu podjęcia leczenia na efekt ostateczny wynikają niejednokrotnie z małego doświadczenia, a zwłaszcza niedostatku pacjentów, o których w okresie wczesniomowlęcym wiadomo, że mogą być obciążeni dziedzicznym defektem genetycznym (dzieci rodziców z XLH). Dzieci takie powinny być wcześniej diagnozowane, a szybkie rozpoznanie hiperfosfaturii daje szansę złagodzenia lub nawet uniknięcia zniekształceń kończyn dolnych. Analiza losów dotychczas leczonych w Lublinie pacjentów pozwala na stwierdzenie, iż wczesne podjęcie leczenia substytucyjnego (substytucja fosforanów) chroni przed deformacją kończyn, ale pod warunkiem, że dziecko nie ma nadwagi, a rodzice są w stanie pilnować właściwej podaży fosforanów (co jest oczywiście dużym wyzwaniem, gdyż mieszanki fosforanowe nie są smaczne, a wymagane jest podawanie leku 5–6 razy/dobę, aby wyrównać permanentne straty wynikające z nadmiernej utraty).

Doświadczenie kliniczne jednego ze współautorów pozwala na przytoczenie przykładu młodego pacjenta (L.W.). Chłopiec, syn matki chorej na krzywicę hipofosfatemiczną (XLH), był prawidłowo zdiagnozowany już w 2 miesiącu życia i leczony od wczesnego wieku niemowlęcego. Pacjent ten do wieku 6 lat zachował prawidłowy kształt podudzi, do 7 roku życia wysokość 3–10 centyl. Później matka mniej restrykcyjnie stosowała się do zaleceń, zbagatelizowała polecenia lekarskie nakazujące dążenie do utrzymania przez chłopca prawidłowej masy ciała. W efekcie pojawiła się postępująca deformacja kończyn dolnych (narastająca szpotawość goleni i ud). W wieku 11 lat dziecko ze znaczną nadwagą (BMI > 21, tj. >90–97 centyl), wysokością < 3 centyla, zakwalifikowane zostało przez ortopedów do zabiegu chirurgicznego. Argumenty matki (notabene psychologa <sic!> z wykształcenia) sprowadzały się do tego, że nie chciała dziecku odmawiać jedzenia, skoro było głodne, oraz że częste podawanie leków było stresujące dla jej syna. Pogorszenie wyrównania zbiegło się w czasie z problemami w rodzinie (kłótnie i ręczyny relacjonowane przez konkubenta matki słowami „ona mnie bije...”).

Eksperymentalne metody leczenia krzywicy hipofosfatemicznej skupiają się na obniżeniu poziomu FGF23. Testy na tzw. myszach Hyp (modelu zwierzęcym XLH), którym podawano przeciwciała skierowane przeciwko FGF23, dowodzą, że ten rodzaj terapii może korzystnie wpływać na mineralizację tkanki kostnej oraz tempo wzrastania [15].

Krzywice hipofosfatemiczne należą do grupy schorzeń rzadkich, umieszczonych na liście Orphanet Europe-Orpha number: ORPHA437. Stosunkowo mała liczebność pacjentów, a przez to potencjalnie niewielki zysk dla firm farmaceutycznych, każą myśleć z dużą ostrożnością o możliwości szybkiego pojawienia się skutecznego leku modyfikującego fosfaturię.

Wnioski

Obecny stan wiedzy nie pozwala na całkowite wyleczenie pacjentów z rozpoznaną krzywicą hipofosfatemiczną. Terapia jest długotrwała i wymaga współpracy ze strony chorego, który musi zażywać leki wielokrotnie w ciągu dnia oraz zgłaszać się na badania kontrolne kilka razy w roku. Pomimo wczesnego rozpoczęcia leczenia nie zawsze jesteśmy w stanie zapobiec deformacjom kończyn dolnych oraz niedoborowi wzrostu (wiele zależy od determinacji rodziców, skrupulatności w przestrzeganiu zaleceń, zaufania do lekarza oraz możliwości częstych kontroli metabolicznych i modyfikowania terapii). Wydaje się, że gotowe schematy terapeutyczne nie sprawdzają się w leczeniu tej choroby, a zastosowane leczenie może prowadzić do poważnych działań niepożądanych: wtórnej nadczynności przytarczyc, nefrokalcynozy, czy niepowodzeń w postaci deformacji kończyn i zahamowania wzrastania. Krzywica hipofosfatemiczna jest klasycznym przykładem schorzenia, w którym jedynym rozsądnym postępowaniem jest indywidualnie dobrana i często modyfikowana terapia.

Trwają badania nad wprowadzeniem nowych leków, które umożliwiłyby wyleczenie pacjentów chorujących na krzywicę hipofosfatemiczną czy chociażby poprawiły komfort ich życia.

1. Mazur A.: Tkanka kostna jako narząd wydzielania wewnętrznego – wybrane zagadnienia. *Endokrynol. Ped.*, 2013;1, 57-65.
2. Kokot F., Franek E.: Postępy w badaniach nad gospodarką wapniowo-fosforanową. *Post. Nauk Med.*, 2007;5, 168-174.
3. Fedak D., Bigaj K., Sulowicz W.: Czynnik wzrostu fibroblastów-23 (FGF-23). Część I. Znaczenie w homeostazie fosforanowej i metabolizmie kostnym. *Przegląd Lekarski*, 2011;68/4, 231-238.
4. Yamazaki Y., Okazaki R., Shibata M. 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.
5. Pettifor J.: What's new in hypophosphatemic rickets? *Eur. J. Pediatr.*, 2008;167, 493-499.
6. Fukumoto S.: Physiological regulation and disorders of phosphate metabolism – pivotal role of fibroblast growth factor 23. *Intern. Med.*, 2008;47, 337-343.
7. Czech-Kowalska J.: Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej w praktyce pediatrycznej. 2015;6, 1005-1016.
8. Quarles D.L.: Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation. *J. Clin. Invest.*, 2008;118, 3820-3828.
9. Endo I., Fukumoto S., Ozono K. 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.
10. Kawahara T., Watanabe H., Omai R. et al.: A Novel PHEX Mutation in Japanese Patients with X-Linked Hypophosphatemic Rickets. *Case Rep Gen.* 2015. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/301264>
11. Saito T., Nishii Y., Ito N. et al.: Familial hypophosphatemic rickets caused by a large deletion in PHEX gene. *Eur. J. Endocrinol.*, 2009;161, 647-651.
12. Ma S., Vega-Warner V., Gillies C. et al.: Whole exome sequencing reveals novel PHEX splice site mutations in patients with hypophosphatemic rickets. *PLoS One.*, 2015;10.
13. Gardner D., Shoback D.: *Endokrynologia ogólna i kliniczna Greenspana tom I*, Czelej, Lublin 2011.
14. Antczak A., Myśliwiec M., Pruszczyk P.: *Wielka Interna, Endokrynologia część I*, Medical Tribune, Warszawa 2011.
15. Nielsen L.H., Rahbek E.T., Beck-Nielsen S.S. et al.: Treatment of hypophosphatemic rickets in children remains a challenge. *Dan. Med. J.*, 2014;61, 1-4.
16. Giampiero I.B., Silvano B., Cinzia C. et al.: 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.
17. Wilson D.M., Lee P.K., Morris A.H. et al.: Growth Hormone Therapy in Hypophosphatemic Rickets. *Am. J. Dis. Child.*, 1991;145, 1165-1170.
18. Carpenter T., Olear E., Zhang J. 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.
19. Savio R.M., Gosnell J.E., Posen S. et al.: Parathyroidectomy for tertiary hyperparathyroidism associated with X-linked dominant hypophosphatemic rickets. *Arch. Surg.*, 2004;139, 218-222.
20. Jones G.: Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2008;88, 582-586.
21. Selby P.L., Davies M., Marks J.S. et al.: Vitamin D intoxication causes hypercalcaemia by increased bone resorption which responds to pamidronate. *Clin. Endocrinol.*, 1995;43, 531-536.
22. Wysznińska T.: *Układ moczowy, w Kopczyńska-Sikorska J. Normy w pediatrii. PZWL, Warszawa 1996, 203-215.*
23. Sáez-Torres C., Rodrigo D., Grases F. et al.: Urinary excretion of calcium, magnesium, phosphate, citrate, oxalate, and uric acid by healthy schoolchildren using a 12-h collection protocol. *Pediatr. Nephrol.*, 2014;29, 1201-1208.
24. Kratz A., Ferraro M., Sluss P.M.: Case records of the Massachusetts General Hospital: laboratory values. *N. Engl. J. Med.*, 2004;351, 1549-1563.
25. Szajewska H., Socha P., Horvath A. et al.: *Zasady żywienia zdrowych niemowląt Zalecenia Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci. Standardy Medyczne Pediatria*, 2014;11, 321-338.
26. Jarosz M.: *Normy żywienia dla populacji polskiej – nowelizacja. Instytut Żywności i Żywienia, Warszawa 2012.*
27. Makitie O., Doria A., Kooch S.W. et al.: Early treatment improves growth and biochemical and radiographic outcome in X-linked hypophosphatemic rickets. *J. Clin. Endocrin. Metab.*, 2003;88, 3591-3597.
28. Quinlan C., Guegan K., Offiah A. et al.: Growth in PHEX-associated X-linked hypophosphatemic rickets: the importance of early treatment. *Pediatr. Nephrol.*, 2012;27, 581-588.