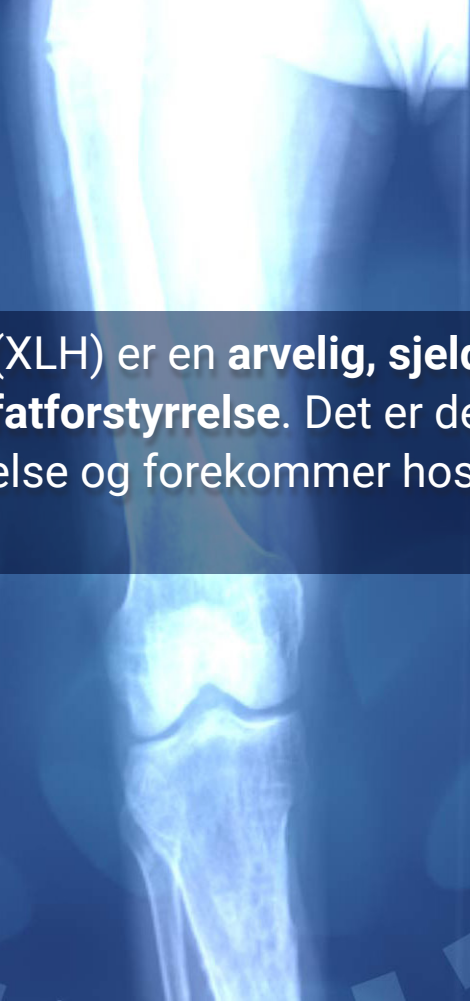


IOF SKELETAL RARE DISEASES ACADEMY

X-bundet

Hypofosfatememi (XLH) hos voksne

Nøkkelinformasjon og diagnostikk



X-bundet hypofosfatememi (XLH) er en **arvelig, sjelden form for nyrerelatert fosfatforstyrrelse**. Det er den vanligste arvelige formen for fosfatforstyrrelse og forekommer hos ca **1 av 20 000 nyfødte**.

DIAGNOSE

Diagnosen baseres på sykehistorie, legeundersøkelse, røntgenundersøkelse og resultater fra laborietester. Familielshistorie er viktig for å skille mellom arvelig eller tilfeldig oppstått XLH. Det finnes tilstander som kan ligne XLH, men som har annen årsak, bl.a. rakitt som følge av feilernæring, metafyseal dysplasi, samt andre former for nyrerelaterede fosfatforstyrrelser.

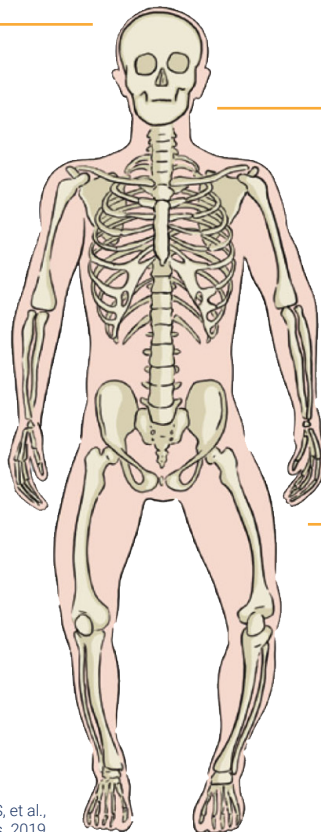
Symptomer og tegn

Hodeskallen

- Utstående panne
- Kraniesynostose - tilstand der sømmen mellom skallebeina lukker seg for tidlig
- Nedsatt hørsel

Skjelett og ledd

- Kortvoksthet
- Feilstillinger i beina
- Skjørere knokler (inkludert pseudo-brudd), utvikling av artrose og smerter i senefestene.
- Gangforstyrrelse
- Bein- og leddsmerter
- Muskelsmerter og svakhet
- Trang ryggmargskanal



Tenner

- Tanninfeksjoner
- Emaljedefekter
- Forstørret indre del av tennene (der nerver og blodårer ligger)
- Unormal tannutvikling

Andre

- Nedsatt mobilitet
- Utmattelse
- Psykiske plager
- Nedsatt livskvalitet

Beck-Nielsen SS, et al.,
Orphanet J Rare Dis. 2019

Laboratorieundersøkelser

Serumverdier	Urinverdier
• Lavt fosfatnivå* • Forhøyet ben alkalisk fosfatase • Normalt kalsium** • Normal PTH** • Normal 25(OH) vitamin D • Lav eller suboptimal 1,25(OH) ₂ D ₃ • Forhøyet intakt FGF23*	• Forhøyet fosfat*** • Redusert TmP/GFR****

TmP/GFR: maksimal tubulær reabsorpsjon av fosfat justert for glomerulær filtrasjonshastighet

* Faste før prøvetaking er nødvendig for å gi et nøyaktig resultat

**Sekundær hyperparatyroidisme er vanlig hos pasienter med XLH, noe som kan påvirke S-PTH og kalsiumkonsentrasjon tilsvarende

*** morgenerin fra 2. vannlatning eller urin samlet over 24 timer

**** TmP/GFR beregnes fra fastende parede plasma- og morgenerinprøve tatt 2 timer etter den første vannlatningen for fosfat og kreatinin

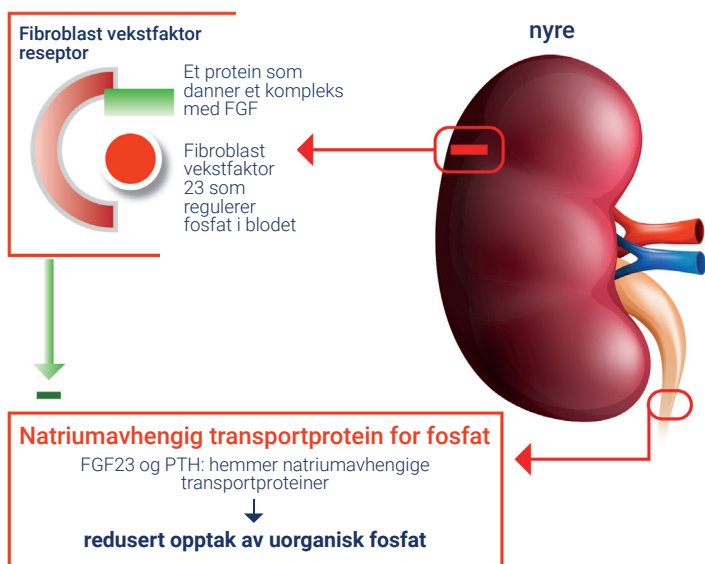
Hva viser røntgen?

- ▶ Pseudobrudd
- ▶ Forkalkninger i senefester og leddbånd rundt akilles, knær, hofter og ryggrad
- ▶ Tidlig artrose

GENETIKK

Personer med XLH har en mutasjon i *PHEX* genet (phosphate regulating endopeptidase homolog X-linked genet) som fører til at kroppen produserer for mye fibroblast growth factor 23 (FGF23). *PHEX*- genet koder for en peptidase som indirekte er involvert i spalting og dermed inaktivering av FGF23, som igjen har en nøkkelrolle i reguleringen av nyrenes håndtering av fosfat og vitamin D. FGF23 kontrollerer mengden fosfat i blodet. Mer enn 300 ulike mutasjoner er rapportert. Hos omtrent en tredjedel av personer med XLH er tilstanden oppstått spontant.

PATOFYSIOLOGI



Fibroblast vekstfaktor 23 (FGF23), er et hormon som produseres hovedsaklig av celler i beinvev og som spiller en rolle i reguleringen av fosfatnivået i kroppen sammen med parathyreoideahormon (PTH) og $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Når det er mutasjoner i *PHEX*- genet, som uttrykkes i beinceller og i tennene, kan dette føre til økt utskillelse av FGF23 til blodet og økt aktivitet i den FGF23-styrte prosessen. Dette resulterer i at nyrene tar opp mindre fosfat enn normalt.

FGF23 bidrar også til å redusere dannelse av aktivt vitamin D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) i nyrene, som er viktig for opptaket av fosfat fra tarmen. Denne reduksjonen i aktivt vitamin D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) til mindre fosfatopptak i kroppen.

ALGORITME FOR UTREDNING AV PASIENTER MED LAVT NIVÅ AV FOSFAT I SERUM

Lavt serumfosfat

tubulær reabsorpsjon av fosfat på glomerulær filtrasjonsrate

normal

- Nedsatt opptak av fosfat i tarmen
- Lavt inntak av fosfat
- Endret fordeling av fosfat i kroppen
- For stort tap av fosfat fra kroppen via alternative ruter

lav

intakt FGF23

Normal eller lav

- arvelig hypofosfatemi med hyperkalsiuri (økt kalsium i urinen)
- nyresykdom som fører til økt tap av fosfat, natrium, kalium m.fl. i urinen

forhøyet

- arvelig hypofosfatemi
- ervervet hypofosfatemi (f.eks. som følge av kreft eller behandling med intravenøst jern)

BEHANDLING AV XLH

▶ Pasientopplæring

- Hva er XLH?
- Hva er typiske tegn og symptomer?
- Hvordan utredes og behandles XLH?
- Hvordan håndtere komplikasjoner og å leve med XLH?
- Hvor kan pasienter og deres familier søke råd?

▶ Ikke-medikamentell behandling

- Livsstil
 - Fysisk aktivitet
 - Forebygging og behandling av fedme
 - Kontrollere risikofaktorer (røyking, alkohol) og kalsiuminntak
- Fysioterapi mot muskel- og skjelettkomplikasjoner
- Regelmessig kontroll av tenner
- Regelmessig kontroll av hørsel

▶ Medikamentell behandling

- Lindring av skjelett- og leddsmerter hvor årsaken er kartlagt
- Grunnleggende behandling

Peroralt fosfattilskudd og aktive vitamin D-analoger

Disse medisinene bør foreskrives på riktig måte og overvåkes med regelmessig blod- og urinundersøkelser, inkludert serum-PTH og urinkalsium.

Hos voksne foreskrives disse behandlingene vanligvis i følgende tilfeller:

- Ved symptomer, spesielt rakitt, med tilbakevendende pseudobrudd
- Før ortopedisk operasjon
- Biokjemiske tegn på rakitt med forhøyet ALP

Disse medisinene bør seponeres en uke før oppstart av et monoklonalt antistoff mot FGF23 (burosumab).

- **Humant monoklonalt antistoff mot FGF23 (burosumab)**

Burosumab (CRYSVITA®) er et rekombinant humant monoklonalt IgG1-antistoff mot FGF23. Oppstart av burosumab kan anbefales hos voksne med XLH i følgende tilfeller:

- Vedvarende skjelett- og/eller leddsmerter på grunn av XLH og/eller rakitt som begrenser daglige aktiviteter
- Utilstrekkelig eller ingen effekt av vanlig behandling
- Komplikasjoner knyttet til vanlig behandling

Anbefalt startdose av burosumab hos voksne er 1,0 mg/kg kroppsvekt (maksimal dose på 90 mg) hver 4. uke. Fastende serumfosfornivå bør overvåkes 2 uker etter dose de første 3 månedene av behandlingen.

▶ Kirurgisk behandling

- Ortopediske inngrep
 - vurderes ved:
 - Markerte feilstillinger og nedsatt funksjon i beina
 - Leddkomplikasjoner
- Nevrokirurgisk behandling
 - Ved ryggmargskompresjon på grunn av trang ryggmargskanal

Referanser:

- 1) Trombetti A, et al. Interdisciplinary management of FGF23-related phosphate wasting syndromes: a Consensus Statement on the evaluation, diagnosis and care of patients with X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Endocrinol.* 2022
- 2) Beck-Nielsen SS, et al. FGF23 and its role in X-linked hypophosphatemia-related morbidity. *Orphanet J Rare Dis.* 2019
- 3) Haffner D, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol.* 2019
- 4) Kinoshita Y, et al. X-Linked Hypophosphatemia and FGF23-Related Hypophosphatemic Diseases: Prospect for New Treatment. *Endocr Rev.* 2018
- 5) Marcucci G, et al. Phosphate wasting disorders in adults. *Osteoporos Int.* 2018
- 6) Masi L, et al. Taxonomy of rare genetic metabolic bone disorders. *Osteoporos Int.* 2015

Authored by IOF Skeletal Rare Diseases (SRD) Academy members

Prof. Nicholas Harvey, Prof. Maria Luisa Brandi, Dr. Manju Chandran, Prof. Roland Chapurlat, Prof. Serge Ferrari, Assoc.Prof. Kassim Javaid