

# X-bundet hypofosfatemi - XLH

## medisinsk informasjon

### Kurs på Frambu 26.09.2022



#### **Lena Lande Wekre**

PhD, Overlege

TRS kompetansesenter for sjeldne diagnoser

Sunnaas sykehus

#### **Ansgar Heck,**

PhD, Overlege, Forsker

Seksjon for Spesiell Endokrinologi OUS, Rikshospitalet



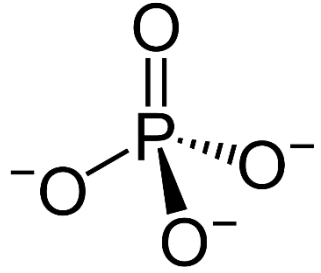
# Klassifisering etter Orphanet

<https://www.orpha.net/>



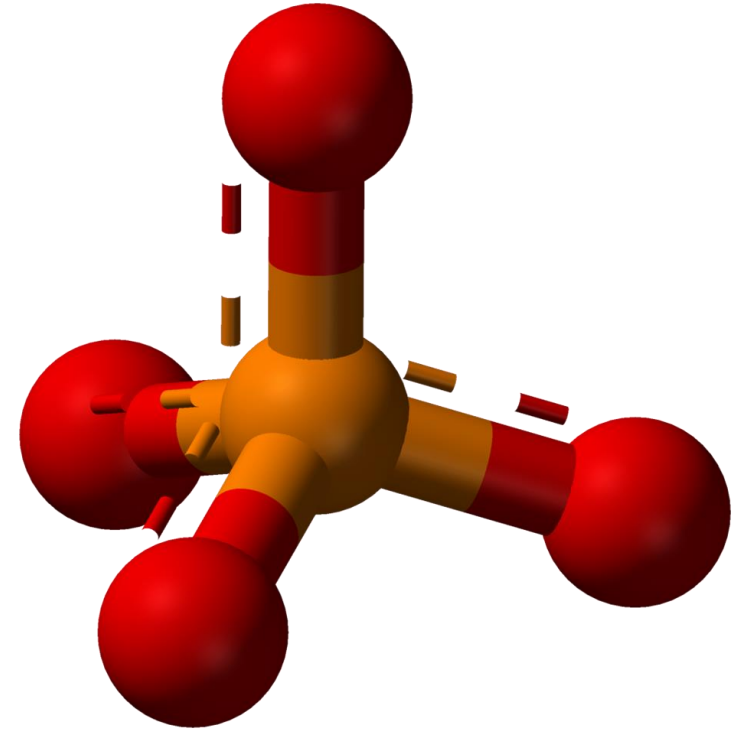
- Rare bone disease ORPHA:93419
  - Primary bone dysplasia ORPHA:364526
    - Primary bone dysplasia with defective bone mineralization ORPHA:93447
      - Disorders of vitamin D metabolism ORPHA:289098
        - » Hypophosphatemic rickets ORPHA:437
          - X-linked hypophosphatemia ORPHA:89936 **E83.3**
          - **XLH**

## Fosfat – $\text{PO}_4$



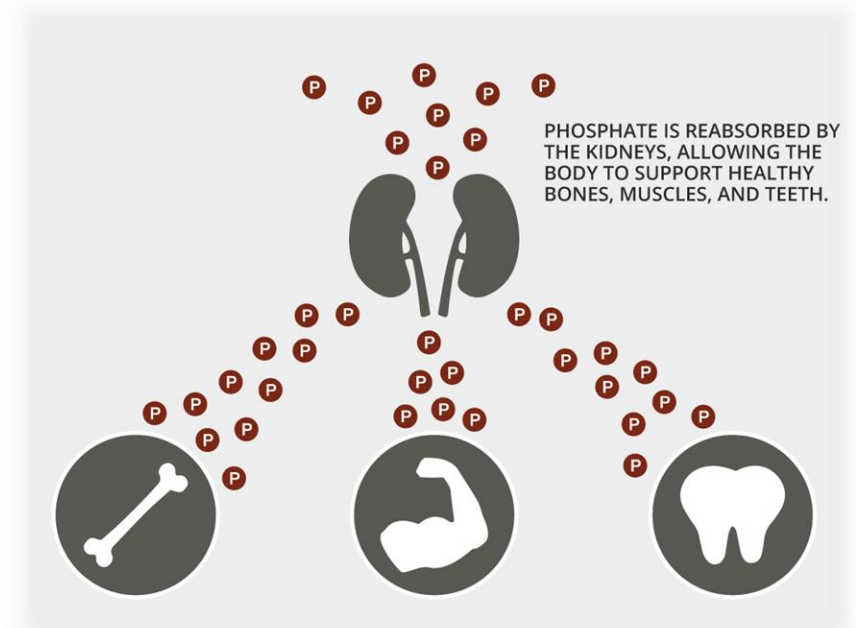
### Forekommer i:

- Skjelettet
- Cellene - energioverføring
- Blod - transport, saltbalanse



# Hva er X-bundet hypofosfatemi, XLH?

- En arvelig tilstand som er relatert til lave nivåer av fosfat i blodet – **hypofosfatemi**
- Påvirker først og fremst skjelett, muskler og tenner
- De fleste får symptomer i tidlig barnealder
- Forekomst: ca 1: 20 000
- *PHEX*-genet (*Phosphate-regulating neutral endopeptidase, X-linked*) er påvirket



# ÅRSAKEN TIL XLH?

*PHEX*-genet koder for en peptidase som indirekte er involvert i spalting og dermed inaktivering av FGF23, som har en nøkkelrolle i reguleringen av nyrenes håndtering av fosfat og vitamin D

Personer med XLH har en mutasjon i *PHEX* genet, som fører til at kroppen produserer for mye **fibroblast growth factor 23 (FGF23)**

FGF23 kontrollerer mengden av fosfat i blodet

For mye FGF23 fører til tap av fosfat gjennom urinen

- Fosfatavfall fører til lave nivåer av fosfor i blodet, hypofosfatemi
- Dette fører til svake og myke bein som danner grunnlaget for symptomene ved XLH

# Symptomer og patofysiologi for XLH hos barn

- Forsinket og disproporsjonal vekst
- Craniosynostose
- Forsinket motorisk utvikling og gangforstyrrelser  
– vaggende gange
- **Rakitt** – deformering av knoklene på grunn av fosfatmangel – mangel på D-vitamin



Kilde: XLH, X-linked hypophosphataemia.

1. Adapted from Beck-Nielsen et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):58.

# Symptomer og patofysiologi for XLH hos barn og voksne

- Kortvoksthet
- Deformiteter av vektbærende lemmer
- Tannabcesser
- Mye hull i tennene
- Osteomalasi
- Ben og leddsmerter
- Stive ledd
- Muskelsmerter og muskelsvakhet
- Chiari malformasjon
- Gangforstyrrelser
- Nedsatt Helserelatert livskvalitet



Kilde: XLH, X-linked hypophosphataemia.  
1. Adapted from Beck-Nielsen et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):58.

# Symptomer og patofysiologi for XLH hos voksne

- Brudd - pseudobrudd
- Osteoartritt
- Ekstraossøs kalsifisering inkluderer:
  - Entesofytter – benet utvekst området ved sene- og ligamentfestet
  - Entesopati – smerter i fester for sener og ligamenter
- Spinal stenose
- Hørselstap
- Funksjonshemming som påvirker evnen til å jobbe
- **Osteomalasi**- redusert innhold av kalsiumsalter – demineralisering av skjelettet

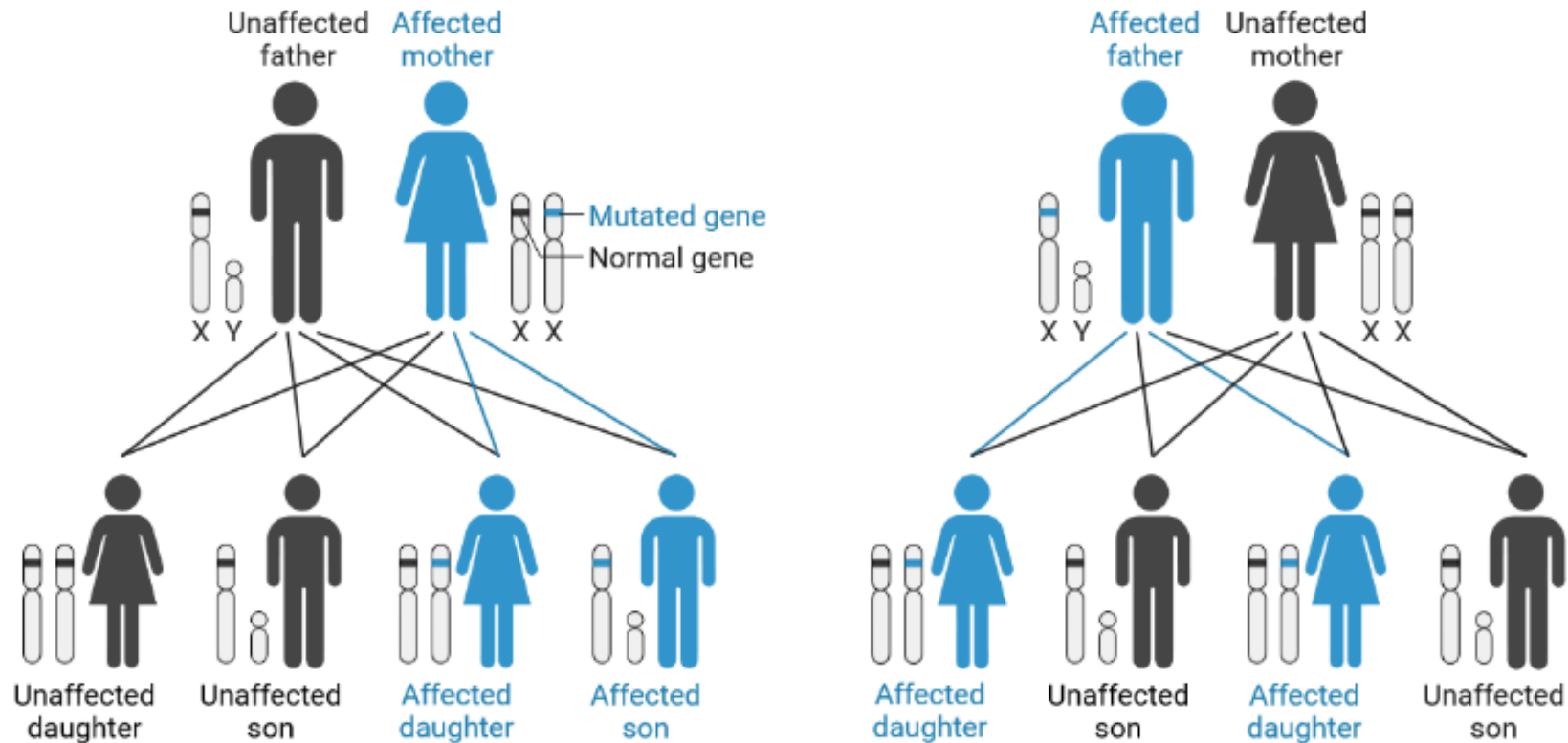
Kilde: XLH, X-linked hypophosphataemia.

1. Adapted from Beck-Nielsen et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):58.



# X-bundet dominant arvemønster, forårsaket av en «tap-av-funksjon» mutasjon i *PHEX*-genet (20-30% oppstår spontant)

## X-linked Dominant Inheritance



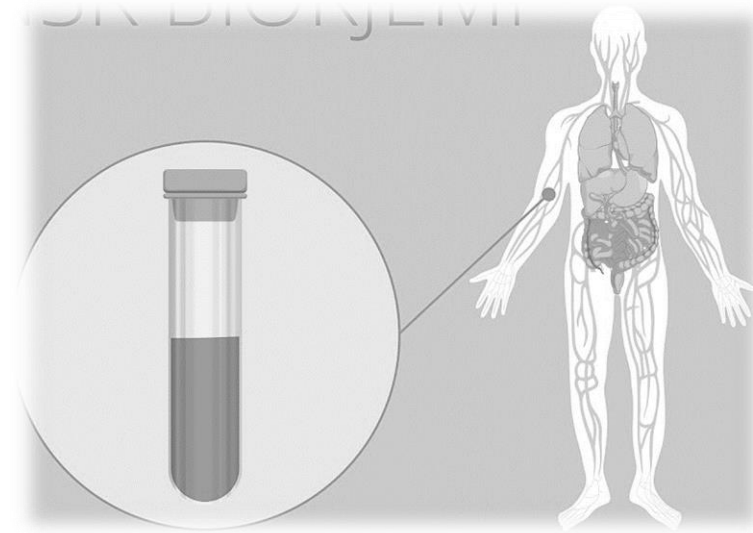
# Hvorfor ha fokus på tidlig diagnostikk?

- Riktig diagnose – riktig informasjon
- Målrettet medisinsk behandling
- Forebygging av komplikasjoner



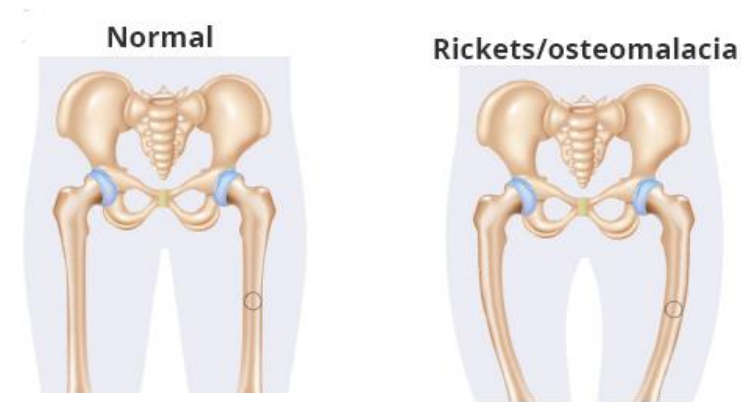
# Diagnostikk

- Diagnostiseres rundt 1-2 års alder
- Voksne kan ha blitt feildiagnostisert eller ha forblitt udiagnostisert
- Familiehistorie og sykehistorie
- Kliniske undersøkelser
- Biokjemi
- Gentest



# XLH diagnostiseres i barndommen og baserer seg på kliniske og biokjemiske funn samt familiehistorie

Kliniske funn: progressiv bøyning av lange rørknokler i underekstremitetene, nedsatt vekst og andre karakteristiske, kliniske tegn på rakitt<sup>1</sup>



Biokjemiske funn: lavt serum fosfat, lavt eller normalt  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  vitamin nivå, forhøyet FGF23 nivå i blodet, den tubulære reabsorpsjonen av fosfat (TRP) er 60% mens normal TRP overstiger 90% (Ratio av tubulær maks reabsorpsjon av fosfat på glomerulær filtrasjonsrate - TmP/GFR er nedsatt)<sup>1-3</sup>

Kilde: Ruppe M. *GeneReviews*; *NCBI Bookshelf*; 2017; 2. Carpenter TO. *J Bone Miner Res.* 2011;26:1381-1388; 3. Santos F. *Pediatr Nephrol.* 2013;28:595-603.

# Skjelettpåvirkning ved XLH



# Diagnostikk fortsatt

Familiehistorie: Viktig siden tilstanden arves dominant X-bundet.  
Sjekke barn som er i risikogruppen – tidlig diagnostikk og behandling

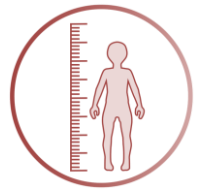
Bekreftelse av diagnosen: Genetisk test av *PHEX*-genet kan bidra til å bekrefte diagnosen, men er ikke nødvendig hvis de biokjemiske forandringene er tilstede

# Tidlig diagnose vil kunne bidra til

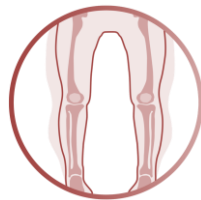
Optimalisering av behandlingen i barndommen - som igjen kan ha en positiv langtidseffekt på kliniske manifestasjoner og komplikasjoner senere i livet:



Hindre utvikling av en permanent forstyrrelse i vekstskiven



Gi bedre slutthøyde i voksen alder



Redusere risikoen for utvikling av artritt og behovet for utskifting av ledd (leddproteser)



Bedre tannhelsen

# Behandling og oppfølging

- Vanlig behandling av XLH består av **livslang substitusjonsterapi i form av fosfat og aktiv vitamin-D3**.
- Behandlingen bør initieres og skje i samråd med kliniske eksperter på området
  - *Komplikasjoner*; hyperkalsemi, hyperparathyreoidisme og nefrokalsinose
  - Symptomatisk behandling av hypofosfatemisk rakitt er individuelt tilpasset



# Ny behandling

- Burosumab (Crysvita) – **hemmer aktiviteten til FGF23**
  - Den antatte effekten av burosumab kommer av økt fosfat reopptak i nyrene, samt økt produksjon av vitamin D3 – gir økt absorpsjon av fosfat og kalsium i tarmen
  - Burosumab administreres som subkutan injeksjon (barn over 1 år)

**burosumab**



# Behandlings- og oppfølgingsprotokoll for barn

- Samarbeid mellom flere barneleger – snart klar!
- **Overordnet mål:** Minske skjelettsmerter, bedre aksefeil og andre rakittforandringer, øke tilvekst og bedre tannhelse
- Konvensjonell behandling og medikamentell behandling
- Kontroller
- Ortopedi/fysioterapi
- Tenner
- Prognose



# Behandling av voksne med XLH

Behandle de som har symptomer

Bruke aktivt vitamin D + oralt fosfor (fosfatsalter)

- Reduserer osteomalasi og dens konsekvenser
- Bedre munnhelse

Anbefaler ikke behandling til asymptomatiske

Studier med utprøving av burosumab er gjennomført, og pågår

- De med moderat og alvorlig XLH
- En «open label» studie og en RCT (148 voksne)



# Europeiske nettverk for sjeldne diagnoser - ERN



[ERN BOND – European Reference Network on Rare Bone Diseases](#)

[Endo-ERN | European Reference Network on Rare Endocrine Conditions](#)



## Network

ERN BOND is one of the 24 existing European Reference Networks (ERNs). In particular, ERN BOND aims to improve access to **high-quality healthcare** for patients suffering from rare bone diseases.

## Mission

ERN BOND aims to implement measures that **facilitate multidisciplinary, holistic and patient-centred care** provision for people living with rare bone disorders, ensuring realisation of their fundamental human rights.

## Vision

The ambition of ERN BOND is to bring **rapid interchange of information**, skills and practice to shorten time to diagnosis and treatment, supporting patients affected by rare bone diseases and their families.

## What are ERNs?

European Reference Networks (ERN) are virtual networks involving Reference Centres across Europe. They aim to tackle complex or rare medical diseases or conditions that require highly specialised treatment and a concentration of knowledge and resources.

[More information on ERNs](#)



# The International XLH Alliance (IXLHA) – Internasjonal interesseorganisasjon

- Consists of more than 23 member organizations
- International XLH Alliance



The International XLH Alliance (IXLHA) consists of more than 23 member organizations

