

HIPOFOSFATEMIJSKI RAHITIS

ALMA TOROMANOVIĆ*

Tijekom posljednjeg desetljeća učinjen je značajan napredak u rasvjetljavanju patogeneze različitih oblika hipofosfatemijaskog rahitisa. Mada su pojedini oblici hipofosfatemijaskog rahitisa relativno rijetki, sa izuzetkom X-vezanog hipofosfatemijaskog rahitisa, nedavna otkrića njihovih genetskih defekata su doprinijela boljem razumijevanju kompleksnosti homeostaze fosfata i koštane mineralizacije. Nedavna istraživanja nasljednih i stečenih hipofosfatemijaskih poremećaja dovela su do otkrića novih proteina, nazvani fosfatonini, koji imaju centralnu ulogu u regulaciji homeostaze fosfata. Mada je naše razumijevanje molekularnih mehanizama odgovornih za metabolizam fosfata nepotpuno, nova saznanja bi mogla doprinijeti efikasnijem liječenju ovih rijetkih nasljednih poremećaja.

Deskriptori: HIPOFOSFATEMIJSKI RAHITIS, HOMEOSTAZA FOSFATA, FOSFATONINI

UVOD

Rahitis je bolest koja nastaje zbog smanjene mineralizacije osteoida rastuće kosti uslijed poremećaja metabolizma kalcija i fosfata. U odraslih se isti poremećaj koji dovodi do slabije mineralizacije trabekularne kosti, s većom proporcijom nemineraliziranog osteoida naziva osteomalacija. Dakle, rahitis je bolest prisutna samo u djece, dok je osteomalacija bolest djece i odraslih. Ovisno o tome radi li se o nedostatku kalcija ili fosfata razlikujemo hipokalcemijski i hipofosfatemijaski rahitis.

Hipofosfatemijaski rahitis obuhvaća grupu nasljednih i stečenih poremećaja koje karakterizira gubitak fosfata bubregom, poremećaj metabolizma vitamina D i abnormalna koštana mineralizacija. Tijekom posljednjeg desetljeća učinjen je značajan napredak u razumijevanju patogeneze različitih oblika hipofosfate-

mijskog rahitisa (HR). Time je omogućeno bolje razumijevanje koštane mineralizacije, kontrole serumske koncentracije fosfata i normalne homeostaze fosfata. Ovaj članak će sumirati regulaciju homeostaze fosfata, genetske, biokemijske i kliničke aspekte različitih oblika HR i spoznaje koje su pomogle u razumijevanju homeostaze fosfata na molekularnom nivou.

METABOLIZAM FOSFATA

Fosfat ima ključnu ulogu u skeletnom razvoju i raznim staničnim funkcijama uključujući intermedijarni i energetskei metabolizam. Neophodan je za sintezu nukleinskih kiselina, sastojak je staničnih membrana i ostalih struktura, te služi kao medijator u brojnim staničnim procesima. Nužan je za stvaranje adenozintrifosfata (ATP) čime sudjeluje u opskrbi energijom gotovo svih staničnih funkcija. Zajedno sa kalcijem, fosfat je važna komponenta kostiju, i neophodan je za njihovu mineralizaciju (1).

Fosfat se u tijelu najvećim dijelom (85%) nalazi u kostima kao važan sastavni dio kristala hidroksiapatita, 15% se nalazi u mekim tkivima, dok se mali dio (1%) nalazi ekstracelularno. Serumska koncentracija fosfata varira s godinama.

Koncentracije fosfata su najviše u neonatalnom i dojenačkom periodu, nakon čega su vrijednosti nešto niže i ostaju konstantne do adolescencije. Nužno je pridržavati se dobno definiranih referentnih vrijednosti kako ne bismo krivo interpretirali laboratorijske nalaze u djece (Tablica 1). Serumske koncentracije fosfata ne odražavaju ukupne rezerve u organizmu jer se svega 1% fosfata nalazi ekstracelularno. Prema tome, dijete može imati značajan deficit fosfata i pored normalne serumske koncentracije (2).

Gastrointestinalna apsorpcija fosfata je prilično proporcionalna unosu, s oko dvije trećine apsorpcije od ukupnog unosa, uključujući i male količine koje se izlučuju (2). Apsorpcija koja se odvija u tankom crijevu, pretežno u jejunumu, odvija se preko paracelularnog procesa difuzije i transcelularnim putem posredstvom Na/P kotransportera tip IIb. Paracelularni proces apsorpcije fosfata u crijevu većim dijelom ovisi o koncentraciji fosfata u lumenu crijeva. Ulaskom u cirkulaciju fosfat prelazi u razna tkiva, uključujući kosti, ili se izlučuje urinom (3).

*Klinika za dječje bolesti
Univerzitetski klinički centar Tuzla

Adresa za dopisivanje:
Mr. sc. Alma Toromanović, dr. med.
Klinika za dječje bolesti
Univerzitetski klinički centar Tuzla
75000 Tuzla, Trnovac bb
Bosna i Hercegovina
E-mail: almatoromanovic@bih.net.ba

Tablica 1.
Koncentracije serumskog fosfora prema dobi (2)

Table 1
Changes with age in serum concentrations of phosphorus (2)

Dob/(Age)	Fosfor/(Phosphorus)
0-5 dana/0-5 days	1,55-2,64 mmol/l
1-3 godine/1-3 years	1,22-2,09 mmol/l
4-11 godina/4-11 years	1,19-1,80 mmol/l
12-15 godina/12-15 years	0,93-1,74 mmol/l
16-19 godina/16-19 years	0,87-1,51 mmol/l

REGULACIJA HOMEOSTAZE FOSFATA

Bubreg je glavni regulator homeostaze fosfata. Oko 85% filtriranog fosfata se reapsorbira u proksimalnim tubulima, iako manja količina fosfata može biti reapsorbirana na nivou distalnog tubula. Transport fosfata iz tubularnog lumena u stanice proksimalnog tubula je ovisan o transportu natrija i njegovom kemijskom gradijentu. Na/P kotransporteri u membrani četkaste plohe posreduju u preuzimanju fosfata u stanice proksimalnih tubula. Identificirane su tri klase Na/P kotransportera. Tip I Na/P kotransporter (Npt1, SLC17A1) je zastupljen pretežno u membrani četkaste plohe stanica proksimalnih tubula i posreduje u preuzimanju klorida i organskih aniona kao i fosfata. Nedavna istraživanja predlažu da Npt1 vjerojatno funkcionira kao modulator intrinzičnog staničnog transporta fosfata prije nego kao Na/P kotransporter. Tip II Na/P kotransportere čine tri visoko homologne izoforme; tip IIa (Npt2a, SLC34A1) i tip IIc (Npt2c, SLC34A3) su ključni medijatori renalne reapsorpcije fosfata u proksimalnim tubulima i locirani su u membrani četkaste plohe, dok je tip IIb (SLC34A2) medijator crijevne apsorpcije fosfata i ne nalazi se u bubregu (4-7). Unos fosfata hranom i vitamin D su glavni regulatori tip IIb Na/P kotransportera (8). Tip III Na/P kotransporteri (Glvrl-1, SLC20A1 i Ram-1, SLC20A2) u bubregu su lokalizirani na bazolateralnoj membrani gdje imaju nadzornu funkciju (4, 5, 7).

Regulacija renalne reapsorpcije fosfata postiže se primarno promjenama u količini Npt2a i Npt2c proteina na membrani četkaste plohe stanica pro-

ksimalnih tubula. Mnogi hormonalni i ne hormonalni faktori sudjeluju u regulaciji renalnog transporta fosfata mada su parathormon (PTH) i unos fosfata glavni regulatori tip IIa i IIc Na/P kotransportera u proksimalnim tubulima. PTH i povećan unos fosfata inhibiraju Na/P kotransport kroz membranu četkaste plohe aktiviranjem endocitoze Npt2a i Npt2c proteina s membrane četkaste plohe u subapikalni odjeljak nakon čega slijedi lizozomalna degradacija. Nestajanje ovih kotransportera sa apikalne membrane vodi povećanom izlučivanju fosfata bubregom. S druge strane, smanjen unos fosfata inducira porast Na/P kotransporta u apikalnoj membrani koji je povezan sa mikrotubul-ovisnim povlačenjem postojećeg Npt2a i Npt2c proteina na apikalnu membranu (4).

Mnogi drugi hormoni i citokini utječu na reapsorpciju fosfata u proksimalnom tubulu. Hormon rasta, inzulinu sličan faktor rasta-1, inzulin, 1,25-dihidroholekalciferol ($1,25-(OH)_2D_3$), hormoni štitnjače, epidermalni faktor rasta stimuliraju reapsorpciju fosfata, dok peptid srodan parathormonu, kalcitonin, atrijski natriuretski faktor, transformirajući faktor rasta- α i glukokortikoidi inhibiraju renalnu reapsorpciju fosfata (5, 9).

U posljednjem desetljeću postignut je značajan napredak u razumijevanju hormonalne regulacije homeostaze fosfata. Klasičnom PTH/vitamin D osovinoj nije moguće objasniti fiziološku kompleksnost renalnog transporta fosfata i koštane mineralizacije. Sve više dokaza govori u prilog postojanju drugih fosfaturičnih hormona, koji su nazvani

fosfatoni, kao i drugih lokalnih faktora koji sudjeluju u regulaciji procesa mineralizacije u hipofosfatemičnim poremećajima, označeni kao minihibini.

Termin "fosfatoni" se prvi put spominje 1994. godine kada je cirkulirajući fosfaturični faktor identificiran u serumu pacijenata s tumor induciranom osteomalacijom (TIO) (10,11). X-vezani hipofosfatemijski rahitis (XVHR), autosomno dominantni hipofosfatemijski rahitis (ADHR) i autosomno recesivni hipofosfatemijski rahitis (ARHR) su poremećaji koji su fenotipski slični TIO i kod kojih je dokazano prisustvo cirkulirajućeg faktora odgovornog za povećano izlučivanje fosfata bubregom i hipofosfatemiju (12-14). Nekoliko proteina, među kojima fibroblastni faktor rasta-23 (FGF23), secreted frizzled-related protein-4 (sFRP-4), matrix extracelularni fosfoglikoprotein (MEPE) i fibroblastni faktor rasta-7 (FGF7) su identificirani kao potencijalni fosfatoni i vjerojatno igraju ulogu u patogenezi nekih od ovih poremećaja (3, 15-18). FGF23 se danas smatra glavnim fosfaturičnim hormonom i regulatorom homeostaze fosfata (4, 19, 20). Čini se da je FGF23 ključni posrednik u nekoliko hipofosfatemijskih poremećaja koji su udruženi sa neprikladno normalnom ili niskom serumskom koncentracijom $1,25-(OH)_2D_3$ (1, 19, 21).

PODJELA HIPOFOSFATEMIJSKOG RAHITISA

Hipofosfatemijski rahitis može nastati primarno zbog monogeni nasljedne bolesti, ili može biti stečen, odnosno sekundaran kod nekih drugih bolesti. Patogenetski može nastati zbog smanjene intestinalne apsorpcije fosfata ili zbog njegove smanjene reapsorpcije u proksimalnim tubulima. Poremećaj tubularnog transporta fosfata može rezultirati izoliranom fosfaturijom ili fosfaturijom može biti dio kompleksne tubulopatije kao u distalnoj renalnoj tubularnoj acidozi, Fankonijevom sindromu, Loweovom sindromu, ili Dentovoj bolesti (Tablica 2). Ovaj članak će se fokusirati na bolesti udružene s izoliranom fosfaturijom jer su upravo one privukle najviše pažnje tijekom zadnjeg desetljeća obzirom da je izoliranost genetskih mutacija odgovornih za njihovu patogenezu doprinijela

Tablica 2.

Klasifikacija različitih oblika hipofosfatemijskog rahitisa

Table 2

A classification of the various forms of hypophosphatemic rickets

Smanjena gastrointestinalna apsorpcija fosfata/ Decreased gastrointestinal Pi absorption	Izolirani renalni gubitak fosfata/Isolated renal phosphate leak	Renalni tubularni poremećaji udruženi sa gubitkom fosfata/Renal tubular disorders associated with Pi leak
Smanjen unos hranom:/Decreased dietary intake Dojenčad sa malom porođajnom masom/Low- birth-weight infants	X-vezani hipofosfatemijski rahitis/X-linked hypophosphatemic rickets	Distalna renalna tubularna acidoza/Distal renal tubular acidosis
Smanjena intestinalna apsorpcija/Impaired intestinal absorption Dugotrajna primjena antacida/Prolonged antacid use	Autosomno dominantni hipofosfatemijski rahitis/Autosomal dominant hypophosphatemic rickets	Fankonijev sindrom (primarni i sekundarni)/ Fanconi syndrome, primary and secondary
	Autosomno recesivni hipofosfatemijski rahitis/ Autosomal recessive hypophosphatemic rickets	Dentova bolest/Dent disease
	Tumorom-inducirani rahitis/Tumor-induced rickets	Loweov sindrom/Lowe syndrome
	Poliohistična fibrozna displazija/Polyostotic fibrous dysplasia	
	Koštane displazije/Skeletal dysplasia Osteoglofonična displazija/Osteoglophonic dysplasia Opsismodisplazija/Opsismodysplasia	
	Neurokutani sindromi/Neurocutaneous syndromes	
	Hereditarni hipofosfatemijski rahitis sa hiperkalciurijom/Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria	

boljem razumijevanju hormonalne osovine između koštane mineralizacije, renalnog transporta fosfata i metabolizma vitamina D (Tablica 3).

X-vezani hipofosfatemijski rahitis

Najčešći oblik nasljednog rahitisa je XVHR (OMIM 307800) s incidencijom od 1 na 20,000 novorođenih. U 80% oboljele djece bolest je naslijeđena od roditelja, a u manjem postotku posljedica je nove mutacije. Bolest se nasljeđuje kao dominantno svojstvo vezano za X kromosom (22). Albright i sur. prvi su opisali pacijenta s karakteristikama HR 1937. godine (23). Mada su neke studije pokazale da su dječaci teže pogođeni u odnosu na djevojčice, druge studije nisu uočile bitne razlike u težini kliničke slike između dječaka i djevojčica (24-27).

Prvi se simptomi obično javljaju kada dijete prohoda. Deformiteti donjih udova, najčešće je posrijedi genua vara, rjeđe genua valga, vodeći su i često prvi

znak bolesti. Hod je nestabilan i gegajući zbog deformiteta karlice (coxa vara). Zadebljanje ručnih zglobova i gležnjeva kao i rahitična krunica mogu se zapaziti u težim slučajevima. Humerus može biti kratak. Od ostalih simptoma spominju se antimongoloidni položaj očnih rasporaka, kraniosinostoza sa izbočenim čelom i skafocefalijom uslijed preturne sinostoze suture sagitalis. Nema tipičnih znakova karencijskog rahitisa kao što su znojenje, mišićna hipotonija i eventualno rahitična tetanija (1, 28, 29). Tjelesni rast je usporen, posebno donjih udova, što rezultira neproporcionalno smanjenim rastom (1, 24, 28, 29). Međutim, opisan je i slučaj s neuobičajenim kliničkim karakteristikama uključujući normalan linearni rast i perzistentnu proksimalnu miopatiju (30). Mliječni zubi niču na vrijeme. Karakteristično su promijenjeni dentin i zubna pulpa sa čestim periapikalnim zubnim apscesima, gingivalnim fistulama i ranijim ispadanjem mliječnih zuba (31). U kasnijoj životnoj dobi, u većine pacijenata javlja se entezopatija

(kalcifikacija i osifikacija tetiva, ligamentata i zglobnih čahura) (1, 28, 29).

Biokemijska karakteristika bolesti je hipofosfatemija koja je uzrokovana smanjenom tubularnom reapsorpcijom fosfata što je dokazano sniženim tubularnim maksimumom reapsorpcije fosfata (TmP/GFR). Serumski kalcij je normalan, kao i 25-hidroksiholekalciferol (25-(OH)D₃), alkalna fosfataza je umjereno povišena. Vrijednosti PTH su normalne ili blago povišene. Serumske koncentracije 1,25-(OH)₂D₃ su neprikladno snižene ili normalne (1, 28, 29).

Bolest je uzrokovana inaktivirajućom mutacijom u PHEX genu (gen regulator fosfata homologan endopeptidazama na X kromosomu) (engl. phosphate regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome). Gen je lociran na kratkom kraku kromosoma X (Xp22.1), sastoji se od 22 egzona i kodira M13 metaloproteazu koja se sastoji od 749 aminokiselina, a čiji sub-

Tablica 3.

Biokemijske i genetske karakteristike nasljednih hipofosfatemijskih poremećaja

Table 3

Biochemical and genetic features of inherited hypophosphatemic disorders

	Serumski FGF23/ Serum FGF23	Serumski 1,25- (OH) ₂ D ₃ /Serum 1,25-(OH) ₂ D ₃	Serumski kalcij/ Serum calcium	Kalcij u urinu/ Urinary calcium	PTH/PTH	Mutacija/Mutation
XVHR/XLHR	Povišen/Increased	Snižen/normalan/ Decreased, normal	Normalan/Normal	Normalan/Normal	Povišen, normalan/ Increased, normal	PHEX/PHEX
ADHR/ADHR	Povišen/Increased	Snižen, normalan/ Decreased, normal	Normalan/Normal	Normalan/Normal	Povišen, normalan/ Increased, normal	FGF23/FGF23
ARHR/ARHR	Povišen/Increased	Snižen, normalan/ Decreased, normal	Normalan/Normal	Normalan/Normal	Povišen, normalan/ Increased, normal	DMP1/DMP1
HHRH/HHRH	Snižen, normalan/ Decreased, normal	Povišen/Increased	Normalan, povišen/Normal, Increased	Povišen/Increased	Snižen/Decreased	SLC34A3/ SLC34A3

FGF23-fibroblastni faktor rasta-23, 1,25-(OH)₂D₃-1,25-dihidroholekalciferol, PTH-parathormon, XVHR-x-vezani hipofosfatemijski rahitis, PHEX-gen regulator fosfata homologan endopeptidazama na X hromozomu, ADHR-autosomno dominantni hipofosfatemijski rahitis, ARHR-autosomno recesivni hipofosfatemijski rahitis, DMP1-dentin matrix protein-1, HHRH-hereditarni hipofosfatemijski rahitis sa hiperkalcijurijom, FGF23-fibroblast growth factor-23, 1,25-(OH)₂D₃-1,25-dihidroxyvitamin D₃, PTH- parathyroid hormone, XLHR-X-linked hypophosphatemic rickets, PHEX-phosphate regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome, ADHR- autosomal dominant hypophosphatemic rickets, ARHR-autosomal recessive hypophosphatemic rickets, DMP1-dentin matrix protein-1, HHRH-hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria

strat do sada nije identificiran (32). Do 2009. godine otkriveno je 260 različitih mutacija (<http://www.phexdb.mcgill.ca>). Mutacije u PHEX genu obuhvaćaju delecije, insercije, duplikacije, frameshift mutacije, misens i nonsens mutacije (33). Analiza odnosa genotip-fenotip PHEX gena pokazala je da ne postoji korelacija između težine kliničke slike i tipa mutacije (27). PHEX se snažno eksprimira u osteoblastima, osteocitima i odontoblastima, ali ne i u bubregu (34).

Budući da pripada grupi neutralnih endopeptidaza pretpostavilo se da PHEX razgrađuje ili inaktivira fosfatonin, te da bi mutacija u PHEX genu rezultirala povećanom koncentracijom fosfatonina. I doista, nedavna istraživanja su pokazala da su serumske koncentracije FGF23, koji se smatra glavnim fosfaturičnim hormonom, povišene u većine pacijenata sa XVHR (35). Glavna funkcija ovog hormona je regulacija reapsorpcije fosfata i sinteze 1,25-(OH)₂D₃. FGF23 inhibira reapsorpciju fosfata u proksimalnom tubulu smanjenjem količine Npt2a i Npt2c proteina na apikalnoj membrani. Također je utvrđeno da FGF23 suprimira aktivnost 25-hidroksivitamin D-1 α -hidriksilaze u proksimalnom tubulu što

dovodi do smanjene sinteze 1,25-(OH)₂D₃, ali isto tako pojačava ekspresiju 25-hidroksivitamin D-24-hidriksilaze u bubregu koja pretvara 1,25-(OH)₂D₃ u inaktivne metabolite topive u vodi.

Modificirajući ekspresiju ovih enzima FGF23 dovodi do snižene koncentracije 1,25-(OH)₂D₃. Pošto 1,25-(OH)₂D₃ stimulira intestinalnu apsorpciju fosfata, FGF23 dovodi do hipofosfatemije suprimirajući i tubularnu reapsorpciju fosfata i njegovu intestinalnu apsorpciju (19, 21, 36). Novija saznanja indiciraju da povišen FGF23 igra centralnu ulogu u hipofosfatemiji, poremećenom metabolizmu vitamina D i razvoju osteomalacije i rahitisa (37). Preliminarne studije su pokazale da je kod *Hyp* miševa kojima je injicirano inaktivirajuće antitijelo za FGF23 došlo do normalizacije serumskih koncentracija fosfata i 1,25-(OH)₂D₃ i saniranja rahitičnih promjena (38). Međutim, ne zna se je li periosteocitička lezija direktna ili indirektna posljedica FGF23. Ostaje također nejasno kako mutacija u PHEX genu uzrokuje porast koncentracije FGF23. Obzirom da se FGF23 prvenstveno eksprimira u osteocitima pretpostavlja se da PHEX na neki način suprimira ekspresiju FGF23 u kosti (19, 21).

Osim FGF23, u pacijenata sa XVHR i u *Hyp* miševa nađene su povišene serumske koncentracije jednog drugog fosfatonina. Radi se o aktivnom MEPE fragmentu, ASARM (engl. acidic serine-aspartate-rich motif) peptidu. Studije na životinjskim modelima su pokazale da ASARM peptid uzrokuje fosfaturiju i inhibira koštanu mineralizaciju ukazujući na ulogu MEPE u homeostazi fosfata (19). Na temelju dokaza da PHEX može modificirati hidrolizu MEPE, sugerirano je da MEPE ima ulogu u regulaciji mineralizacije posredstvom PHEX-zavisnog mehanizma. Pretpostavlja se da bi mutacija u PHEX genu dovela do proteolize i otpuštanja aktivnog MEPE fragmenta koji bi imao ulogu inhibitora mineralizacije, odnosno minihibina (34, 39).

Autosomno dominantni hipofosfatemijski rahitis

Prvi put opisan 1971. godine od strane Bianchina i sur. (40). ADHR (OMIM 193100) je rijedak oblik rahitisa koji se od XVHR razlikuje po prisustvu muškog nasljeđivanja. Ispitivanja velikih obitelji otkrila su neke važne karakteristike ovog poremećaja kao što su varija-

bilan početak bolesti, reducirani ulazak i spontani oporavak tubularne reapsorpcije fosfata (13). Bolest se manifestira karakteristika sličnim XVHR uključujući rahitis, deformacije nogu, snižen rast, periodontalne apsece, hiperfosfaturiju, hipofosfatemiju, kao i neprikladno normalne ili niske serumske koncentracije $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$. Oblik bolesti sa početkom u odrasloj dobi manifestira se osteomalacijom s bolovima u nogama, mišićnom slabošću i frakturama, ali bez deformiteta. U nekim se slučajevima nakon puberteta spontano sanira tubularni defekt reapsorpcije fosfata.

Bolest je posljedica mutacije u FGF23 genu s lokusom na 12p13.3 kromosomu. FGF23 se prvenstveno ekspresira u kosti, posebno u osteocitima i kodira istoimeni protein koji se sastoji od 251 aminokiseline. Sve mutacije opisane u ADHR su misens mutacije povezane sa zamjenom arginina na poziciji 176 ili 179 unutar mjesta cijepanja proteaze u molekuli FGF-23, što rezultira u mutiranom FGF23 koji je otporan na cijepanje (41). Mutirani protein koji se izlučuje iz stanice neskrtačen uzrokuje hipofosfatemiju, te je vjerojatno da mutacija u ADHR povećava biološku aktivnost FGF23 stabilizacijom njegovog neskrtačenog oblika i povećanjem njegove serumske koncentracije (42). Upravo otkriće abnormalnosti FGF23 u ADHR je rezultiralo brojnim istraživanjima uloge FGF23 i drugih fosfatona u homeostazi fosfata i kontroli koštane mineralizacije.

Autosomno recesivni hipofosfatemijski rahitis

Drugi rijedak oblik HR koji je fenotipski sličan XVHR i ADHR je ARHR (OMIM 241520) (14, 43). Čini se da su biokemijske karakteristike hipofosfatemija, fosfaturija i neprikladno normalne ili niske serumske koncentracije $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ posljedica sekundarnog porasta koncentracije FGF23 (14, 44). ARHR je uzrokovan homozigotnom inaktivirajućom mutacijom u genu koji kodira dentin matrix protein-1 (DMP1) s lokusom na 4q21 kromosomu (14, 43). DMP1 pripada grupi nekolagenih ekstracelularnih matrica proteina označenog kao SIBLING (eng. Small Integrin-Binding Ligand,

N-linked Glycoprotein) u koju spadaju još dentalni sijaloprotein, koštani sijaloprotein, integrin-vezujući sijaloprotein, MEPE i osteopontin. Vjeruje se da ovi proteini igraju ključnu biološku ulogu u mineralizaciji kosti i dentina (45). Poput PHEX i FGF23, DMP1 se snažno ekspresira u osteocitima, osteoblastima i odontoblastima (44).

Nema dokaza da DMP1 utječe direktno na tubularni transport fosfata. Vjerojatno je da DMP1 ima ulogu u inhibiciji ekspresije FGF23, te time u regulaciji homeostaze fosfata. Studije su pokazale da nedostatak DMP1 rezultira u defektnoj maturaciji osteocita i povećanoj ekspresiji FGF23 što dovodi do patoloških promjena u koštanoj mineralizaciji (20, 44).

Tumorom inducirana osteomalacija/rahitis

TIO je paraneoplastički sindrom karakteriziran malim tumorima mezenhimalnog porijekla (hemangiopericitomi, fibromi, angiosarkomi, osteosarkomi) koji je udružen s hiperfosfaturijom, poremećajem metabolizma vitamina D i osteomalacijom (10). Mada je bolest uglavnom opisivana kod odraslih osoba, zabilježeni su i slučajevi kod djece (46). TIO klinički podsjeća na nasljedne oblike HR mada su mišićna slabost, značajna koštana demineralizacija i teška osteomalacija posebno naglašene u ovom poremećaju. Biokemijske karakteristike uključuju fosfaturiju, hipofosfatemiju, povišenu alkalnu fosfatazu, dok su serumske koncentracije $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ značajno niže u odnosu na druge hipofosfatemijske poremećaje. Pacijenti mogu imati biokemijske karakteristike nekoliko godina prije otkrivanja tumora. Razlog su mali i spororastući tumori, od kojih većina nije inkapsulirana i mogu se naći bilo gdje u mekom tkivu ili kosti što može značajno otežati otkrivanje (10).

Kod osteomalacije i rahitisa induciranih tumorom, inhibirana tubularna reapsorpcija fosfata i smanjena sinteza $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ posljedica su prekomjerne sekrecije fosfatona iz tumora. Nekoliko čimbenika identificiranih u tumorima predloženi su kao odgovorni za sindrom, među kojima je najznačajniji FGF23.

Studije su pokazale povišene serumske koncentracije FGF23 u većine, ali ne u svih pacijenata sa dokazanom TIO (37). Uklanjanje tumora rezultira u brzom padu koncentracije FGF23, normalizaciji biokemijskih parametara i izlječenju rahitisa/osteomalacije. Osim FGF23 i drugi čimbenici "fosfatoni", identificirani u tumorima odgovornim za onkogenu osteomalaciju mogu biti uključeni u regulaciju homeostaze fosfata kao što su sFRP-4, MEPE, FGF7 (37). Prisustvo različitih fosfatona u TIO ukazuje na kompleksnost patogeneze ovog poremećaja.

Fibrozna displazija McCune-Albrightov sindrom

Fibrozna displazija (FD) je poremećaj karakteriziran fibroznom skeletnim lezijama udruženim s lokaliziranim defektima mineralizacije. Polioštotska fibrozna displazija udružena s pigmentacijama kože u vidu mrlja boje "bije le kave" i endokrinološkim abnormalnostima uključujući prerani pubertet, hipertiroidizam, pituitarni gigantizam i Cushingov sindrom označava se kao McCune-Albrightov sindrom (MAS) (OMIM 174800). FD i MAS su uzrokovani heterozigotnim postzigotičnim mutacijama u GNAS1 genu koji kodira alfa subjedinicu stimulatornog G-proteina ($G\alpha$) (47). Oko 50% ovih pacijenata ima hipofosfatemiju kao rezultat gubitka fosfata bubregom, neprikladno normalne ili snižene koncentracije $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ i rahitisa/osteomalacije (48).

Nedavna studija je utvrdila da su serumske koncentracije FGF23 značajno povišene u pacijenata sa FD i da su koncentracije FGF23 kao i stupanj gubitka fosfata bubregom u korelaciji sa koštanim lezijama (49). Mada je uzrok povišenog FGF23 u FD nepoznat, moguće je da fibrodisplastično tkivo izlučuje više FGF23 od normalne kosti i da je pojava hipofosfatemije i povišenih koncentracija FGF23 odraz težine bolesti u ovih pacijenata.

Osteoglofonična displazija

Osteoglofonična displazija je rijedak autosomno dominantni poremećaj karakteriziran kraniosinostozom, rizomeli-

čnim skraćanjem ekstremiteta, hipoplazijom srednjeg djela lica, neosificirajućim koštanim lezijama, te hipofosfatemijom, fosfaturijom i neprikladno normalnim ili niskim koncentracijama $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ (50). White i sur. su nedavno otkrili nekoliko različitih heterozigotnih misens mutacija u genu koji kodira FGF receptor tip 1 (51). Studije su pokazale da neki pacijenti sa osteoglofoničnom displazijom imaju povišene koncentracije FGF23, te bi se moglo pretpostaviti da skeletne lezije nastaju uslijed aktivacije FGFR1 koja rezultira u povećanoj sekreciji FGF23 sa posljedičnom fosfaturijom (37).

Opsismodisplazija

Ova spondiloepimetafizna displazija se manifestira zakašnjelom osifikacijom, mikromelijom, platispondilijom i vertebralnom hipoplazijom. Nedavno je utvrđeno da pacijenti s ovim rijetkim poremećajem imaju smanjenu tubularnu reapsorpciju fosfata, hipofosfatemiju i rahitis, a kod nekih su nađene značajno povišene koncentracije FGF23 (52).

Linearni nevus sebaceus sindrom

Linearni nevus sebaceus sindrom poznat i kao sindrom epidermalnog nevusa je rijedak kongenitalni sindrom kojeg karakterizira udruženost epidermalnog nevusa s mišićno-koštanim anomalijama, anomalijama oka, mozga i drugih organa. Izvjestan broj pacijenata ima hipofosfatemijski rahitis, neprikladno normalne ili snižene koncentracije $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$, te povišene serumske koncentracije FGF23. Mada je uzrok ovog sindroma nepoznat, nedavne studije su otkrile mozaicizam aktivirajućih FGF23 mutacija u epidermisu u oko jedne trećine pacijenata sa epidermalnim nevusima (53).

Hereditarni hipofosfatemijski rahitis sa hiperkalciurijom

Hereditarni hipofosfatemijski rahitis sa hiperkalciurijom (HHRH; OMIM 241530) je rijedak autosomno recesivni poremećaj koji je prvi put opisan u kon-sangvinom Beduinskom plemenu 1985. godine (54). Klinički se manifestira боло-

vima u kostima, mišićnom slabošću, rahitisom/osteomalacijom, deformitetima donjih ekstremiteta i smanjenim rastom (54, 55). Često opisivane karakteristike u pacijenata sa HHRH su nefrokalkuloza i nefrokalcinoza (56). Slično drugim oblicima HR sa fosfaturijom i HHRH se karakterizira smanjenom tubularnom reapsorpcijom fosfata i hipofosfatemijom. Međutim, za razliku od XVHR, ADHR i ARHR, serumske koncentracije $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ su u ovom poremećaju povišene. Hipofosfatemija u pacijenata sa HHRH stimulira aktivnost 25-hidroksivitamin D-1 α -hidriksilaze što dovodi do porasta serumskih koncentracija $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ i povećane intestinalne apsorpcije fosfata i kalcija, što rezultira hiperkalciurijom i supresijom PTH. Povišene serumske koncentracije $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ i hiperkalciurija razlikuju HHRH od drugih oblika HR.

Tek nedavno su identificirane mutacije u SLC34A3 genu koji kodira renalni Na/P kotransporter tip IIc u pacijenata sa HHRH (55, 56). Gen je lociran na 9q34 kromosomu i sastoji se od 13 egzona. Oba kotransportera (tip IIa i IIc) se snažno ekspimiraju na apikalnoj membrani ćelija proksimalnih tubula. Npt2a se nedavno smatrao glavnim medijatorom renalne reapsorpcije fosfata. Međutim, saznanje da mutacije u SLC34A3 genu uzrokuju HHRH ukazuje na ključnu ulogu Npt2c u homeostazi fosfata. Za razliku od drugih oblika HR ovo je jedini oblik u kojem postoji primarni defekt u tubularnom transportu fosfata. Obvezni nosioci jednog mutiranog alela mogu imati graničnu hiperkalciuriju, blagu hipofosfatemiju, te povišen $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$.

Poznato je da FGF23 inhibira renalnu reapsorpciju fosfata preko tip IIa i IIc Na/P kotransportera, te je za očekivati da su serumske koncentracije FGF23 niske ili normalne u osoba sa HHRH što su neka istraživanja i dokazala (55, 56). Precizna dijagnoza HHRH ima važne terapijske implikacije. Za razliku od XVHR, ADHR i ARHR koji zahtijevaju suplementaciju kalcitriolom i fosfatom, tretman samo fosfatom u HHRH rezultira u reverziji kliničkih i biokemijskih abnormalnosti uz perzistiranje smanjene tubularne reapsorpcije fosfata, dok davanje kalcitriola može pogoršati hiperkalci-

uriju i povećati rizik od nefrokalkuloze u pacijenata sa HHRH (54, 55).

Uloga FGF23 u regulaciji homeostaze fosfata i koštane mineralizacije

Jasno je da FGF23 ima centralnu ulogu u patogenezi hipofosfatemije, snižene koncentracije $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$, osteomalacije i rahitisa u većini oblika HR. Povišen FGF23 smanjenjem reapsorpcije fosfata u proksimalnom tubulu i suprimiranjem 25-hidroksivitamin D-1 α -hidriksilaze smanjuju serumske koncentracije fosfata i $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$. Snižene koncentracije fosfata mogle bi biti direktno odgovorne za rahitične promjene na ploči rasta, međutim vjerojatnije je da FGF23 ima direktan utjecaj na mineralizaciju novostvorenog osteoida na trabekularnoj površini kosti rezultirajući karakteristikama osteomalacije (19, 21, 36, 37). Međutim, mehanizmi kontrole FGF23 i njegova uloga u normalnoj homeostazi fosfata su za sada nejasni. Sva tri čimbenika (FGF23, PHEX i DMP1) koji su uključeni u patogenezu HR snažno se ekspimiraju u osteoblastima i osteocitima. Stoga bi se moglo zaključiti da kost igra centralnu ulogu u kontroli FGF23. Pretpostavlja se da PHEX kontrolira stvaranje FGF23 indirektno, vjerojatno preko MEPE, dok se čini da DMP1 suprimira stvaranje FGF23 direktno (20, 44). Mada je značajan napredak postignut u razumijevanju kontrole ovih proteina nejasna je njihova interakcija, kako su kontrolirani i kakvu ulogu imaju u normalnoj mineralnoj i koštanoj homeostazi što nameće neminovnost dodatnih istraživanja.

ZAKLJUČAK

Značajan napredak učinjen je tijekom posljednjeg desetljeća u rasvjetljavanju patogeneze različitih oblika hipofosfatemijskog rahitisa. Mada su pojedini oblici HR relativno rijetki, s izuzetkom XVHR, nedavna otkrića njihovih genetskih defekata su doprinijela boljem razumijevanju kompleksnosti homeostaze fosfata i koštane mineralizacije. Nove spoznaje su pomogle u boljem razumijevanju nedostataka trenutnih terapijskih opcija. Brojne studije su potvrdile da je konvencionalnim tretma-

nom, kalcitriolom i fosfatom, moguće normalizirati neke od abnormalnosti kao što su hipofosfatemija i rahitične lezije, ali nije moguće utjecati na koncentracije FGF23 niti na periosteotičke lezije. Nova saznanja bi mogla pomoći u sintezi novih lijekova koji bi inaktivirali FGF23, ili spriječili vezivanje ovog hormona za njegov receptor, i na taj način promijenili poremećene homeostatske mehanizme, te doprinijeli efikasnijem liječenju ovih rijetkih nasljednih poremećaja.

LITERATURA

- Bastepe M, Juppner H. Inherited hypophosphatemic disorders in children and the evolving mechanisms of phosphate regulation. *Rev Endocr Metab Disord* 2008; 9 (2): 171-80.
- Greenbaum LA. Pathophysiology of body fluids and fluid therapy. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson's Textbook of Pediatrics*, Philadelphia, WB Saunders Company; 2004; 219-22.
- Shaikh A, Berndt T, Kumar R. Regulation of phosphate homeostasis by the phosphatonins and other novel mediators. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 1203-10.
- Tenenhouse HS. Phosphate transport: molecular basis, regulation and pathophysiology. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 572-7.
- Tenenhouse HS. Regulation of phosphorus homeostasis by the type IIa Na/Phosphate cotransporter. *Annu Rev Nutr* 2005; 25: 197-214.
- Forster IC, Hernando N, Biber J, Murer H. Proximal tubular handling of phosphate: a molecular perspective. *Kidney Int* 2006; 70: 1548-59.
- Miyamoto K, Ito M, Tatsumi S, Kuwahata M, Segawa H. New aspect of renal phosphate reabsorption: the type IIc sodium-dependent phosphate transporter. *Am J Nephrol* 2007; 27: 503-15.
- Segawa H, Kaneko I, Yamanaka S, Ito M, Kuwahata M, Inoue Y, Kato S, Miyamoto K. Intestinal Na-P(i) cotransporter adaptation to dietary P(i) content in vitamin D receptor null mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 287: 39-47.
- Jan de Beur SM, Levine MA. Molecular pathogenesis of hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (6): 2467-73.
- Cai Q, Hodgson SF, Kao PC, Lennon VA, Klee GG, Zinsmeister AR, Kumar R. Brief report: inhibition of renal phosphate transport by a tumor product in a patient with oncogenic osteomalacia. *N Engl J Med* 1994; 330: 1645-9.
- Econs MJ, Drezner MK. Tumor-induced osteomalacia - unveiling a new hormone. *N Engl J Med* 1994; 330: 1679-81.
- Drezner MK. PHEX gene and hypophosphatemia. *Kidney Int* 2000; 57: 9-18.
- Econs MJ, McEnery PT. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets/osteomalacia: clinical characterization of a novel renal phosphate-wasting disorder. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 674-81.
- Lorenz-Depiereux B, Bastepe M, Benet-Pages A, Amyere M, Wagenstaller J, Muller-Barth U, Badenhop K, Kaiser SM, Rittmaster RS, Shlossberg AH, Olivares JL, Loris C, Ramos FJ, Glorieux F, Vikkula M, Juppner H, Strom TM. DMP1 mutations in autosomal recessive hypophosphatemia implicate a bone matrix protein in the regulation of phosphate homeostasis. *Nat Genet* 2006; 38: 1248-50.
- Berndt T, Kumar R. Phosphatonins and the regulation of phosphate homeostasis. *Annu Rev Physiol* 2007; 69: 341-59.
- Rowe PS, Kumagai Y, Gutierrez G, Garrett IR, Blacher R, Rosen D, Cundy J, Navvab S, Chen D, Drezner MK, Quarles LD, Mundy GR. MEPE has the properties of an osteoblastic phosphatonin and minihyp. *Bone* 2004; 34: 303-19.
- Carpenter T, Ellis B, Insogna K, Philbrick W, Sterpka J, Shimkets R. Fibroblast growth factor 7: an inhibitor of phosphate transport derived from oncogenic osteomalacia-causing tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1012-20.
- Juppner H. Novel regulators of phosphate homeostasis and bone metabolism. *Ther Apher Dial* 2007; 11 (1): 3-22.
- Liu S, Quarles LD. How fibroblast growth factor 23 works. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1637-47.
- Strom TM, Juppner H. PHEX, FGF23, DMP1 and beyond. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17: 357-62.
- Fukumoto S. Physiological regulation and disorders of phosphate metabolism - pivotal role of fibroblast growth factor 23. *Inter Med* 2008; 47: 337-43.
- Tenenhouse HS, Econs MJ. Mendelian hypophosphatemias. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic basis of inherited disease*, New York, McGraw-Hill, 2001; 5039-67.
- Albright F, Butler AM, Bloomberg E. Rickets resistant to vitamin D therapy. *Am J Dis Child* 1937; 54: 529-47.
- Ariceta G, Langman CB. Growth in X-linked hypophosphatemic rickets. *Eur J Pediatr* 2007; 166: 303-9.
- Kruse K, Hinkel GK, Griefahn B. Calcium metabolism and growth during early treatment of children with X-linked hypophosphatemic rickets. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 894-900.
- Whyte MP, Schranck FW, Armamento-Villareal R. X-linked hypophosphatemia: a search for gender, race, anticipation, or parent of origin effects on disease expression in children. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4075-80.
- Holm IA, Nelson AE, Robinson BG, Mason RS, Marsh DJ, Cowell CT, Carpenter TO. Mutational analysis and genotype-phenotype correlation of the PHEX gene in X-linked hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 (8): 3889-99.
- Baroncelli GI, Bertelloni S, Sodini F, Galli L, Vanacore T, Fiore L, Saggese G. Genetic advances, biochemical and clinical features and critical approach to treatment of patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Ped Endocrinol Rev* 2004; 2 (4): 46-65.
- DiMeglio LA, Econs MJ. Hypophosphatemic rickets. *Rev Endocr Metab Disord* 2001; 2: 165-73.
- Makras P, Hamdy NAT, Kant SG, Papapoulos SE. Normal growth and muscle dysfunction in X-linked hypophosphatemic rickets associated with a novel mutation in the PHEX gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93 (4): 1386-9.
- Baroncelli GI, Giololini M, Ninni E, Galli L, Saggese R, Giuca MR. Prevalence and pathogenesis of dental and periodontal lesions in children with X-linked hypophosphatemic rickets. *Eur J Paediatr Dent* 2006; 7 (2): 61-6.
- HYP consortium. A gene (PEX) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Nat Genet* 1995; 11: 130-6.
- Sabbagh Y, Jones AO, Tenenhouse HS. PHE-Xdb, a locus-specific database for mutations causing X-linked hypophosphatemia. *Hum Mutat* 2000; 16: 1-6.
- Quarles LD. FGF23, PHEX, and MEPE regulation of phosphate homeostasis and skeletal mineralization. *AM J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285: 1-9.
- Weber T, Liu S, Indridason O, Quarles L. Serum FGF23 level in normal and disordered phosphorus homeostasis. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1227-34.
- Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y, Fujita T, Nakahara K, Fukumoto S, Yamashita T. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 429-35.
- White KE, Larsson TE, Econs MJ. The role of specific genes implicated as circulating factors involved in normal and disordered phosphate homeostasis: frizzled related protein-4, matrix extracellular phosphoglycoprotein, and fibroblast growth factor 23. *Endocr Rev* 2006; 27: 221-41.

38. Aono Y, Shimada T, Yamazaki Y, Hino R, Takeuchi M, Fujita T et al. The neutralization of FGF-23 ameliorates hypophosphatemia and rickets in Hype mice. Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, Minneapolis, Minnesota, 2003; 1056.
39. Garabedian M. Regulation of phosphate homeostasis in infants, children, and adolescents, and the role of phosphatonins in this process. *Curr Opin Pediatr* 2007; 19: 488-91.
40. Bianchini JW, Stambler AA, Harrison HE. Familial hypophosphatemic rickets showing autosomal dominant inheritance. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1971; 7: 287-95.
41. ADHR Consortium. Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF-23. *Nat Genet* 2000; 26: 345-8.
42. White KE, Carn G, Lorenz-Depiereux B, Benet-Pages A, Strom TM, Econs MJ. Autosomal dominant hypophosphataemic rickets mutations stabilize in FGF-23. *Kidney Int* 2001; 60: 2079-86.
43. Farrow EG, Davis SI, Ward LM, Summers LJ, Bubbear JS, Keen R, Stamp TCB, Baker LRI, Bonewald LF, White KE. Molecular analysis of DMP1 mutants causing autosomal recessive hypophosphataemic rickets. *Bone* 2009; 44 (2): 287-94.
44. Feng JQ, Ward LM, Liu S, Lu Y, Xie Y, Yuan B et al. Loss of DMP1 causes rickets and osteomalacia and identifies a role for osteocytes in mineral metabolism. *Nat Genet* 2006; 38: 1310-5.
45. Qin C, Baba O, Butler WT. Posttranslational modifications of sibling proteins and their roles in osteogenesis and dentinogenesis. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004; 15: 126-36.
46. Eyskens B, Proesmans W, Van Damme B, Lateur L, Bouillon R, Hoogmartens M. Tumour-induced rickets: a case report and review of the literature. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 462-8.
47. Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV, Merino MJ, Friedman E, Spiegel AM. Activating mutations of the stimulatory G protein in McCune-Albright syndrome. *N Engl J Med* 1991; 325: 1688-95.
48. Collins MT, Chebli C, Jones J et al. Renal phosphate wasting in fibrous dysplasia of bone is part of a generalized renal tubular dysfunction similar to that seen in tumor-induced osteomalacia. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 806-13.
49. Riminucci M, Collins MT, Fedarko NS, Cherman N, Corsi A, White KE, Waguespack S, Gupta A, Hannon T, Econs MJ, Bianco P, Gehron Robey P. FGF-23 in fibrous dysplasia of bone and its relationship to renal phosphate wasting. *J Clin Invest* 2003; 112: 683-92.
50. Beighton P. Osteoglophonic dysplasia. *J Med Genet* 1989; 26: 572-6.
51. White KE, Cabral JM, Davis SI et al. Mutations that cause osteoglophonic dysplasia define novel roles for FGFR1 in bone elongation. *Am J Hum Genet* 2005; 76: 361-7.
52. Zeger MD, Adkins D, Fordham LA, White KE, Schoenau E, Rauch F, Loechner KJ. Hypophosphataemic rickets in opsismodysplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20 (1): 79-86.
53. Hoffman WH, Juppner HW, Deyoung BR, O'Dorisio MS, Given KS. Elevated fibroblast growth factor-23 in hypophosphatemic linear nevus sebaceous syndrome. *Am J Med Genet* 2005; 134: 233-6.
54. Tieder M, Modai D, Samuel R, Arie R, Halabe A, Bab I, Gabizon D, Liberman UA. Hereditary hypophosphataemic rickets with hypercalciuria. *N Engl J Med* 1985; 312: 611-7.
55. Lorenz-Depiereux B, Benet-Pages A, Eckstein G, Tenenbaum-Rakover Y, Wagenstaller J, Tiosano D, Gershoni-Baruch R, Albers N, Lichtner P, Schnabel D, Hochberg Z, Strom TM. Hereditary hypophosphataemic rickets with hypercalciuria is caused by mutations in the sodium-phosphate cotransporter gene SLC34A3. *Am J Hum Genet* 2006; 78: 193-201.
56. Bergwitz C, Roslin NM, Tieder M, Loredon-Osti JC, Bastepe M, Abu-Zahra H, Frappier D, Burkett K, Carpenter TO, Anderson D, Garabedian M, Sermet I, Fujiwara TM, Morga K, Tenenhouse HS, Juppner H. SLC34A3 mutations in patients with hereditary hypophosphataemic rickets with hypercalciuria predict a key role for the sodium-phosphate cotransporter NaPi-IIc in maintaining phosphate homeostasis. *Am J Hum Genet* 2006; 78: 179-92.

Summary

HYPOPHOSPHATEMIC RICKETS

A. Toromanović

Over the past decade, dramatic advances have been made in our understanding of the pathogenesis of the various forms of hypophosphatemic rickets. Although the individual forms of hypophosphatemic rickets are relatively uncommon with the exception of X-linked hypophosphatemic rickets, the recent identification of their genetic defects has resulted in a greater understanding of the complexities of phosphate homeostasis and bone mineralisation. Recent studies of inherited and acquired hypophosphatemic disorders have revealed several novel proteins, named phosphatonins as being essential for the regulation of phosphate homeostasis. Although our knowledge of the molecular mechanisms underlying phosphate metabolism in physiology and disease is far from complete, it will likely lead to better treatment options for hypophosphatemic rickets.

Descriptors: HYPOPHOSPHATEMIC RICKETS, PHOSPHATE HOMEOSTASIS, PHOSPHATONINS