

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ

УДК: 616.71-007.151-056.7-053.2

DOI: DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.3.53.2024.21

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК СІМЕЙНОГО ГІПОФОСФАТЕМІЧНОГО РАХІТУ У ДИТИНИ

*М. Л. Аряєв, Н. Г. Лотиш, Л. Є. Капліна,
В. В. Павлова, В. В. Коронець,
І. В. Головенко*

Одеський національний медичний університет
(м. Одеса, Україна)

Резюме

Х-зчеплений гіпофосфатемічний рахіт – спадковий розлад, спричинений мутаціями в гені PHEX. Гіпофосфатемія викликає порушення мінералізації кісток та в подальшому призводить до затримки зросту, рахітоподібних порушень та ураження інших органів та систем. Клінічно прояви стають значущими в період, коли дитина починає ходити.

Мета роботи – опис клінічного випадку вродженого гіпофосфатемічного рахіту у дитини.

Матеріал та методи дослідження. клінічне, біохімічне, генетичне та візуалізаційне обстеження дитини.

Результати дослідження. У статті наведений клінічний випадок сімейного гіпофосфатемічного рахіту у хлопчика 9 років. Дитина була усиновлена після вилучення з несприятливого психо-соціального оточення та поступила в Одеську обласну дитячу клінічну лікарню з метою уточнення діагнозу та тактики ведення. Мати пред'являла скарги на відставання у психо-фізичному розвитку, порушення пам'яті, наявність психо-соціальних дисфункцій, деформацію кісток верхніх та нижніх кінцівок, грудної клітки та черепу. Під час обстеження виявлено зниження рівня фосфору в крові, підвищений рівень паратгормону та лужної фосфатази, а при проведенні рентгенологічного дослідження – ознаки остеомаляції. На основі диференційного діагнозу з вітамін Д залежним рахітом, мукополісахаридозом, нанізмом, гіперпаратиреозом, метафізарною хондродистрофією виставлено кінцевий діагноз, призначене відповідне лікування.

Висновки. Особливість клінічного випадку полягає у комбінації сімейного гіпофосфатемічного рахіту з аномалією Арнольда-Кіарі і сирингомієлією. Спостереження підтверджує необхідність своєчасної диференційної діагностики рахіту з рахітоподібними захворюваннями.

Ключові слова: гіпофосфатемічний рахіт; аномалія Арнольда-Кіарі; діти.

Вступ

Гіпофосфатемічний рахіт (ГФР) – це генетично обумовлена форма рахіту, яка супроводжується гіпофосфатемією, скелетними (рахітоподібними) порушеннями, затримкою росту дітей і дорослих, ураженням інших органів і систем та стійкістю до лікування ультрафіолетовим випромінюванням або прийому вітаміну D.

Х-зчеплений гіпофосфатемічний рахіт (XLH) є домінуючим розладом і становить понад 80 % усіх сімейних гіпофосфатемій. Його частота становить 3,9 випадків на 100 тис. дітей, народжених живими [1, 2, 3]. Ген, відповідальний за XLH, був ідентифікований на хромосомі Хр22.1 і названий PHEX. Він переважно експресується в кістках і зубах [4]. Мутації PHEX викликають гіпофосфатемію опосередковано через посилення експресії остеоцитами фактора росту фібробластів 23 (FGF23). FGF23 зменшує реабсорбцію фосфату в нирках і тим самим збільшує виведення фосфату [5]. Загальні клінічні ознаки XLH включають деформації нижніх кінцівок, низький зріст, ентезопатії, зубні абсцеси, а також аномалії черепа, такі як краніосиностоз і вада розвитку Арнольда-Кіарі I. Велика кількість інактивуючих варіантів у PHEX може викликати XLH, і немає очевидної кореляції між генотипом і фенотипом [2,6]. У більшості випадків втрата фосфатів у нирках спостерігається з народження, але розлад стає клінічно очевидним, коли дитина починає ходити. Аномалії можуть бути настільки незначними, що вони не спричиняють помітних симп-

томів, або ж настільки тяжкими, що стають причиною викривлення ніг та інших деформацій кісток, болю в кістках та суглобах а також поганого росту кісток і непропорційного низького зросту з короткими кінцівками. Кісткові розростання в місцях прикріплення м'язів можуть обмежувати рухи. Найбільше страждають нижні кінцівки, що призводить до соха vara, genu valgum та genu varum. Аномалії щелепно-лицьової області є поширеними і часто можуть бути причиною скарг (дефекти емалі, абсцеси зубів, тауродонтити) [2, 7, 8]. У більшості дітей препубертатного віку, яких лікують фосфатом і кальцитріолом, рентгенологічні ознаки рахіту зникають, ріст покращується, а деформація нижніх кінцівок не виникає або коригується. Однак, багато дітей потребують і ортопедичного лікування. Лікування дозволяє тимчасово підвищити концентрацію фосфору в сироватці крові, зменшити біль в кістках [3, 7, 9].

Мета роботи: опис клінічного випадку сімейного гіпофосфатемічного рахіту у дитини

Матеріали та методи: клінічне, біохімічне, генетичне та візуалізаційне обстеження дитини

Результати дослідження та їх обговорення

У відділення спеціалізованої допомоги дітям старшого віку Одеської обласної дитячої клінічної лікарні поступив хлопчик 9 років, який був усиновлений після

вилучення з несприятливого психо-соціального оточення, з метою уточнення діагнозу та тактики ведення. При поступленні мати скаржилась на відставання у психо-фізичному розвитку, порушення пам'яті, наявність психо-соціальних дисфункцій, деформацію кісток верхніх та нижніх кінцівок, грудної клітки та черепу. З'ясовано, що у матері О-подібна деформація ніг.

При об'єктивному дослідженні виявлено: стан дитини середньої важкості, присутні ознаки нанізму (вірогідно психо-соціального генезу) – зріст 105 см (-3σ), білково-енергетичної недостатності – вага 18 кг (-3σ). Виражена деформація стегон та гомілок, розширення дистальних метафізарних зон передпліч, реберні чотки [Рис. 1].



Рис. 1. Деформація стегон та гомілок, реберні чотки

Змін при проведенні загального аналізу крові та визначенні глікованого гемоглобіну не виявлено: гемоглобін 130 г/л, еритроцити 5,09 Т/л, лейкоцити 5,66 Г/л, ШОЕ (швидкість осідання еритроцитів) – 5 мм/год, еозинофіли – 8 %, паличкоядерні – 2 %, сегментоядерні – 47 %, лімфоцити – 33 %, моноцити – 10 %; глікований гемоглобін (HbA1c): 5,1 % (норма N 5,6 %).

Проведені біохімічні дослідження крові: лужна фосфатаза 452,7 ОД/л (норма 42-128 ОД/л); амілаза – 34 ОД/л (норма 13,0-53,0 ОД/л); ГТП (глутамінтраспептидаза) 14,0 ОД/л (норма 9,0-18,0 ОД/л).

Рівні глюкози, аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ), білірубину загального та фракцій, холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів фракційно, коефіцієнту атерогенності не перевищували норму. Також не відрізнялись від нормальних значень показники креатиніну, сечовини, креатинфосфокінази, лактатдегідрогенази, ТТГ, тироксину, антитіл до пероксидази.

Рівень фосфору в сироватці крові становив 1,16 ммоль/л (норма – 1,29-2,26 ммоль/л), рівень загального кальцію – 2,44 ммоль/л (норма – 2,18-2,60 ммоль/л), рівень кальцію іонізованого склав 1,19 ммоль/л (норма – 1,1-1,4 ммоль/л).

Вміст паратгормону – 84,9 пг/мл (норма – 12-65 пг/мл), соматомедіну-С (інсуліноподібний фактор росту) склав 93,54 нг/мл (норма 40-255 нг/мл), соматотропного гормону – 1,09 нг/мл (норма 0,09-1,95 нг/мл). Показники вітаміну Д загального (25-ОН) знаходились в межах норми – 37,24 нг/мл.

Висновок щодо біохімічних досліджень: у дитини має місце гіпофосфатемія, підвищений рівень пара-

гормону та активності лужної фосфатази, нормальна концентрація вітаміну Д та кальцію.

Проводився цитогенетичний аналіз – встановлено нормальний чоловічий каріотип.

У загальному аналізі сечі змін не виявлено, в транспорті солей – вміст фосфору склав 51,7 ммоль (норма 7,1-41,9), вміст мікроальбуміну не відрізнявся від референтних значень.

Проведені наступні інструментальні дослідження: УЗД органів черевної порожнини та сечовивідної системи, щитоподібної залози без патології. ЕКГ: синусова аритмія, ЧСС 61-77 уд/хв, вертикальне положення ЕВС, вкорочення інтервалу PQ.

За даними ЕхоЕС: гіпертензивно-нормоцефальний синдром легкого ступеню; за даними ЕЕГ: незначні загально-мозкові зміни біоелектричної активності мозку з перевагою пароксизмальної активності в тета-діапазоні в централь-но-тім'ячовій області. Типові епіфеномени не виявлено.

Проведена рентгенографія кистей рук в прямій проекції (ЕЕД 0,01мзв): процеси осифікації дистальних відділів верхніх кінцівок відповідають віку 9 років $10\text{міс}\pm 9\text{міс}$. Ознаки остеомалаяції – розширення метафізів довгих кісток [Рис. 2А]; рентгенографія кульшових суглобів та нижніх кінцівок в прямій проекції (ЕЕД 1,6 мзв): виражені ознаки остеомалаяції [Рис. 2Б]

На МРТ головного мозку: МР-ознаки мальформації Арнольда-Кіарі 1-2ст., скафоцефалічна деформація черепа. Не виключено фокально-кортикальну дисплазію I типу за Blumeke на рівні лівої потиличної частки. Патологічне кістозне утворення в проекції шишкоподібної залози – кіста. Сирингомієлічні кісти шийного відділу спинного мозку [Рис. 3].

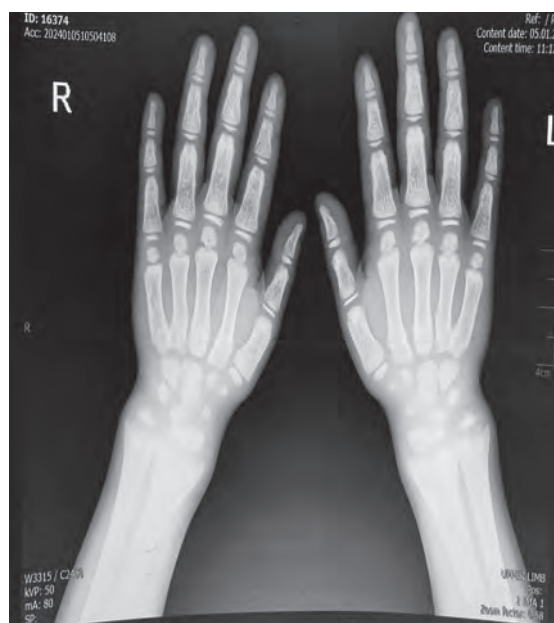


Рис. 2. Рентгенограми пацієнта: А – рентгенограма кистей рук в прямій проекції; Б – рентгенограма кульшових суглобів та нижніх кінцівок в прямій проекції.

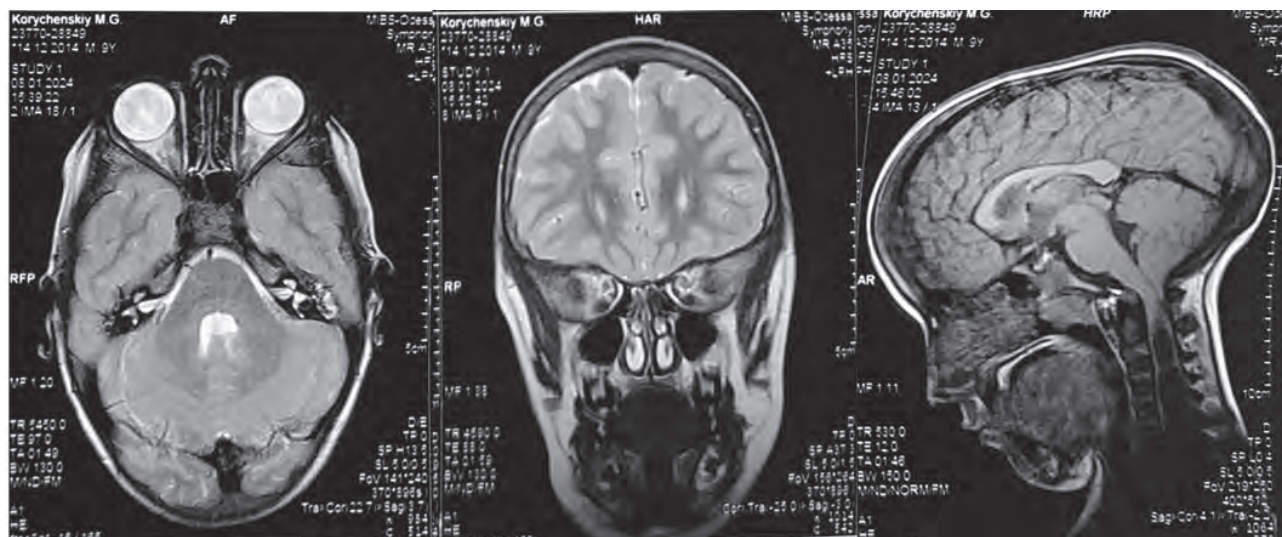


Рис. 3. МРТ головного мозку

Під час перебування в стаціонарі хлопчик був консультований дитячим неврологом, хірургом, генетиком, ендокринологом і офтальмологом. На підставі скарг, анамнестичних, клініко-лабораторних і рентгенологічних даних у дитини виставлено діагноз: сімейний гіпофосфатемічний рахіт (Х-зчеплена гіпофосфатемія). Вторинний нанізм генетичного та психо-соціального походження. Білково-енергетична недостатність. Сколіоз. Х-подібна деформація гомілок. Аномалія Арнольда-Кіарі. Сирингомієлія.

Призначене наступне лікування: кальцитріол 10-20 нг/кг на добу, фосфор 40-100 мг/кг на добу, гідрохлоргіазид – 3 мг/кг на добу, генотропін 0,035 мг/кг на добу. В Україні поки що не доступний Буросуаб (Крісвіта/Crivita), який є першим препаратом у США для лікування захворювання. Рекомендована консультація ортопеда для визначення показання до ортопедичної корекції та консультація нейрохірурга для уточнення тактики ведення аномалії Арнольда-Кіарі.

Висновок. Особливість даного клінічного випадку полягає у комбінації сімейного гіпофосфатемічного рахіту з аномалією Арнольда-Кіарі і сирингомієлією. Спостереження підтверджує необхідність своєчасної диференційної діагностики рахіту з рахітоподібними захворюваннями. Встановлення правильного клінічного діагнозу та патогенетичне лікування сприятиме зменшенню втрати фосфору в каналцях нирок, покращенню мінерального обміну і якості життя. Призначення гормону зросту впливатиме на зменшення проявів нанізму.

Принципи біоетики дотримані. Стаття написана з урахуванням положень Гельсінської декларації та стандартів клінічних досліджень GCP.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Джерело фінансування: стаття опублікована без будь-якої фінансової підтримки.

Література:

1. Глоба СВ, Зелінська НБ, Бегутова ТМ, Іваненко ЛВ, Перетятко Ю. Гіпофосфатемічний рахіт. Клінічні випадки. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2022;1:89-102. DOI: <http://dx.doi.org/10.30978/CEES-2022-1-89>
2. Кіцера НІ, Ковальчук ЛС, Рожко ММ. Генетична патологія і її стоматологічні прояви. Івано-Франківськ-Львів: Афіша; 2021. 240с.
3. Gizard A, Rothenbuhler A, Pejın Z, Finidori G, Glorion C, de Billy B, et al. Outcomes of orthopedic surgery in a cohort of 49 patients with X-linked hypophosphatemic rickets (XLHR). *Endocr Connect.* 2017;6(8):566-73. DOI: <https://doi.org/10.1530 %2FEC-17-0154>
4. Scheinman SJ, Carpenter T. Hereditary hypophosphatemic rickets and tumor-induced osteomalacia. UpToDate [Internet]. 2023 [updated 2023 May 11; cited 2024 Apr 7]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/hereditary-hypophosphatemic-rickets-and-tumor-induced-osteomalacia>
5. Robinson M-E, AlQuorain H, Murshed M, Rauch F. Mineralized tissues in hypophosphatemic rickets. *Pediatr Nephrol.* 2020;35:1843-54. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00467-019-04290-y>
6. Bitzan M, Goodyer PR. Hypophosphatemic Rickets. *Pediatr Clin North Am.* 2019;66(1):179-207. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.09.004>
7. Ackah SA, Imel EA. Approach to Hypophosphatemic Rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(1):209-20. DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac488>
8. Linglart A, Biosse-Duplan M, Briot K, Chaussain C, Esterle L, Guillaume-Czitrom S, et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocr Connect.* 2014;3(1): R13-R30. DOI: <https://doi.org/10.1530/ec-13-0103>
9. Imel EA. Congenital Conditions of Hypophosphatemia in Children. *Calcif Tissue Int.* 2021;108(1):74-90. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00223-020-00692-5>

CLINICAL CASE OF FAMILIAL HYPOPHOSPHATEMIC RICKETS IN A CHILD

M. Aryayev, N. Lotysh, L. Kaplina, V. Pavlova, V. Koropets, I. Golovenko

Odesa National Medical University¹
(Odesa, Ukraine)

Summary.

X-linked hypophosphatemic rickets is an inherited disorder caused by mutations in the PHEX gene (phosphate-regulating protein with homology to endopeptidases on the X chromosome). Chronic hypophosphatemia leads to impaired bone mineralization, resulting in growth retardation, rickets, and damage to other organs and systems, including maxillofacial abnormalities. Clinically, these manifestations become significant when the child begins to walk.

The purpose of the study is to describe a clinical case of congenital hypophosphatemic rickets in a child.

Material and methods of the study. clinical, biochemical, genetic and imaging examination of the child

Results of the study. The article presents a clinical case of a 9-year-old boy, who was adopted after being removed from an unfavorable psychosocial environment and admitted to the Odesa Regional Children's Clinical Hospital to clarify the diagnosis and treatment tactics. On admission, the mother reported complaints of delayed psychophysical development, memory impairment, psychosocial dysfunction, deformities of the bones of the upper and lower extremities, chest and skull. The examination revealed a decrease in the level of phosphorus in the blood, increased levels of parathyroid hormone and alkaline phosphatase, and signs of osteomalacia in the x-ray. The differential diagnosis included vitamin D-dependent rickets, mucopolysaccharidosis, nanism, hyperparathyroidism, and metaphyseal chondrodystrophy. Based on the data obtained, the final diagnosis was made and appropriate treatment was prescribed.

Conclusions. The expanded differential diagnosis of rickets with rickets-like diseases contributed to the correct clinical diagnosis. Timely pathogenetic treatment reduces renal tubular phosphorus loss, improves mineral metabolism and quality of life. Prescription of growth hormone will reduce the manifestations of nanism.

Key words: Hypophosphatemic Rickets; Arnold-Chiari Anomaly; Children.

Контактна інформація:

Аряєв Микола Леонідович – член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії № 1 Одеського національного медичного університету (м. Одеса, Україна)

e-mail: aryayev.nl@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3181-7518>

Researcher ID (Web of Science): <https://www.webofscience.com/wos/author/record/AAA-2739-2020>

Author ID (Scopus): <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6508021037>

Лотиш Надія Григорівна – к.мед.н., доцент, доцент кафедри педіатрії № 1 Одеського національного медичного університету (м.Одеса, Україна).

e-mail: nlotysh@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/orcid-search/search?searchQuery=0000-0002-0569-5855>

Researcher ID (Web of Science): <https://www.webofscience.com/wos/author/record/JUF-8843-2023>

Contact information:

Mykola Aryayev – Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Paediatrics No. 1, Odesa National Medical University (Odesa, Ukraine)

e-mail: aryayev.nl@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3181-7518>

Researcher ID (Web of Science): <https://www.webofscience.com/wos/author/record/AAA-2739-2020>

Author ID (Scopus): <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6508021037>

Nadiia Lotysh – PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Paediatrics No. 1, Odesa National Medical University (Odesa, Ukraine).

e-mail: nlotysh@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/orcid-search/search?searchQuery=0000-0002-0569-5855>

Researcher ID (Web of Science): <https://www.webofscience.com/wos/author/record/JUF-8843-2023>

Капліна Лариса Євгенівна – к.мед.н., доцент, доцент кафедри педіатрії № 1 Одеського національного медичного університету (м.Одеса, Україна).

e-mail: lkaplina@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1046-4955>

Researcher ID (Web of Science): <https://www.webofscience.com/wos/author/record/GQO-9717-2022>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58173743100>

Павлова Вікторія Володимирівна – асистент кафедри педіатрії № 1 Одеського національного медичного університету (м.Одеса, України).

e-mail: pavlova_v_v@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9996-391X>

Researcher ID (Web of Science): <https://www.webofscience.com/wos/author/record/GQP-0227-2022>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58172886200>

Коропєць Віра Василівна – к.мед.н., асистент кафедри педіатрії № 1 Одеського національного медичного університету (м.Одеса, Україна).

e-mail: vira.koropets@onmedu.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-8307-8000>

Researcher ID (Web of Science): <https://www.webofscience.com/wos/op/publications/add>

Головенко Ірина Вікторівна – завідувач відділенням спеціалізованої допомоги дітям старшого віку КНП «Одеська обласна дитяча клінічна лікарня» Одеської обласної ради (м. Одеса, Україна).

e-mail: holovenkoiryna1@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-4559-3302>

Researcher ID (Web of Science): <https://www.webofscience.com/wos/author/record/KOE-0865-2024>

Larysa Kaplina – PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Paediatrics No. 1 of Odesa National Medical University (Odesa, Ukraine).

e-mail: lkaplina@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1046-4955>

Researcher ID (Web of Science): <https://www.webofscience.com/wos/author/record/GQO-9717-2022>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58173743100>

Viktoriia Pavlova – Assistant of the Department of Paediatrics No. 1 of Odesa National Medical University (Odesa, Ukraine).

e-mail: pavlova_v_v@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9996-391X>

Researcher ID (Web of Science): <https://www.webofscience.com/wos/author/record/GQP-0227-2022>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=58172886200>

Vira Koropets – Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Paediatrics No. 1 of Odesa National Medical University (Odesa, Ukraine).

e-mail: vira.koropets@onmedu.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-8307-8000>

Researcher ID (Web of Science): <https://www.webofscience.com/wos/op/publications/add>

Iryna Golovenko – Head of the Department of Specialised Care for Older Children of the Odesa Regional Children's Clinical Hospital of the Odesa Regional Council (Odesa, Ukraine).

e-mail: holovenkoiryna1@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-4559-3302>

Researcher ID (Web of Science): <https://www.webofscience.com/wos/author/record/KOE-0865-2024>



Надійшло до редакції 27.07.2024 р.

Підписано до друку 20.09.2024 р.