

Vai rahīts var būt arī pieaugušiem cilvēkiem?

Ar X hromosomu saistītais hipofosfatēmiskais rahīts

INĀRA ĀDAMSONE, nefroloģe

Paula Stradiņa klīniskā universitātes slimnīca

Rīgas Stradiņa universitāte

LOKMSA

Rahīts - iemesli

- **Ar D vitamīnu saistītās slimības**
 - D vitamīna nepietiekamība – ar uzturu saistīta
 - D vitamīna nepietiekamība – pārmantota
 - Sekundāra D vitamīna nepietiekamība
 - Malabsorbcija
 - Pastiprināta D vitamīna noārdīšanās
 - Samazināta 25-hidroksilāze aknās
 - D vitamīna atkarīgais rahīts – 1.tips
 - D vitamīna atkarīgais rahīts – 2.tips
 - Hroniska nieru mazspēja
- **Kalcija deficīts**
 - Nepietiekama uzņemšana ar uzturu
 - Priekšlaicīgi dzimušu zīdaiņi (rickets of prematurity)
 - Malabsorbcija
 - Kalcija uzsūkšanās inhibītori (diētā, zāles)

Kalcipēniskie rahīti

D vitamīna vai kalcija trūkums

Zems Ca

Augsts PTH

Ne vienmēr zems P

Rahīts - iemesli

➤ Fosfora deficīts

- Nepietiekama uzņemšana ar uzturu
- Priekšlaicīgi dzimušu zīdaiņi (rickets of prematurity)
- Alumīniju saturoši antacīdi

➤ Fosfora zudumi nierēs

- **Ar X hromosomu saistītais hipofosfatēmiskais rahīts**
(X-linked hypophosphatemic rickets, XLH)
- Autosomāli dominantais hipofosfatēmiskais rahīts
- Autosomāli recesīvais hipofosfatēmiskais rahīts
- Pārmantotais hipofosfatēmiskais rahīts ar hiperkalciūriju
- Fosfatonīnu pārprodukcija
 - Audzēju izraisīta osteomalācija
 - *McCune-Albright* sindroms
 - Epidermalā nevus sindroms
 - Neurofibromatoze
- *Fanconi* sindroms
- *Dent* slimība

Hipofosfatēmiskie rahīti

Fosfātu trūkums vai zudums

Zems P

Normāls 25OHD

Parasti normāls Ca un PTH

Lielākā daļa – ar paaugstinātu
fosfatonīna FGF23 līmeni

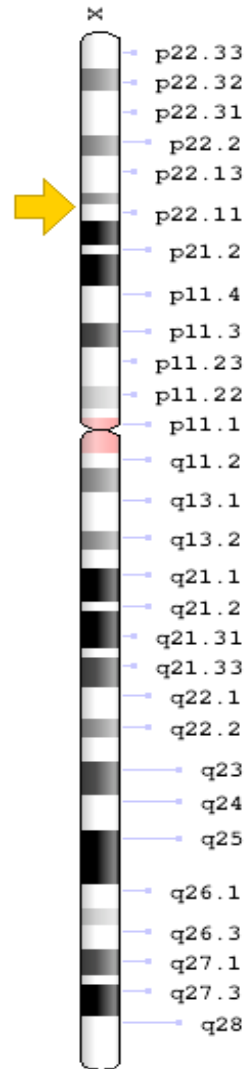
Vēsture, epidemioloģija

- 1937 - *Albright* 1.reizi aprakstīja rahīta pacientus, kuriem klasiskā rahīta terapija ar D vitamīnu nebija efektīva
- Vairumam šo pacientu vēroja pastiprinātu fosfātu zudumu ar nierēm – radās termins “**fosfātu diabēts**”
- Šodien šo patoloģiju sauc par pārmantoto hipofosfatēmisko rahītu, jo primārā problēma ir fosfātu zudums nevis rezistence pret D vitamīnu
- Ar X hromosomu saistītās forma – visbiežākā
 - Prevalence: 1-9 / 1 000 000 iedzīvotāju
- Citas formas – ļoti reti

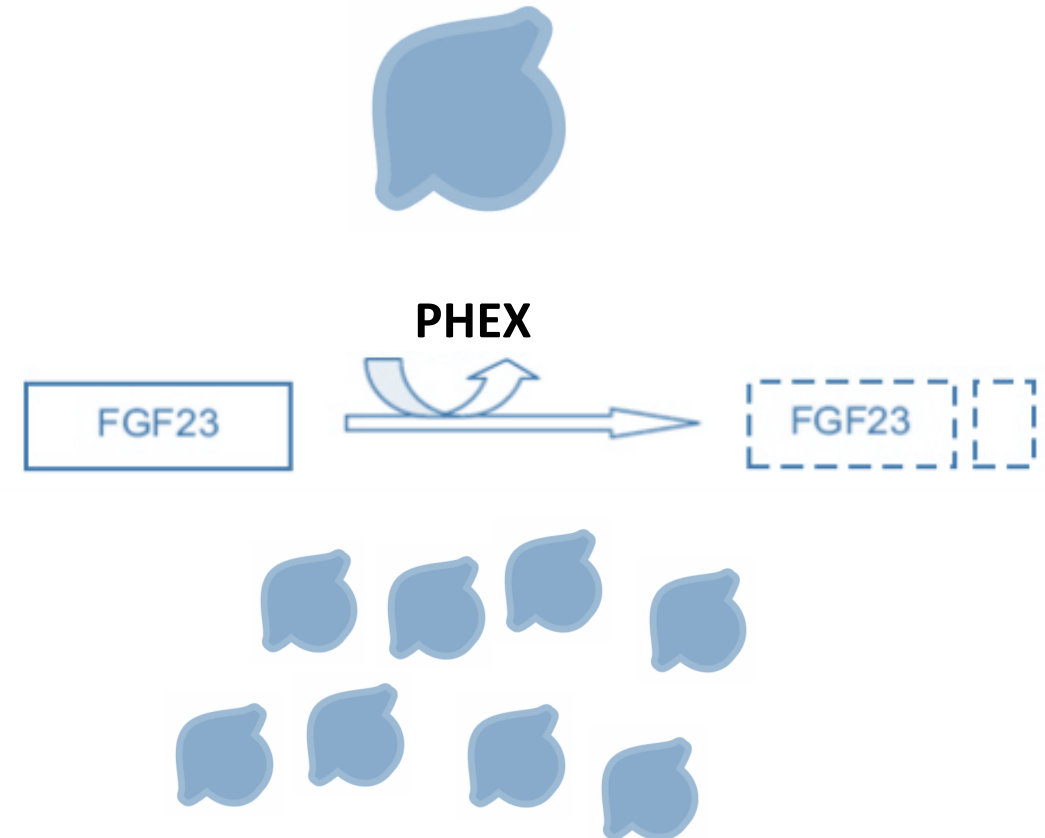
Patogēnēze

PHEX (*Phosphate regulating Endopeptidase on the X chromosome*) uz Xp22.1 hromosomas

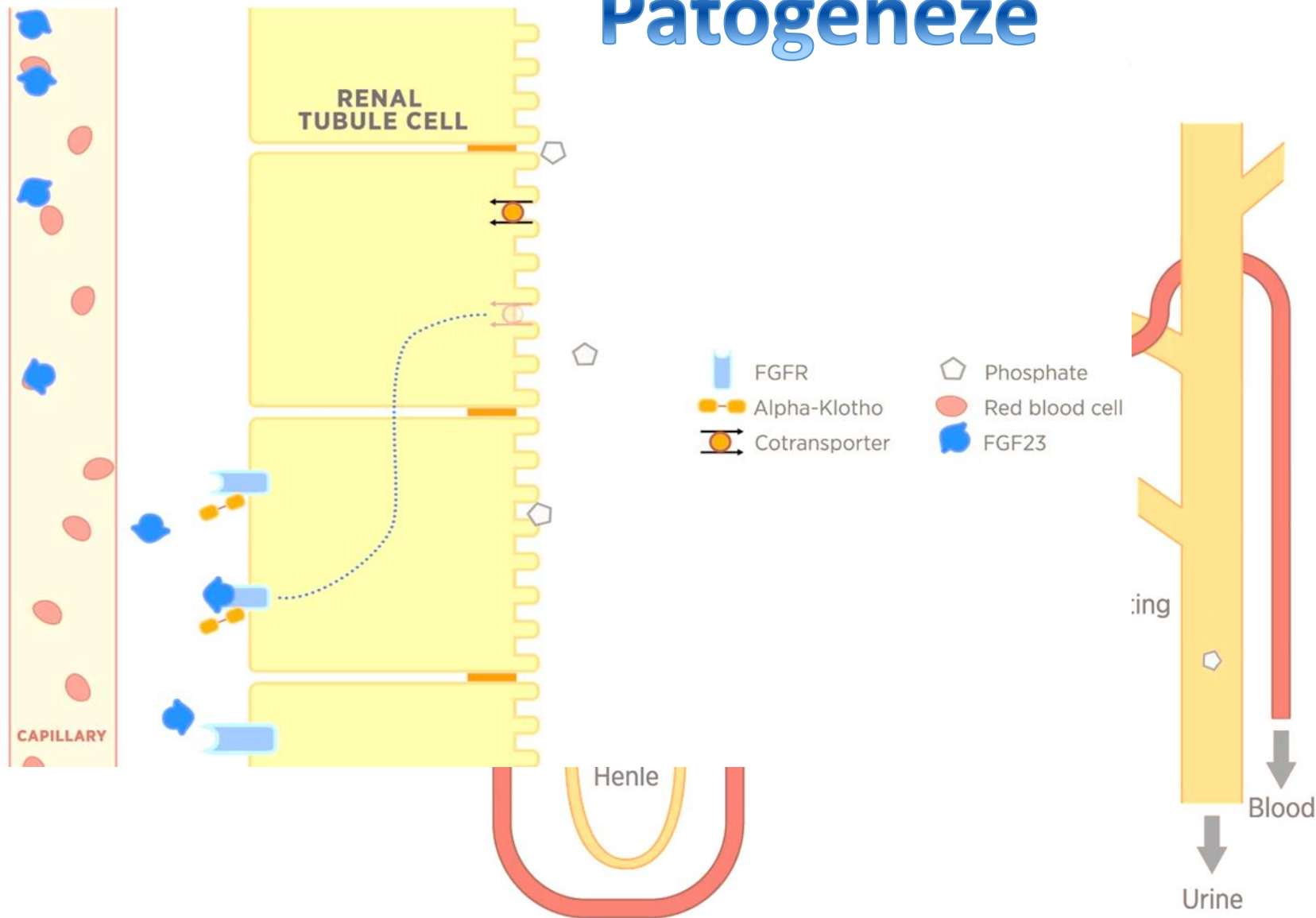
PHEX gēna mutācija kavē FGF-23 noārdīšanos un sekmē sintēzi – **augsts FGF-23 līmenis**



Fibroblastu augšanas faktors 23 (FGF-23) – olbaltumu hormons, ko sintezē osteocīti, un kurš regulē fosfora homeostāzi un 1,25OH₂D₃ produkciju

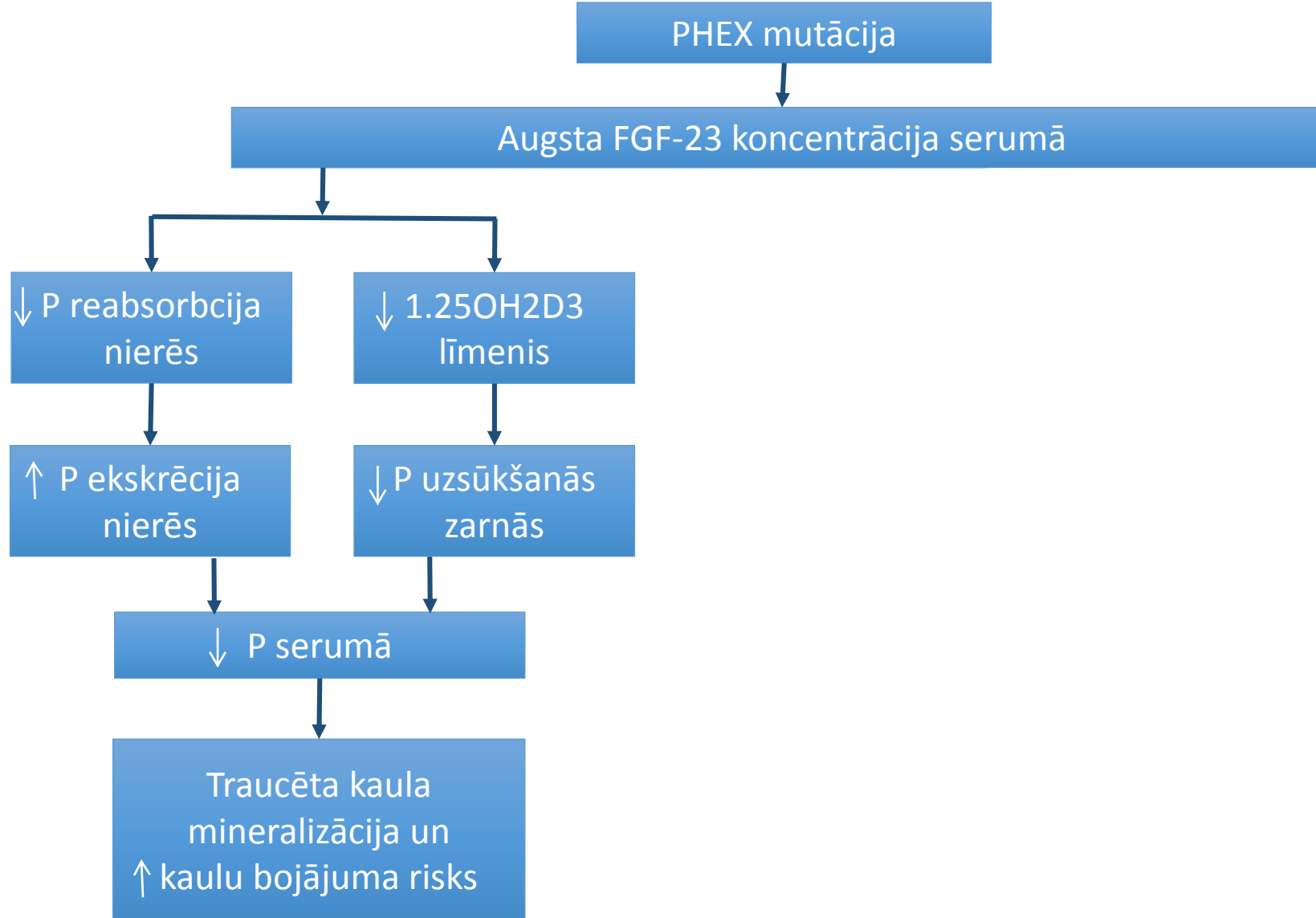


Patogēnēze



FGF-23 - galvenais fosfatonīns, kuram nozīme XLN patogēnēzē: sintezē osteocīti, darbojas kā hormons, kurš nomāc fosfātu reabsorbciju (inaktivējot Na/P kotransporta sūkni) nieru proksimālajos tūbuļos

Patogēnēze



Hipofosfatēmijas sekas skeletā

- **Rahīts** - skrimšļu mineralizācijas defekts augoša kaula epifīzēs augšanas plātnīšu zonā un kavēta kaulu **mineralizācija** bērniem
- **Osteomalācija** - Nobriedušu skeleta kaulu vielmaiņas patoloģija pieaugušajiem (kad slēgušās augšanas zonas epifīzēs) – nepietiekama vai kavēta kaulu olbaltumvielu matrices - osteoīda **mineralizācija**

Klīniskās izpausmes - bērni

Skelets

Aizkavēta augšana
Mazs augums
Apakšējo ekstremitāšu
deformācija (sākas ~ 18 mēn vecumā)
Rahīts
Kaulu sāpes
Locītavu sāpes un stīvums
Muskuļu sāpes
Muskuļu vājums

Funkcionālie ierobežojumi un dzīves kvalitāte

Nestabīla, lēna gaita
Ierobežota fiziskā aktivitāte kopumā
Psiholoģiska spriedze (grūtības
iekļauties bērnu kolektīvā)



Galvaskauss

Kraniosinostoze (pirmā
pazīme?)
Chiari malformācija

Zobi

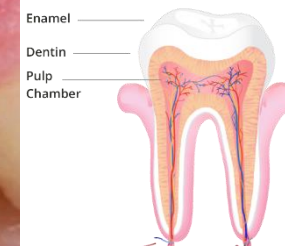
Zobu abscesi
Izteikts zobu kariess

Linglart A, et al. Poster presented at: ICCBH 2015 Salzburg, Austria.
Linglart A, et al. *Endocr Connect*. 2014;3(1):R13-R30.
Veilleux LN, et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(8):E1492-E1498.

Klīniskās izpausmes - bērni

➤ **Rahīta** klīniskās izpausmes:

- Dažādas intensitātes sāpes kaulos, pastiprināta uzbudināmība, svīšana
- Augšanas aizture
- Jaunāka vecuma bērniem var būt
 - Aizkavēta avotiņa slēgšanās, mīksts tā malas
 - Mīksti galvaskausa kauli (*Craniotabes*)
 - Izteikti pieres un pakauša pauguri
 - Izcilņveida kostohondrālie savienojumi (ribu krelles)
 - Potīšu un plaukstas pamatņu paplašināšanās
 - *Genu valgum* vai *genu varum*



Klīniskās izpausmes - pieaugušie

Skelets

Mazs augums
Apakšējo ekstremitāšu deformācija
Osteomalācija
Osteopēnija
Kaulu sāpes
Locītavu sāpes un stīvums
Muskuļu sāpes un vājums

Lūzumi (stresa lūzumi, Lūzera zonas)

Osteoartrīts

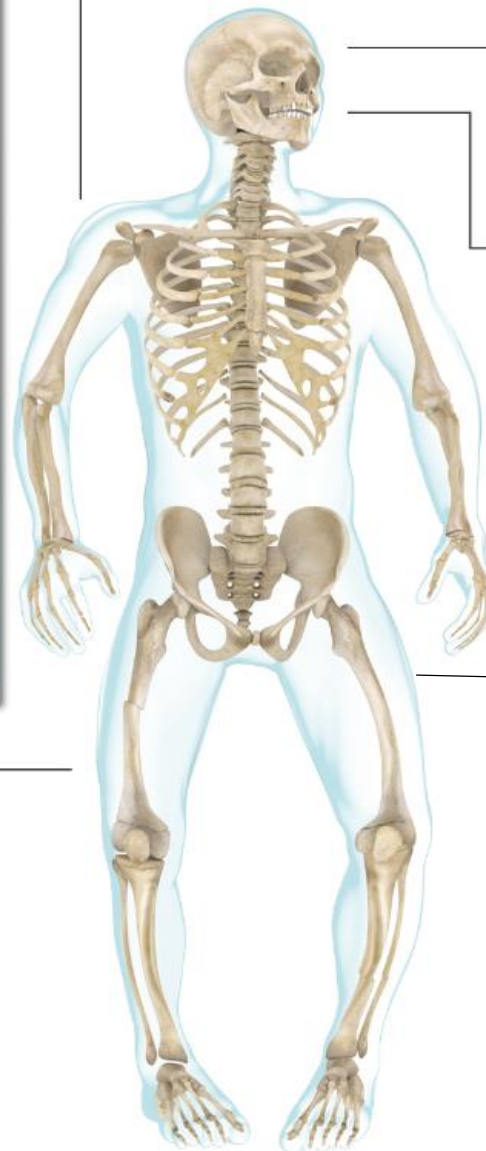
Ārpusskeleta kalcifikācija –

Entezopātija

Spinālā kanāla stenozē

Funkcionālie ierobežojumi un dzīves kvalitāte

Nestabīla, lēna gaita
Ierobežota fiziskā aktivitāte
Psihosociālās adaptācijas grūtības



Galvaskauss

Chiari malformācija

Zobi

(Spontāni) zobu abscesi
Izteikts zobu kariess

Ārpusskeletāla pazīmes

Arteriāla hipertensija (uz SHPT fona)

KKH

Dzirdes zudums

Econs MJ, et al. Bone Miner. 1994;24(1):17-24.

Skrinar A, Poster presented at: Endocrine Society's 97th Annual Meeting and Expo, March 5-8, 2015. San Diego, CA.

Carpenter TO, et al. J Bone Miner Res. 2011;26(7):1381-1388.

Laboratoriskie izmeklējumi

➤ Galvenās XLH laboratoriskās pazīmes:

- **P** serumā – zems
- **P** urīnā - augsts
- **P tubulārā reabsorbcija** / GFR (TmP/GFR) - pazemināta
- P tubulārā reabsorbcija (%TRP) :

$$100 \times (1 - ((P_u / Cr_u) \times (CR_s / P_s)))$$

- Norma: ja P_s ir normāls, P reabsorbcija ir 85-95%

- **Ca** un and **25-(OH)D** vitamīns - normāls
- **PTH** – normāls vai viegli paaugstināts
- **Sārmainā fosfatāze** (kopējā, kaulu) – augsta
- **1,25-(OH)₂D** vitamīns neproporcionāli zems pie hipofosfatēmijas
- **FGF-23** līmenis serumā - augsts (> 30 pg/ml)
- Nav glikozūrijas, proteinūrijas, aminoacidūrijas, bikarbonatūrijas
- Jāseko līdzī arī nieru funkcijai, kalciūrijai

Pacientu uzraudzība - bērni

- Pediatriisko pacientu novērošanu jāveic regulāri līdz pieaugušo vecumam
 - Tā kā XLH ir hroniska, progresējoša skeleta patoloģija, bioķīmiskā un funkcionālo spēju monitorēšana un terapijas efektivitātes novērtēšana jāveic ilgstoši
- Funkcionālo spēju un dzīves kvalitātes novērtēšanas metodes
 - 6 minūšu iešanas tests (6MWT)
 - POSNA PODCI (aptauja, ko aizpilda vecāki)
 - PROMIS (*Patient-Reported Outcomes Measurement Information System*)
 - SF-10 bērniem™ (dzīves kvalitātes aptauja)
 - Sāpju intensitātes skala

Vecums	Izmeklējums	Biežums
Zīdaiņi	Serums – Ca, P, SF, PTH, kreatinīns	Reizi 3 mēnešos
	Urīns – Ca/kreatinīns	Reizi 3 mēnešos
Bērni (līdz pubertātei)	Serums – Ca, P, SF, PTH, kreatinīns	Reizi 6 mēnešos
	24 st urīns – Ca, P	Reizi 3 mēnešos
	US nierēm	Reizi gadā
Pusaudži	Serums – Ca, P, SF, PTH, kreatinīns	Reizi 6 mēnešos
	24 st urīns – Ca, P	Reizi 3 mēnešos
	US nierēm	Reizi gadā

Pacientu uzraudzība - pieaugušie

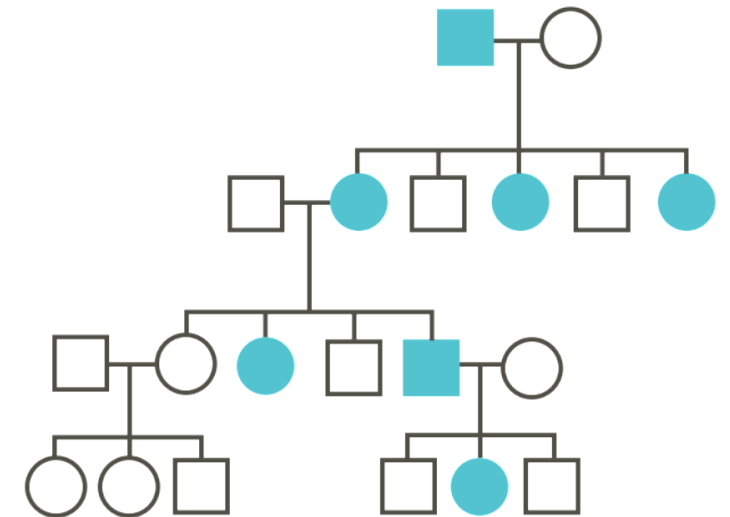
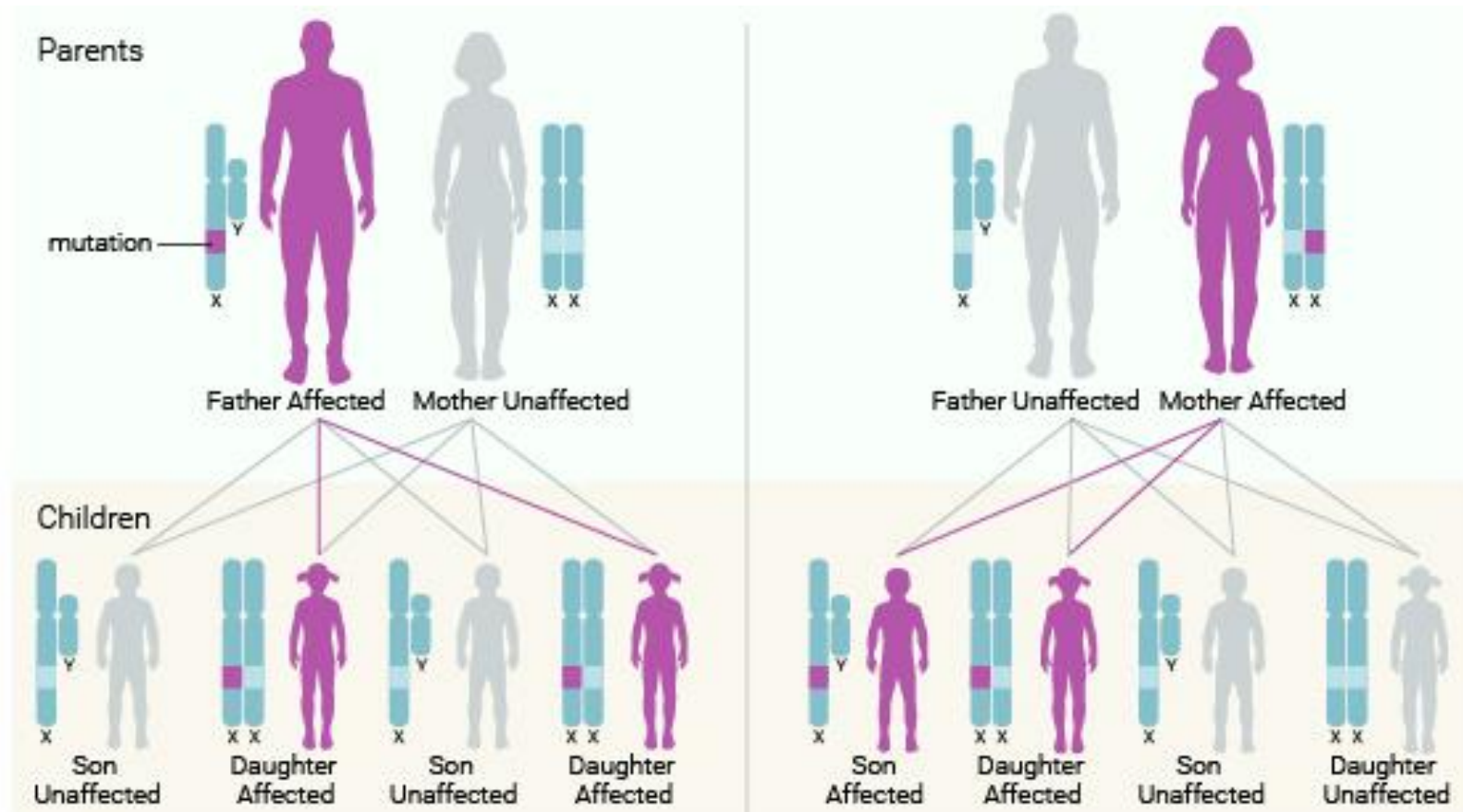
- Pieaugušo pacientu novērošana jāveic visu mūžu
 - Tāpat kā bērniem, pieaugušajiem regulāri jākontrolē bioķīmiskie testi, lai nepieļautu hiperkalcēmiju, hiperkalciūriju, nefrokalcinozi un SHPT
- XLH pacientiem nepieciešami regulāri **skeleta izmeklējumi** (biežums atkarīgs no simptomiem)
 - Kauli (apakšējo ekstremitāšu deformācija, locītavu simptomi, lūzumi, kaulu sāpes)
 - Locītavas un saites
 - Zobi (speciālists ar pieredzi darbā ar XLH)
- Funkcionālo spēju un dzīves kvalitātes novērtēšanas metodes:
 - 6 minūšu iešanas tests (6MWT)
 - HAQ, SF-36, RAPID 3 dzīves kvalitātes aptauju testi

Linglart A, et al. *Endocr Connect*. 2014;3(1):R13-R30
 Ruppe MD. X-linked hypophosphatemia. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al, eds. *Gene Reviews*.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83985>

Vecums	Izmeklējums	Biežums
Pieaugušie	Serums – Ca, P, SF, PTH, kreatinīns	Reizi gadā
	24 st urīns – Ca	Reizi 6 mēnešos
	US nierēm	Reizi 2 gados
Grūtniecība	Serums – Ca, PTH, kreatinīns, 25OHD	Reizi 3 mēnešos
	24 st urīns – Ca	Reizi 3 mēnešos
Menopauze	Serums – Ca, P, SF, PTH, kreatinīns	Reizi gadā
	24 st urīns – Ca	Reizi 6 mēnešos
	US nierēm	Reizi 2 gados

Ģimenes anamnēze

- Ģenētiskā izmeklēšana var palīdzēt, ja slimības izpausmes sākas pieaugušo vecumā, kad audzēja izraisīta osteomalācija ir difdģ



Terapija - bērni

- Terapijas mērķi bērniem
 - Paaugstināt un noturēt P serumā, samazināt SF serumā
 - **Izārstēt rahītu un koriģēt kāju deformācijas**
 - **Palielināt augumu**
 - Samazināt kaulu/locītavu sāpes



Terapija - bērni

- Vairāk kā 30 gadus – p/o **fosfātu substitūcija** un **kalcitriols**

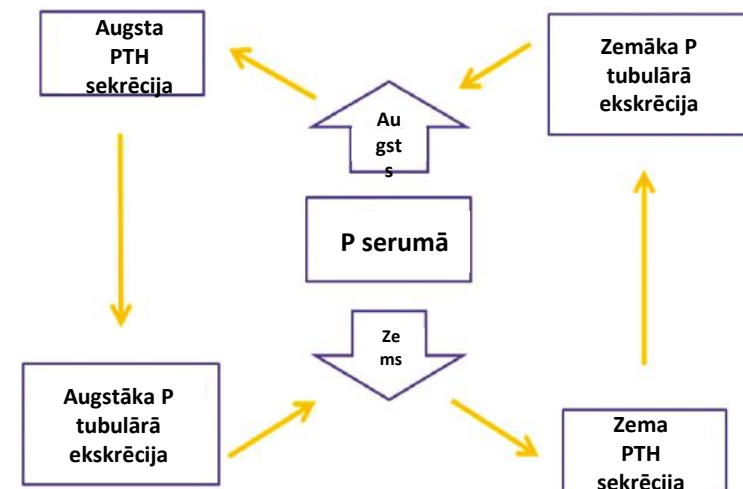
- Viegli slimības gadījumi – tikai kalcitriols (reti)

➤ Fosfāti

- Paaugstina fosfora līmeni serumā
- Bet arī samazina kalcija līmeni un kalcitriola koncentrāciju (hipofosfatēmija ir kalcitriola sintēzes stimulators)
- Tas izraisa sekundāru hiperparatireoīdismu (PTH sekrēciju sekmē hipokalcēmija un kalcitriola līmeņa pazemināšanās)
- Augsts PTH var pastiprināt kaulu bojājumu un sekmēt fosfatūriju, t.i. mazināt terapijas efektivitāti

➤ Kalcitriols

- Palielina kalcija uzsūkšanos KZT (mazākā mērā P uzsūkšanos), un tā aizkavē SHPT atīstību.
- Kalcitriols arī tiešā veidā nomāc PTH sekrēciju
- Atšķirībā no burosumaba, **fosfātu un kalcitriola terapijas mērķis nav pilnīga seruma fosfora līmeņa normalizācija**, jo ilgtermiņā augstu devu fosfātu + kalcitriola terapija izraisa blaknes – nefrokalciņozi un SHPT



Terapija - bērni

- Terapija uzsākama, kad noteikta diagnoze, terapija turpinās līdz laikam, kad pilnībā beigusies garo kaulu augšana (parasti līdz 15-17 gadu vecumam). Var būt jāturpina arī pieaugušajiem.

- Kalcitriols

- 20-40 ng/kg/dn, sadalot 2 devās

- Fosfātu substitūcija

- Sākuma deva 40 mg/kg/dn elementālā P, sadalot 4-5 līdzīgās devās vienādos laika intervālos (arī naktī)
 - Pirmā gada laikā jābūt redzamam efektam - augšanas ātruma pieaugums
 - Ja tā nav – devu palielina pakāpeniski pievienojot 250-500 mg. Maksimālā P dienas deva 2000 mg/dn
 - Preparāti - **Nātrijs fosfāts, kālijs fosfāts**, 250 mg tabletes
 - Blaknes – caureja
 - Lēna augšana, pastāvīgi paaugstināta SF – nepietiekama fosfātu deva?, nelīdzestība?



Terapija - pieaugušie

- Terapijas mērķi pieaugušajiem
 - Terapijas ieguvumus pieaugušajiem ir grūtāk novērtēt, jo viņiem nav rahīta pazīmju un auguma garums terapijas rezultātā vairs nevar mainīties
- Paaugstināt P līmeni, lai
 - Mazinātu kaulu un locītavu sāpes, sekmētu lūzumu normālu sadzīšanu, mazinātu muskuļu sāpes un palielinātu kopējo izturību
 - Pirms ortopēdiskām intervencēm
- Normalizēt paaugstināto SF



Terapija - pieaugušie

➤ Kalcitriols

- 20-40 ng/kg/dn, sadalot 2 devās

➤ Fosfātu substitūcija

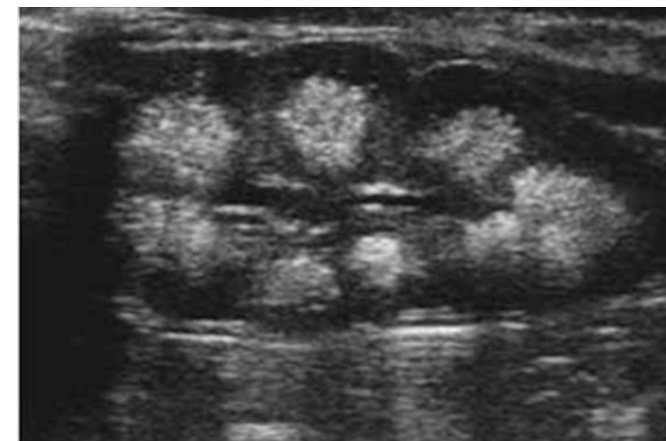
- 1-4 g/dn elementālā P, sadalot 3-4 līdzīgās devās

Terapijas komplikācijas

- Nefrokalcinoze
- Hiperparatireoīdisms

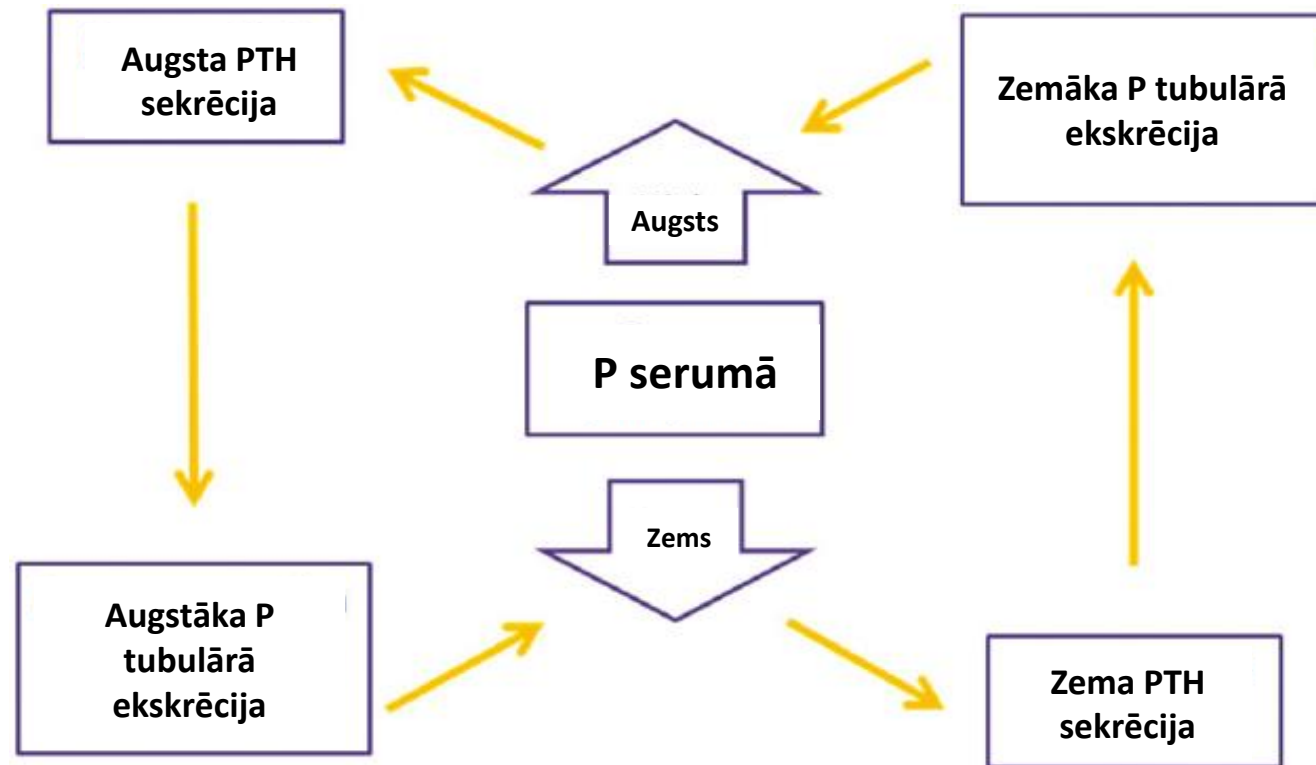
Nefrokalcinoze

- Konstatē līdz 80% pacientu
- Sāļi - kalcija fosfāts
- Nefrokalcinozes sekas ilgtermiņā – atsevišķos gadījumos – HNS
- Nefrokalcinozes attīstību sekmē intermitējošas hiperkalcēmijas un hiperkalciūrijas epizodes, kas rodas pārāk lielas kalcitriola devas gadījumā vai nelīdzestība fosfātu preparātu lietošanā
- Uzraudzība – regulāri noteikt nieru funkciju, Ca serumā un 24 st urīnā, periodiski – US nierēm
- Terapija –
 - Reducēt kalcitriola devu
 - Regulāri lietot fosfātu preparātus
 - Tiazīdu diurētiķi



Hiperparatireoīdisms

- SHPT attīstās pēc ilgstošas kalcitrola + fosfātu terapijas
- P līmeņa paaugstināšanās serumā — pazeminās Ca serumā — pastiprināta PTH sekrēcija — SHPT
- Ja SHPT netiek koriģēts, ilgtermiņā var izveidoties terciārs hiperparatireoīdisms, un ir vajadzīga paratireoīdektomija
- Pētījumi – **kalcimimētiķi (cinakalcets)** var aizkavēt SHPT attīstību



Papildterapija

➤ Hidrohlortiazīds

- Samazina Ca ekskreciju urīnā un kavē nefrokalcinozes attīstību

➤ Augšanas hormons

- AH īstermiņā var uzlabot augšanu bērniem ar XLH
- Tomēr var pastiprināt jau eksistējošu auguma neproporcionālu attīstību
- 3 gadu pētījums ar rhGH terapiju bērniem – garāks augums turpmāk pieaugušo periodā, nebija efekta ķermeņa proporciju normalizācijā
- **Pieejamie pētījumu rezultāti neapstiprina AH ilgtermiņa efektivitāti bērniem ar XLH**

Baroncelli GI, et al. Pediatrics. 2001;138:236–43

Haffner D, et al. Pediatrics. 2004;113:593–6

Živičnjak M, et al. Pediatric Nephrology. 2011;26:223–31

Ķirurģiskās intervences un zobu aprūpe

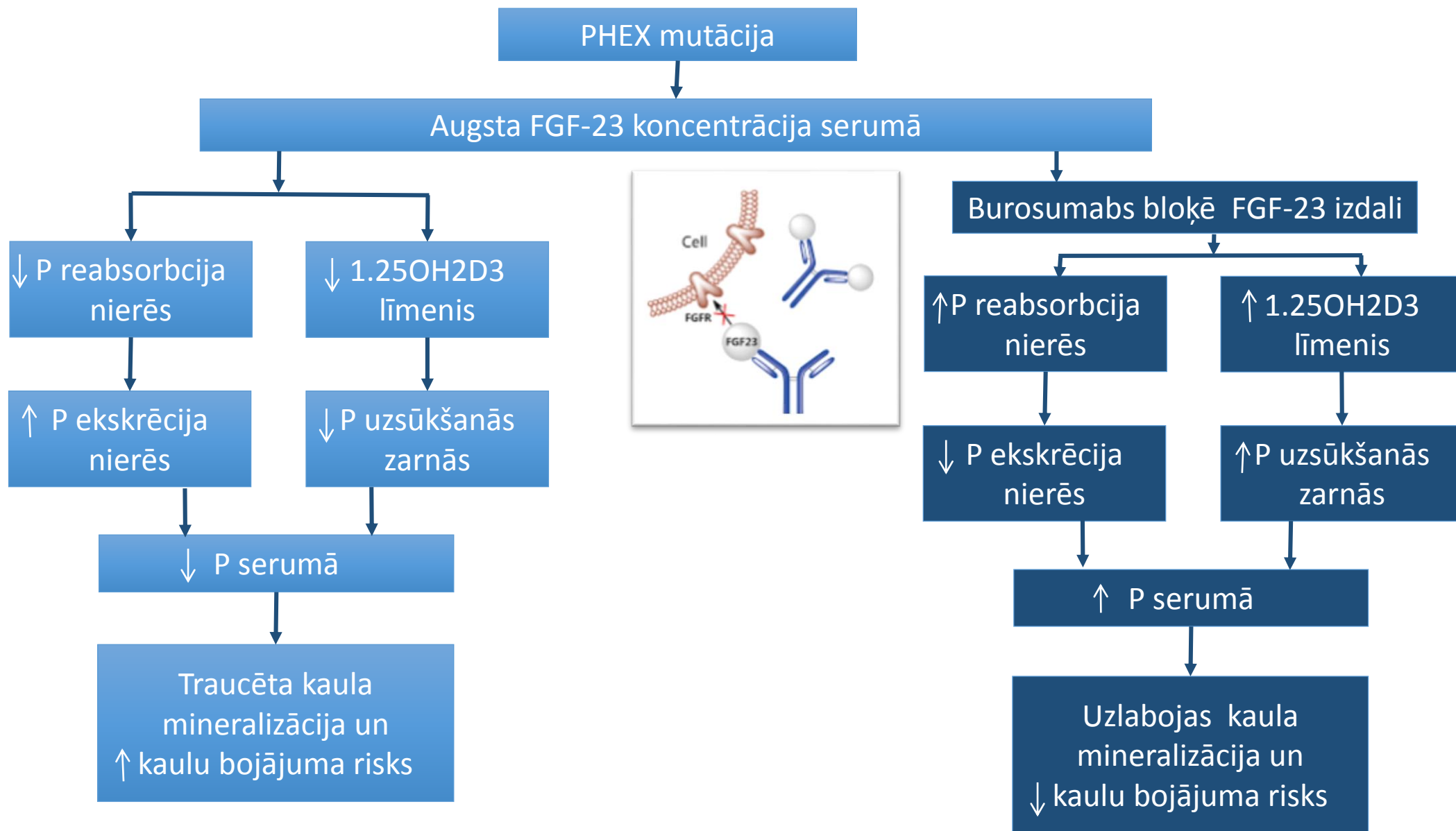
➤ Ķirurģiskās intervences

- Indicētas izteiktas kāju deformācijas (O-veida izliekums, tībijas torsija) gadījumā, kad tikai konservatīva terapija nevar palīdzēt
- Osteotomijas parasti neveic bērniem, kuri jaunāki par 6 gadiem
- Parasti tiek atliktas līdz brīdim, kad kaulu augšana gandrīz pilnībā beigusies

➤ Zobu aprūpe

- XLH pacientiem var veidoties zobu abscesi
- Pacientiem rekomendē ļoti rūpīgu zobu higiēnu
 - Zobu tīrīšana 2-3 reizes dienā
 - Regulāras vizītes pie zobu higiēnista

Rekombinanta cilvēka IgG1 monoklonāla antiviela pret FGF-23 - burosumabs

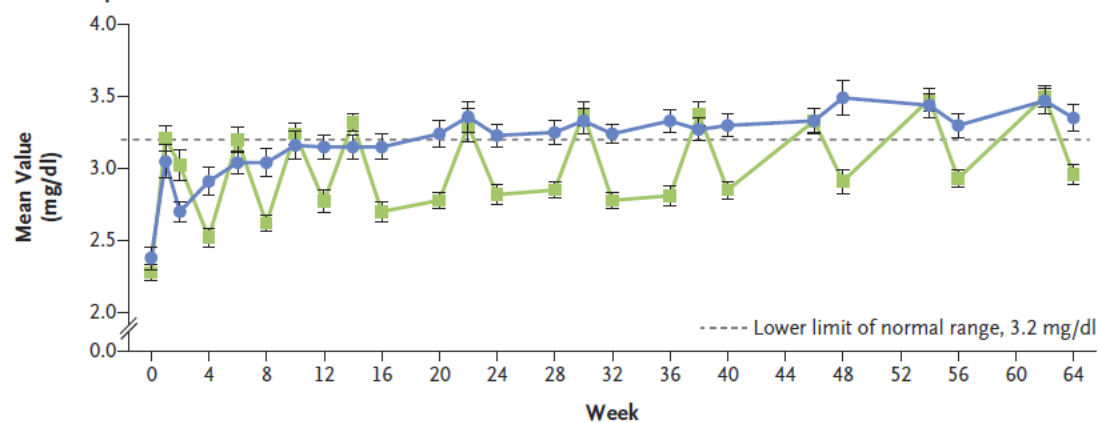


Burosumabs – efektivitāte bērniem

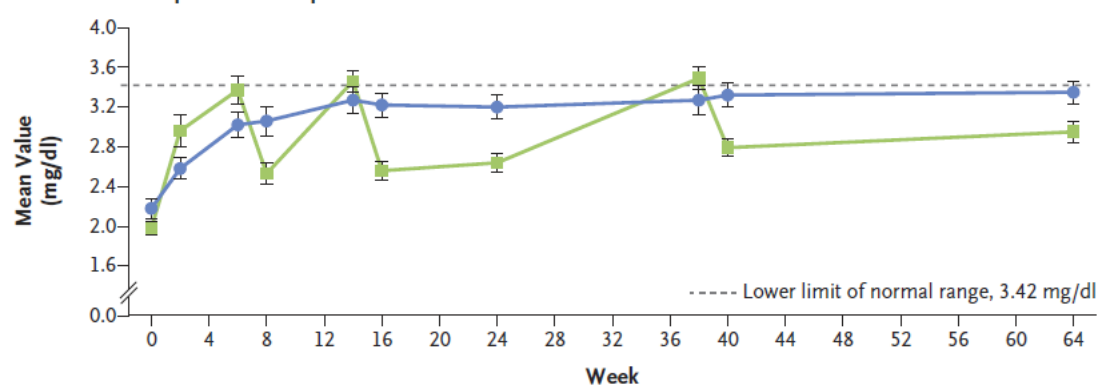
- Atklāts (*open-label*), randomizēts 2. fāzes pētījums
- 52 bērni ar XLH: sadalīti 2 grupās (1:1) - burosumabs s/c ik 2 nedēļas vai ik 4 nedēļas
- Terapijas ilgums – 64 nedēļas
- Deva pielāgota, lai sasniegtu P serumā tuvu normas zemākai robežai
 - Pacientu grupā ar injekcijām reizi 2 nedēļas vidējā deva – 0.98 mg/kg
 - Pacientu grupā ar injekcijām reizi 4 nedēļas vidējā deva – 1.5 mg/kg

Burosumabs – efektivitāte bērniem

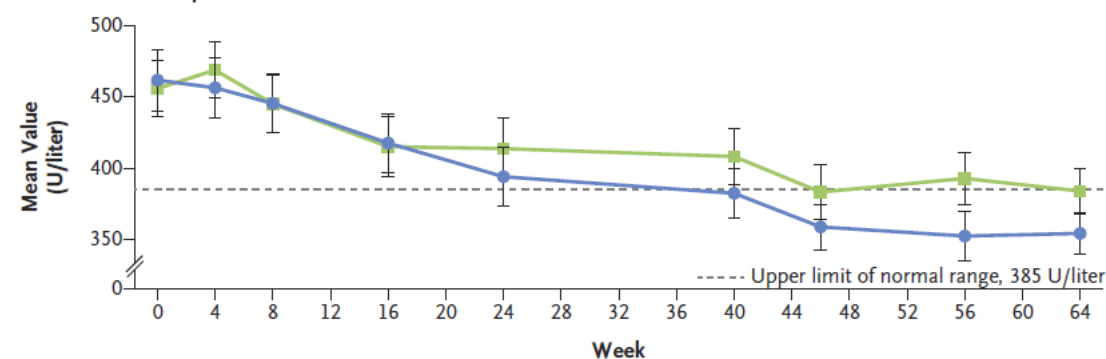
A Serum Phosphorus



B Renal Tubular Phosphate Reabsorption

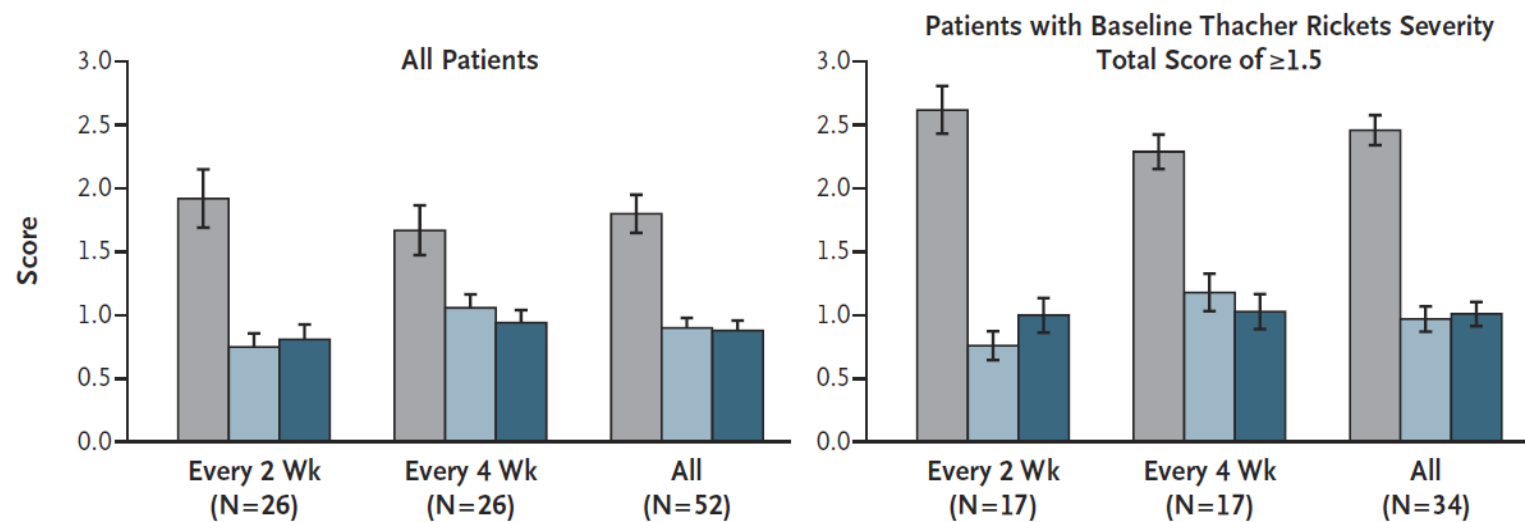


D Serum Alkaline Phosphatase

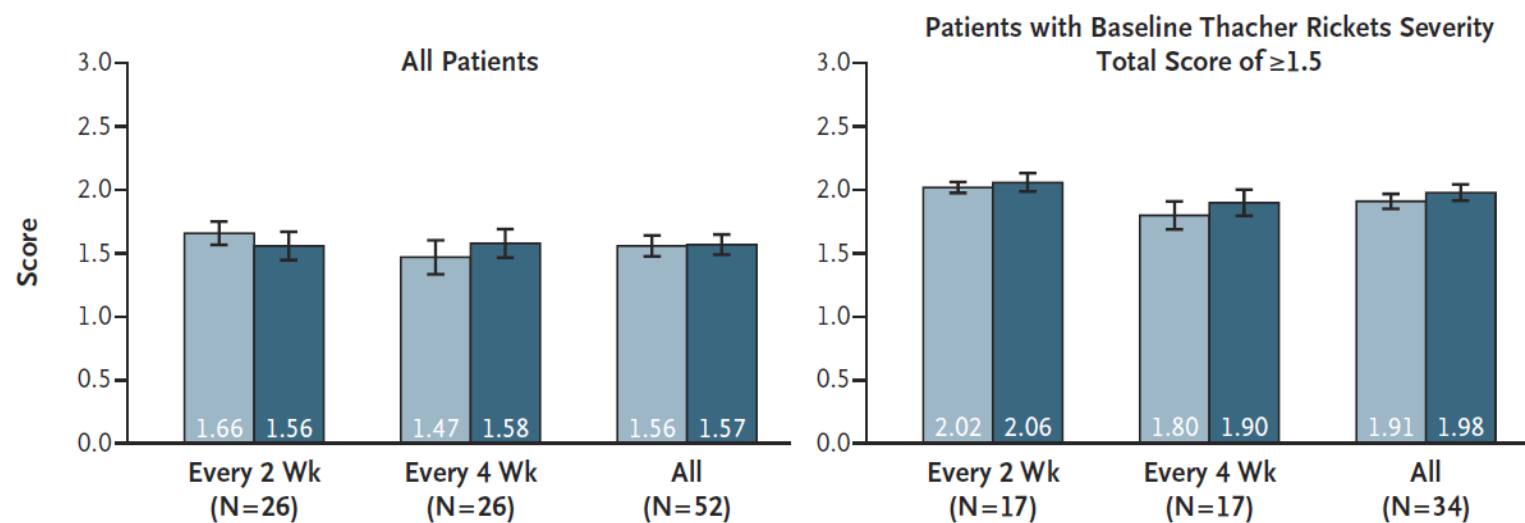


Burosumabs – efektivitāte bērniem

A Thacher Rickets Severity Total Score



B Radiographic Global Impression of Change Score

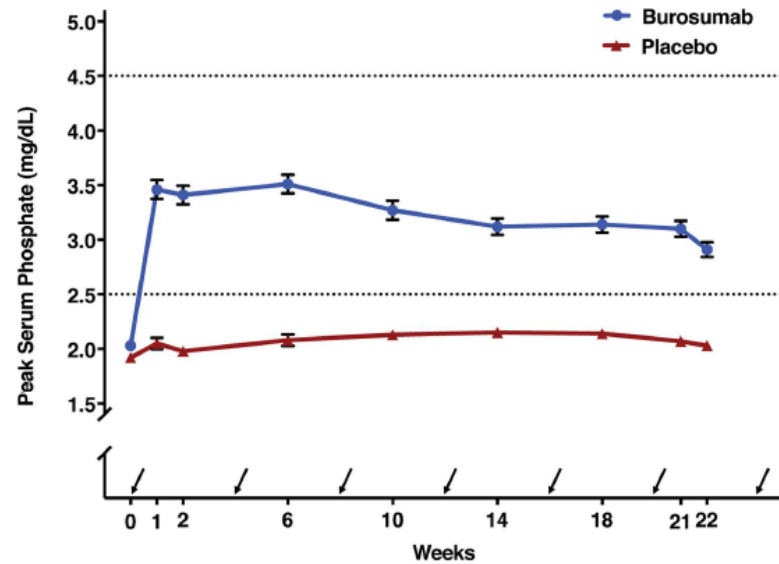


Burosumabs – efektivitāte pieaugušajiem

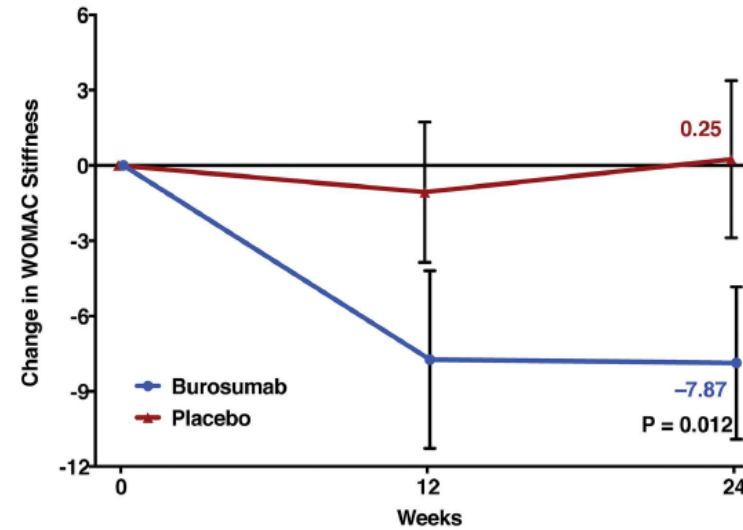
- Dubultakls, placebo kontrolēts 3. fāzes pētījums simptomātiskiem pieaugušiem XLH pacientiem 25 centros ASV, Francijā, Lielbritānijā, Īrijā, Itālijā, Japānā un Dienvidkorejā
- Pacienti ar hipofosfatēmiju un skeleta sāpēm sadalīti 2 grupās (1:1) - burosumabs s/c 1 mg/kg ($n=68$) vai placebo ($n=66$) ik 4 nedēļas
- Terapijas ilgums – 24 nedēļas
 - Laboratoriskie testi terapijas efektivitātes novērtēšanai - P, 1,25OH₂D₃, TmP/GFR
 - Kaulu vielmaiņas marķieri- P1NP, CTx, SF_k
 - Pacientu aptaujas – ķermeņa sāpju indekss, WOMAC aptauja skeleta sāpju un osteoartrīta novērtēšanai, 6-minūšu iešanas tests
 - Skeleta kaulu rtg-grāfija – aktīvu (nesadzijušu) lūzumu, t.sk. pseidofraktūru atklāšanai

Burosumabs – efektivitāte pieaugušajiem

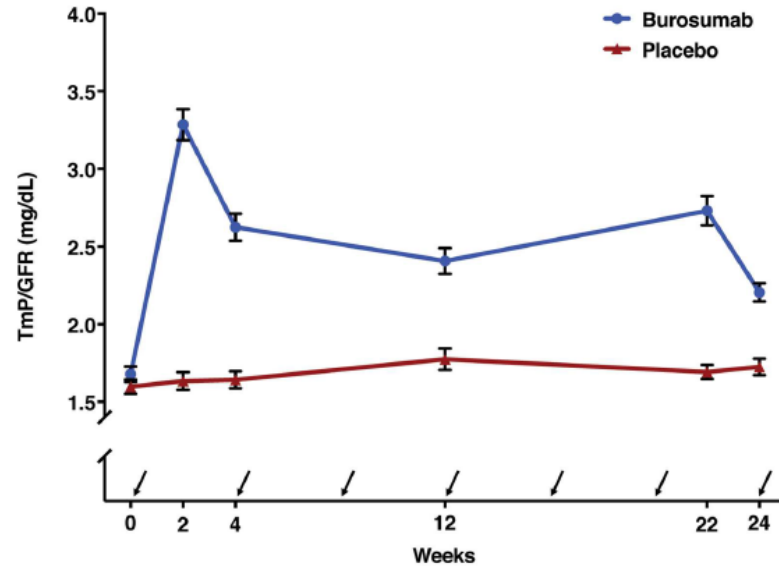
A) Serum Phosphate at Midpoint of Dosing Interval



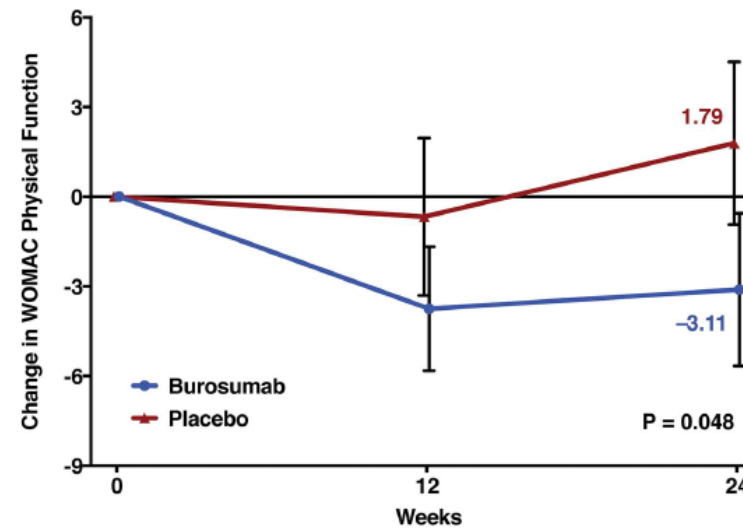
C) WOMAC Stiffness



C) TmP/GFR

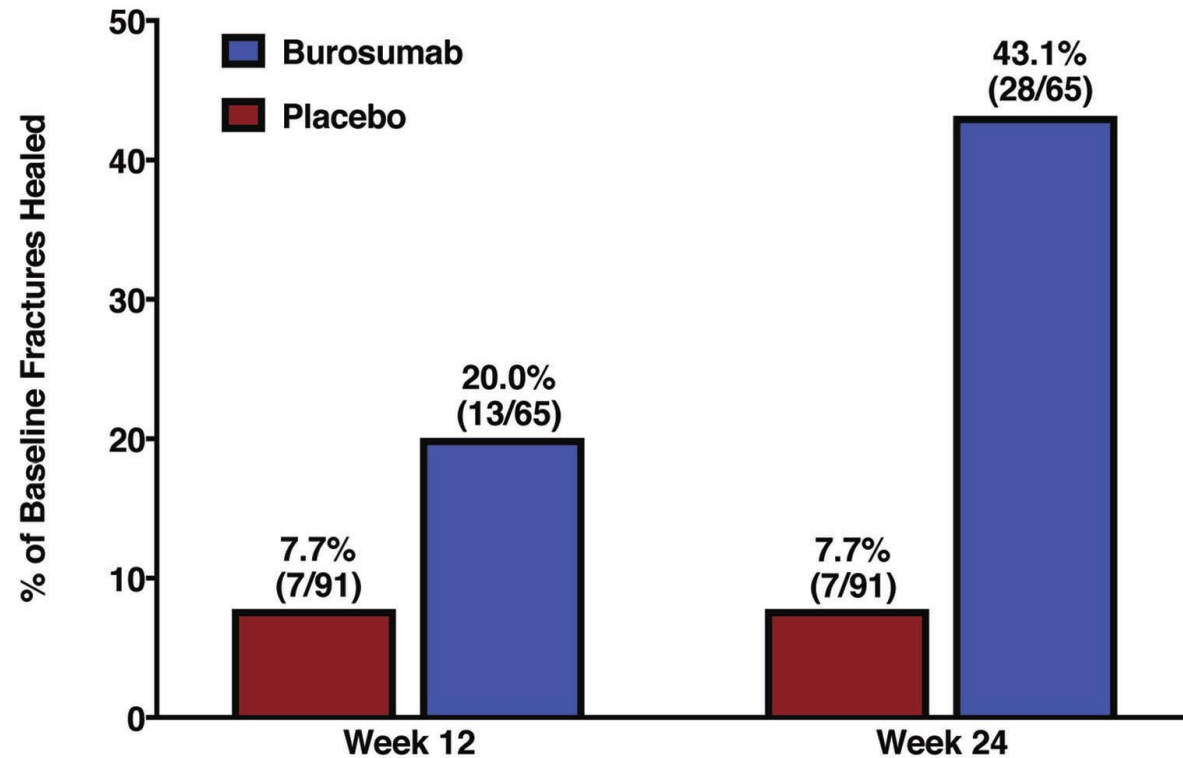


B) WOMAC Physical Function

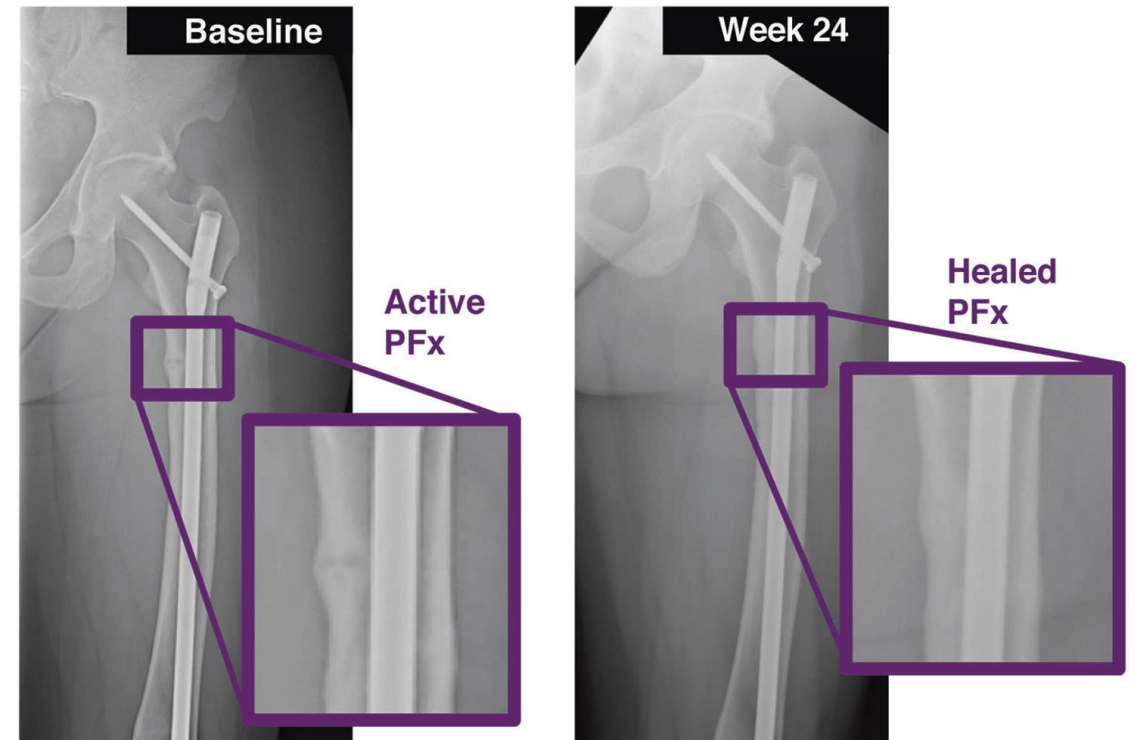


Burosumabs – efektivitāte pieaugušajiem

A) Fracture Healing



B) Pseudofracture Healing in a 38-year-old Woman Treated with Burosumab



Indikācijas, kontrindikācijas

- Burosumabs (CRYSVITA®)- indicēts ar X hromosomu saistītā hipofosfatēmiskā rahīta ārstēšanai **pieaugušajiem un bērniem no 1 gada vecuma**
- Apstiprināts pediatriem XLH pacientiem (EU un ASV) un pieaugušiem XLH pacientiem (tikai ASV) 2018. gadā
- **Kontrindikācijas**
 - **Nelietot kopā ar fosfātu un kalcitriola terapiju**
 - **Nelietot, ja P līmenis serumā ir vecuma normas robežās vai virs tās**
 - **Nelietot pacientiem ar smagu nieru mazspēju**
- **Brīdinājumi**
 - Hipersensitivitāte
 - Hiperfosfatēmija un nefrokalciноzes risks
 - Lokāla reakcija injekcijas vietā

Devas

- Burosumabu (CRYSVITA) ievada subkutānas injekcijas veidā`
- Sākusmdeva **bērnēm** - **0.4 mg/kg**, turpmāk to palielinot līdz **0.8 mg/kg** , injicējot **ik 2 nedēļas**
 - Ja P līmenis serumā joprojām ir zem vecuma normas, devu var palielināt līdz **2 mg/kg**, injicējot to ik 2 nedēļas
 - **maksimālā deva - 90 mg**
- Ieteicamā deva **pieaugušajiem** - **1 mg/kg**, injicējot to **ik 4 nedēļas**
 - **maksimālā deva - 90 mg**
- Atkarībā no vecuma un seruma P – veic devas korekciju

Blaknes

➤ Bērniem

- Galvas sāpes, reakcijas injekcijas vietā, vemšana, pireksija, nieze, mialģija, reibonis, pazemināts D vitamīns, zobu abscesi

➤ Pieaugušajiem

- Muguras sāpes, galvas sāpes, zobu infekcijas, nemierīgo kāju sindroms, reibonis, aizcietējumi, P līmeņa paaugstināšanās serumā, pazemināts D vitamīna līmenis
 - XLH pacientiem vēro spinālā kanāla stenozi. Nav zināms, vai burosumabs ietekmē šīs komplikācijas progresēšanu

Burosumabs - secinājumi

- Burosumabs ir būtisks sasniegums XLH terapijā, un nākotnē to, iespējams, izmantos vairuma ar FGF-23 saistīto hipofosfatēmisko patoloģiju terapijā
- Šobrīd terapija ir indicēta **pacientiem ar smagām slimības izpausmēm**
 - Bērniem ar rahītu
 - Pieaugušiem ar lūzumiem un/vai osteomalācijas izraisītām sāpēm skeletā, kuriem klasiskā terapija ar fosfātiem + kalcitriolu nav efektīva vai izraisa blaknes
 - Burosumaba terapijas izmaksas bērniem \$160,000 gadā un pieaugušajiem \$200,000 gadā
- Ja ilgtermiņa pētījumi apstiprinās preparāta drošumu un pierādīs tā spēju novērst XLH komplikācijas, kas saistītas ar ķirurģisko intervenci (kaulu deformācijas, entezopātijas, zobu abscesus un smagu osteoartrītu), tad, iespējams, visiem pacientiem, neatkarīgi no slimības smaguma pakāpes, būtu indicēta šī terapija