



Редки Болести и Лекарства Сираци

Брой 1 / 2019 г.

ISSN 1314-3581
<http://journal.raredis.org>

Епидемиология на X-свързаната хипофосфатемия

Елена Митова¹, Георги Искров^{1,2}

¹ Институт по редки болести, Пловдив

² Катедра по Социална медицина и обществено здраве, Факултет по Обществено здраве, Медицински университет – Пловдив

Резюме

X-свързаната хипофосфатемия (X-linked hypophosphatemia, XLH) е наследствено заболяване, характеризиращо се с повишена загуба на фосфати през бъбреците, което води до прояви на рахит, костни деформации и изоставане в растежа. XLH се унаследява доминантно, засяга и двата пола и съставлява 80% от фамилиите хипофосфатемии.

Заболяването се проявява най-често в първите две години от живота, като може да варира по тежест и има случаи на диагностициране едва в юношеската и зряла възраст. Ранната диагноза и своевременно лечение на XLH са от решаващо значение за постигане на по-добри резултати като по-малко костни деформации, подобрен растеж и по-добро гентално здраве, а от там и подобро качество на живот.

Изучаването на епидемиологията на XLH е затруднено поради малкия брой проучвания в тази насока. В последните няколко години доказването на диагнозата става възможно и чрез молекулярни генетични тестове, които са включени в някои изследвания на пациенти с това заболяване.

Настоящата публикация има за цел да анализира епидемиологични данни за XLH и да предостави оценка за разпространението на това заболяване в България.

Ключови думи: X-свързана хипофосфатемия, хипофосфатемичен рахит, епидемиология, болестност

Epidemiology of X-linked hypophosphatemia

Elena Mitova¹, Georgi Iskrov^{1,2}

¹ Institute for Rare Diseases, Plovdiv

² Department of Social Medicine and Public Health, Faculty of Public Health, Medical University of Plovdiv

Abstract

X-linked hypophosphatemia (XLH) is a hereditary disorder characterized by increased renal phosphate wasting, which leads to clinical manifestations of rickets, bone deformities and growth retardation. XLH is transmitted as an X-linked dominant trait, affects both sexes equally and accounts for 80% of familial hypophosphatemic disorders.

The disease is frequently manifested during the first two years of life. However, because of extremely variable severity and presentation, the diagnosis may be made late in adolescence and adulthood. Early diagnosis and adequate treatment of XLH is of paramount importance for achieving better disease management outcomes, such as fewer bone deformities, improved growth and better dental health.

The study of XLH epidemiology is difficult because of low number of studies in this direction. In the recent years new molecular genetic tests have made possible the precise diagnosis and are now included in some of the studies with XLH patients.

This publication aims to analyze the available epidemiological data on X-linked hypophosphatemia, as well as to provide an insight into XLH prevalence in Bulgaria.

Keywords: X-linked hypophosphatemia, hypophosphatemic rickets, epidemiology, prevalence

Кореспонденция:

Д-р Елена Митова
e-mail: elenampanova@gmail.com

Correspondence:

Dr. Elena Mitova
e-mail: elenampanova@gmail.com

Въведение

X-свързаната хипофосфатемия (XLH), наричана още X-свързан хипофосфатемичен рахит, е наследствено заболяване, характеризиращо се със загуба на фосфати през бъбреците. В резултат на това възникват хипофосфатемия, прояви на рахит и/или остеомаляция, изоставане в растежа, ентезопатии и скелетни деформации. Пациентите с XLH са склонни към спонтанни зъбни абсцеси, а у някои се наблюдава невро-сензорна глухота [1].

Заболяването се проявява най-често в първите две години от живота с изоставане в растежа и изкривяване на долните крайници, когато те започват да носят тежестта на тялото. Има обаче случаи, в които диагнозата се поставя едва в юношеска и зряла възраст по повод на неуточнен нисък ръст, болки в ставите и нарушена подвижност [1-2].

XLH се причинява от мутации на гена PHEX, намиращ се на късото рамо на X-хромозомата (Xp22.1) и се унаследява доминантно при пълна пенетрантност, но с различна експресивност [2]. Това обуславя различната тежест и проява на симптомите – от изолирана хипофосфатемия до тежки деформации на долните крайници. Мутациите на PHEX водят до повишени нива на Фибробластния растежен фактор 23 (FGF-23). Това е фосфат-регулируещ хормон, който намалява фосфатната бъбречна реабсорбция и от там води до абнормна костна минерализация [1,3].

XLH съставлява около 80% от фамилиите хипофосфатемии, като засяга както мъжкия, така и женския пол [2,4,5]. Останалите 20% наследствени хипофосфатемии са автосомно-доминантни и автосомно рецесивни хипофосфатемични рахит (ADHR, ARHR), наследствен хипофосфатемичен рахит с хиперкалциурия (HHRH) и др. (Таблица 1).

Заболяването може да варира с различна тежест сред членовете на една и съща фамилия. Ранната диагноза и своевременно адекватно лечение на XLH са от решаващо значение за постигане на по-добри резултати като по-малко костни деформации, подобрен растеж и по-добро генерално здраве [6].

Цел на настоящата публикация е да анализира епидемиологични данни за X-свързаната хипофосфатемия и да предостави оценка за разпространението на това заболяване в България.

Материали и методи

Осъществено е търсене по ключови думи: “X-linked hypophosphatemia”, “Hypophosphatemic rickets”, “epidemiology” и “prevalence” в PubMed/MEDLINE и Medscape. Разгледани са публикациите и епидемиологичните данни за X-свързаната хипофосфатемия в Европейския референтен портал за ретки болести Orphanet. Търсени са публикации на български език в базите данни на Централна медицинска библиотека и Google Scholar за проследяване на изследванията и опита с това заболяване в България.

Резултати и обсъждане

Обобщени епидемиологични данни от Orphanet и групи публикации

X-свързаната хипофосфатемия (XLH) е най-честата форма на фамилна хипофосфатемия. Първото описание на болестта е дадено през 1939 г. от ендокринолога Fuller Albright, описващ рахит, неповлияващ се от лечение с обичайните дози витамин Д. По-късно терминът „Вит. Д резистентен рахит“ е заменен с „X-свързан хипофосфатемичен рахит“, като понастоящем се предпочита “X-свързан хипофосфатемия (XLH)” [4,7]. Заболяването засяга еднакво и двата пола и е с най-често съобщавана болестност 1:20 000 [2,4]. По данни от Orphanet, болестността варира от 1 до 9 на 1 000 000 [8]. МКБ-10 кодът на заболяването е E83.3 – Нарушения на фосфатния метаболизъм и фосфатите.

X-свързаната хипофосфатемия се диагностицира най-често в кърмаческата и ранна детска възраст. Диагнозата се поставя на базата на следните критерии [6,9]: клинични белези на неповлияващ се от стандартното лечение рахит с прогресивно изкривяване на долните крайници, клатеща се походка, ниска серумна концентрация на фосфати, понижена тубулна реабсорбция на фосфати, нормален серумен калций и 25(OH) вит. Д, несъответно на хипофосфатемията нормално/ниско ниво на калцитриол и обичайно нормален паратхормон. Молекулярни генетични тестове на PHEX потвърждават генетичната мутация и съответно – диагнозата.

Средната възраст при поставяне на диагнозата при пациенти с налична фамилност е 1.3 год., варираща от 0.1 до 14.3 год., а при *de novo* случаите е 3.9 ± 3.1 год., варираща

Таблица 1. Разпределение и начин на унаследяване на фамилните хипофосфатемии (модифицирано по Ruppé [1])

Заболяване	Клинични характеристики	Унаследяване	Дял
XLH	Хипофосфатемия, рахит	X-свързано доминантно	80%
ADHR	Загуба на фосфор без хиперкалциурия	Автосомно доминантно	По-рядко и изключително рядко в рамките на оставащите 20%
ARHR	Загуба на фосфор без хиперкалциурия	Автосомно рецесивно	
HHRH	Хипофосфатемия с хиперкалциурия	Автосомно рецесивно	

от 0.9 до 13.1 год. При по-леките форми обаче, диагнозата може да закъснее и да бъде поставена едва в юношеска и зряла възраст по повод неуточнен нисък ръст и/или костни/ставни болки [6].

Тежестта и развитието на болестта варират в широки граници – от изолирана хипофосфатемия до тежки скелетни деформации, най-често силно изкривени голни крайници, краниостеноза, ставни болки, остеомаляция, спонтанни зъбни абсцеси и невро-сензорна глухота [1,10]. Прогнозата по отношение на продължителност на живота е добра. Преживяемостта зависи както от тежестта на заболяването (например рисковете при краниостеноза), така и от възникналите усложнения от приложената терапия (например нефрокалциноза). Качеството на живот зависи също така и от своевременното лечение [11-12].

Епидемиологични данни от клиничната практика

Открити са четири проучвания – от Норвегия (2016 г.), Дания (2009 г.), Япония (2015 г.) и Кувейт (1990 г.), изследващи разпространението на фамилния хипофосфатемичен рахит и X-свързаната хипофосфатемия. Използван е ретроспективен анализ на случаи от клинични експертни центрове, като в проучванията от Норвегия и Япония са проведени и генетични анализи за прецизиране на диагнозата. Намерени са и три проучвания от Китай (2019 г.), Турция (2018 г.) и Италия (2015 г.), касаещи генетичните вариации при различни по големина кохорти пациенти с фамилна и XLH.

Проучването на Rafaelsen и съавтори от 2016 г. [13] изследва болестността, генотипния и фенотипен спектър, отговор и усложнения на лечението при детската популация в Норвегия с наследствени хипофосфатемии. Авторите са идентифицирали и проследили пациентите с наследствени хипофосфатемии за периода 2009 – 2014 г. във всички педиатрични болнични отделения в страната, сравнявайки ги с общата популация до 18 год. възраст. Диагнозата се е основавала на ниски фосфатно серумно ниво и тубулна фосфатна реабсорбция, в комбинация с генетичен анализ при всички засегнати фамилии. Намерени са общо 28 пациенти от 19 фамилии с наследствена хипофосфатемия, от които 21 деца от 13 фамилии са с XLH. Болестността от XLH при тези данни възлиза на 1 към 60 000 деца и юноши до 18 год. възраст в Норвегия. От децата с XLH 16 са момчета и 5 момчета. Средната възраст на поставяне на диагнозата е 0.9 год. (0.1 – 15.5). Авторите обръщат внимание на изоставането в растежа и тежестта на костните аномалии, които са по-изразени при момчетата, у които също са намерени повече гентални абсцеси. Персистиращите костни деформации са наложили ортопедични корекции при 2 момчета и едно момиче. Проучването потвърждава, че XLH е най-честата форма на наследствена хипофосфатемия, с намерени мутации на гена PHEX в 87% от случаите.

Beck-Nielsen, Brock-Jacobsen и съавтори [14] представят проучване за разпространението на наследствения и алиментарно обусловен рахит в Южна Дания. Проучването е ретроспективно, базирано на преглед на медицинската документация от болниците в Южна Дания, за периода 1985 – 2005 год. Разгледани са досиетата на всички пациенти от 0 до 14.9 години с изпълнени диагностични критерии за рахит. Намерени са 112 случая на алиментарно обусловен и 16 на наследствен рахит. Средната заболяемост от хипофосфатемичен рахит е изчислена на 3.9 на 100 000 (0-0.9 г.) за година, а болестността е 4.8 на 100 000 за популацията 0-14.9 години, отговаряща на 1:21 000. Авторите намират значителна разлика в разпространението на хранително обусловения и наследствения рахит при популациите на имигранти в сравнение с етническите датчани. С едно изключение, диагнозата наследствен рахит е поставена преди навършване на 3-годишна възраст. В проучването обаче не е уточняван видът хипофосфатемичен рахит, което позволява само предположение за неговата честота, базирано на екстраполация, че 80% от тези пациенти са с XLH. В заключение авторите подчертават, че наследственият рахит е най-честата форма на рахит у децата с датски произход, но в общата популация все още хранително обусловеният рахит е по-често срещан.

През 2010 г. в Япония, Endo и съавтори [15] провеждат национално епидемиологично проучване на хипофосфатемичните състояния свързани с FGF-23. Авторите са изследвали 20.5% от всичките 14 100 отделения по вътрешна медицина, ортопедия и педиатрия в Япония. Прогнозната заболяемост от тези състояния възлиза на 117 случая годишно, като X-свързаната хипофосфатемия е най-честото генетично обусловено заболяване, свързано с FGF-23, приблизително 50 случая годишно, или заболяемост 1:20 000 при почти 1 000 000 живородени деца на година. Авторите подчертават, че намерената честота съвпада с данните, докладвани в Северна Америка от Carpenter [16], заключвайки, че няма расови разлики в заболяемостта от XLH.

През 1990 г. Lubani и съавт. [17] описват 6-годишно проследяване (1982–1988 г.) на диагностицирането на фамилен хипофосфатемичен рахит в Кувейт. Намерени са 24 деца, 16 момчета и 8 момчета, у общо 10 фамилии, 9 от които са имали повече от едно болно дете. Средната възраст на диагностициране е 6.9 год. (от 10 мес. до 14 год.). Авторите прогнозират годишна заболяемост от фамилен хипофосфатемичен рахит от 0.2/1000 живородени деца. Подчертава се закъснението на диагнозата, особено в области с често срещан хранително обусловен рахит. Както в датското проучване, така и тук, можем да заключим само на базата на екстраполиране каква е честотата на XLH от всички случаи с фамилен хипофосфатемичен рахит в Кувейт.

Zhang и съавт. [18] описват кохорта от 261 китайски пациенти с XLH, като изследват клиничните и генетични параметри на тази етническа група. Асаг и съавт. [19] изследват клиничните и генетични характеристики у 15 турски фамилии с наследствен хипофосфатемичен рахит, а Carrelli и съавт. [20] демонстрират клиничната и молекулярна хетерогенност у 26 италиански пациенти с хипофосфатемичен рахит. И при трите посочени изследвания авторите се позовават на описаната в много студии болестност от 1:20 000 на XLH.

Анализирайки съвкупно публикуваните резултати от посочените проучвания, болестността от XLH варира от 1:60 000 до 1:20 000. Това е най-честата наследствена хипофосфатемия, съставляваща около 80% от всички фамилни хипофосфатемични състояния. Данните за епидемиологията на XLH са оскъдни и разпокъсани, а намерените заболяемост и болестност варират в немалка степен в различните по време и географска област изследвания.

Епидемиологична оценка за България

Прави впечатление изключително малкият брой научни публикации за фамилните хипофосфатемии от български автори, в това число и за XLH. При търсене по комбинация на ключови думи „Х-свързаната хипофосфатемия“, „Хипофосфатемичен рахит“ и „България“ в PubMed/MEDLINE не са открити публикации. Не е намерено българско проучване за епидемиологията на хипофосфатемичните състояния в базите данни на Централна медицинска библиотека и Google Scholar.

При разширено търсене в българската периодика и монографии е открита една публикация, касаеща различните механизми при първични нарушения във фосфатния метаболизъм [21], която по същността си е обзор и не описва клинични случаи с XLH. Намерена е още един обзор, отнасящ се до лечението на деца с хипофосфатемичен рахит [22]. В други две публикации [23-24] Х-свързаната хипофосфатемия се обсъжда в диференциално-диагностичен план при синдрома на McCune-Albright и при фамилните дентинови дисплазии. Прегледана е и клиничната монография „Рахит и рахитоподобни състояния“ (Желев, Славова, Пенева, 1983) [25], в която са описани клинични случаи на витамин Д-резистентен рахит, но без системно епидемиологично проучване.

Липсата на научни публикации с клиничен опит и епидемиологични данни за XLH в България прави екстраполирането на резултати от други страни единствен възможен начин за оценка на разпространението на това заболяване у нас. Използвайки данните от Orphanet и извършения обзор на научната литература, може да се направят следните изводи. Очакваният брой пациенти с XLH за популацията от 0 до 18 год. е около 22, при болестност

от 1:60 000 и население от тази възрастова група 1 317 408 към 31 декември 2017 г. Прогнозираната заболяемост е приблизително 0-3 нови случая на година (при заболяемост 1:20 000 на година и 63 955 живо родени деца към 31 декември 2017 г.), като част от родените с XLH деца остават недиагностицирани. С оглед вероятността от непоставяне/късно поставяне на диагнозата у леко протичащи de novo случаи, можем да очакваме скрита заболяемост и допълнителен брой болни, открити след 18-годишна възраст.

Ограничения

Направената косвена оценка за разпространението на XLH в България трябва да бъде интерпретирана при следните ограничения. Данните представляват оценка, прилагайки епидемиологични модели за популации в единични държави при определяне на честотата спрямо различни възрастови групи. Голямата клинична хетерогенност и малкият брой клиницисти с експертен опит за това заболяване у нас предполага и ниво на скрита заболяемост. Окончателното уточняване на диагнозата XLH може да се направи с помощта на генетични изследвания, които не винаги са налични и/или достъпни.

Заклучение

Данните от научната литературата негедвусмислено показват, че XLH представлява клинично научно изследователски интерес за специалистите ендокринолози, ортопеди, специалисти по дентална медицина, невролози, нефролози, специалисти по медицинска генетика и групи. Малкият брой публикации на български автори показва както рядкостта на това заболяване, така и сравнително ограничения експертен опит у нас. Нужно е допълнително внимание за своевременно поставяне на диагнозата в кърмаческа възраст. Ранното започване на лечението определя по-добро качество, а в някои случаи и по-добра продължителност на живота на пациентите с XLH.

Библиография

1. Ruppe MD. X-Linked Hypophosphatemia. 2012 Feb 9 [Updated 2017 Apr 13]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019.
2. Orphanet. X-Linked Hypophosphatemia. Available from: [www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=11911&Disease_Search_diseaseGroup=X-linked-hypophosphatemia&Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=X-linked-hypophosphatemia](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=11911&Disease_Search_diseaseGroup=X-linked-hypophosphatemia&Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=X-linked-hypophosphatemia)
3. Beck-Nielsen SS, Mughal Z, Haffner D, et al. FGF23 and its role in X-linked hypophosphatemia-related morbidity. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 Feb 26;14(1):58. .
4. Jagtap VS, Sarathi V, Lila AR, et al. Hypophosphatemic rickets. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012 Mar-Apr; 16(2): 177-182.
5. Chan JCM. Hypophosphatemic rickets. Updated May 02, 2018. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/922305-print>
6. Rothenbuhler A, Schnabel D, Högl W, et al. Diagnosis, treatment-monitoring and follow-up of children and adolescents with X-linked hypophosphatemia (XLH). *Metabolism.* 2019 Mar 27. pii: S0026-

- 0495(19)30065-4.
7. Bitzan M, Goodyer PR. Hypophosphatemic Rickets. *Pediatr Clin N Am*. 2019 Feb;66(1):179-207.
 8. Prevalence of rare diseases: Bibliographic data, Orphanet Report Series, Rare Diseases collection, June 2017, Number 1 : Diseases listed in alphabetical order.
 9. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA et al. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res*. 2011 July; 26(7): 1381–1388.
 10. ee JY, Imel EA. The Changing Face of Hypophosphatemic Disorders in the FGF-23 Era. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2013 June; 10(02): 367–379.
 11. Forestier-Zhang L, Watts L, Turner A et al. Health-related quality of life and a cost-utility simulation of adults in the UK with osteogenesis imperfecta, X-linked hypophosphatemia and fibrous dysplasia. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2016. 11:160
 12. Connor J, Olear EA, Insogna KL, et al. Conventional Therapy in Adults with X-Linked Hypophosphatemia: Effects on Enthesopathy and Dental Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Oct; 100(10): 3625-3632.
 13. Rafaelsen S, Johansson S, Raeder H, et al. Hereditary hypophosphatemia in Norway: a retrospective population-based study of genotypes, phenotypes and treatment complications. *Eur J Endocrinol*. 2016 Feb;174(2):125-36.
 14. Beck-Nielsen SS, Brock-Jakobsen B, Gram J, et al. Incidence and prevalence of nutritional and hereditary rickets in Southern Denmark. *Eur J Endocrinol*. 2009 Mar;160(3):491-7.
 15. 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(9):811-6.
 16. Carpenter TO. New perspectives on the biology and treatment of X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44:443-466.
 17. Lubani MM, Khuffash FA, Reavey PC et al. Familial hypophosphatemic rickets: experience with 24 children from Kuwait. *Ann Trop Paediatr*. 1990; 10(4): 377-81.
 18. Zhang C, Zhao Z, Sun Y, et al. Clinical and genetic analysis in a large Chinese cohort of patients with X-linked hypophosphatemia. *Bone*. 2019 Apr;121:212-220.
 19. Acar S, BinEssa HA, Demir K, et al. Clinical and genetic characteristics of 15 families with hereditary hypophosphatemia: Novel Mutations in PHEX and SLC34A3. *PLoS ONE* 2018 Mar 5; 13(3).
 20. Capelli S, Donghi V, Maruca K, et al. Clinical and molecular heterogeneity in a large series of patients with hypophosphatemic rickets. *Bone* 2015 Oct; 79:143-149.
 21. Борисова АМ. Първични нарушения във фосфатния метаболизъм. Списание Ендокринология 2010; 1:41-51.
 22. Пенева Л. Лечение с рекомбинантен човешки хормон на деца с хипофосфатемичен рахит. Педиатрия 2010. (2).
 23. Бояджиева М. McCune-Albright синдром. Наука ендокринология. 2009; 5:210-218.
 24. Митева-Кантарджиева Ц. Сравнителен анализ между гентинова дисплазия тип I и гентинова дисплазия тип II. Ретки болести и лекарства сираци 2017;8(4): 19-22.
 25. Желев Ж, Славова Р, Пенева Л. Рахит и рахитоподобни състояния. София: Медицина и физкултура; 1983.