

# Tilnærming til sykdom i kalsium- og fosfatmetabolismen

Trond Markestad<sup>1</sup>, Damien Brackman og Lage Aksnes

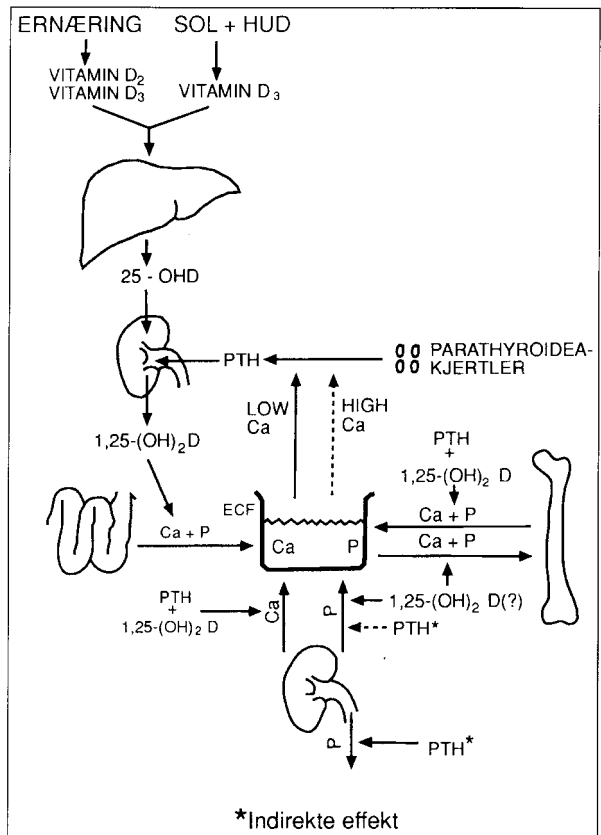
Barneklubnikken, Haukeland Sykehus, 5021 Bergen

Dette er sykdommer som oftest avslører seg ved hypokalsemi, hyperkalsemi eller skjelettforandringer. I dette kapitlet vil noen av de viktigste pediatrike sykdommene omtales. Det legges spesielt vekt på forståelse av patofysiologi ved forstyrrelsen i benmineralstoffskiftet, og på en logisk tilnærming til utredning. Rakitt og renal osteodystrofi vil omtales spesielt.

## Regulering av kalsium- og fosfatstoffskiftet

Samspeilet mellom parathormon (PTH) og den aktive formen for vitamin D ( $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ ) har som viktigste funksjon å opprettholde et normalt serumnivå av kalsium (se-Ca) og fosfat (se-P) (Figur 1). Den viktigste funksjonen for  $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$  er å fremme Ca-absorpsjon fra tarmen (1-4). Et fall i se-Ca fører til økt syntese av PTH, som i sin tur stimulerer  $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ -syntesen i nyretubuli. Normalt nivå av se-Ca er nødvendig for mange fysiologiske prosesser, og et normalt Ca x P- produkt i serum er nødvendig for en normal mineralisering av skjelettet. Høye konsentrasjoner av  $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$  kan også, sammen med PTH, bidra til å opprettholde se-Ca-nivået ved å stimulere resorpsjon fra skjelettet.

Fosfat absorberes i stor grad uavhengig av hormonelle faktorer selv om hypofosfatem i stimulerer til syntese av  $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$  som igjen fremmer opptak av P fra tarmen. Se-P er avhengig av inntak, men reguleres først og



Figur 1. Regulering av vitamin D- og benmineralmetabolismen. —> stimulerer ---> hemmer.

fremst gjennom nyrene ved sammensatte prosesser der  $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$  og PTH er av betydning (5).

Alkaliske fosfatase er knyttet til osteoblastaktivitet, og serumnivået (se-ALP) er derfor normalt høyt i barnealderen, og spesielt i aktive vekstfaser, og forhøyet ved sykdommer med økt osteoblastaktivitet som rakitt og renal osteodystrofi.

<sup>1</sup>: Korrespondanse til:  
Professor Trond Markestad  
Barneklubnikken  
Haukeland sykehus  
5021 Bergen  
Tlf: 55975200  
Fax: 55975159  
E-post: tmar@haukeland.no

## Analyser og tolking av prøvesvar

De ulike vitamin D-metabolittene kan måles i plasma eller serum, men på grunn av små mengder er metodene kompliserte (6). Resultatene gis vanligvis som en sum av D<sub>2</sub>- og D<sub>3</sub>-formene av vitaminet. Disse har tilnærmet samme biologiske aktivitet.

Vitamin D er først og fremst lagringsformen av vitaminet, og det finnes vesentlig i fettvev. Etter en solrik sommer kan dette lageret dekke behovet gjennom vinteren. Plasmakonsentrasjonen av vitamin D gir imidlertid ikke noe bilde av vitamin D-status eller metabolisme. Vitamin D omdannes til 25-OHD i leveren (Figur 1). Plasmakonsentrasjonen av 25-OHD har vist seg å være en pålitelig parameter for vitamin D-status og samsvarer godt med både inntak av vitamin D i kosten og grad av soleksponering (3). Ved spørsmål om vitamin D-mangel eller overdosering er det tilstrekkelig å måle 25-OHD. Som vist i Tabell 1 er spennet i normalområdet stort. Verdier mellom 20-30 nmol/l gir indikasjon på utilstrekkelig lager av vitamin D mens verdier < 20 nmol/l er klar indikasjon på vitamin D-mangel. Verdier over normalområdet tyder på intoksikasjon. Halveringstiden for 25-OHD i blodet er ca 20 dager, men ved intoksikasjon kan nivået holde seg høyt i mange måneder fordi det tar lang tid å tømme depotene.

I nyrene metaboliseres 25-OHD til 24,25-(OH)<sub>2</sub>D eller 1,25-(OH)<sub>2</sub>D under streng metabolsk og endokrin kontroll (Figur 1). De to hydroksyleringssystemene reagerer på samme stimuli, men med motsatt respons. Ved hypokalsemi vil dannelsen av 1,25-(OH)<sub>2</sub>D være dominerende mens 24,25-(OH)<sub>2</sub>D dannes i mindre grad. Ved hyperkalsemi er forholdet omvendt. 24,25-(OH)<sub>2</sub>D har liten biologisk aktivitet, og 24-hydroksylering er første steg i inaktivering og nedbrytning av vitamin D-

metabolitter. Plasmanivået av 24,25-(OH)<sub>2</sub>D følger i stor grad nivået av 25-OHD, og er normalt 3-6% av dette. Plasmakonsentrasjonen er lav ved vitamin D-mangel og nyresvikt. Ved behandlingsstart av vitamin D-mangel vil plasmakonsentrasjonen av 25-OHD raskt stige til normalt nivå og 1,25-(OH)<sub>2</sub>D vil vise forhøyede verdier, mens 24,25-(OH)<sub>2</sub>D-nivået forblir lavt den første tiden. I mange tilfeller blir blodprøve av pasienter med mistanke om vitamin D-mangel tatt etter at vitamin D-tilførsel har startet. Lavt nivå av 24,25-(OH)<sub>2</sub>D sammen med normalt nivå av 25-OHD og høyt nivå av 1,25-(OH)<sub>2</sub>D kan da vise at det har vært vitamin D-mangel.

Den aktive metabolitten 1,25-(OH)<sub>2</sub>D er en viktig regulator av se-Ca, og bestemmelse av 1,25-(OH)<sub>2</sub>D gir et godt mål for organismens kalsiumomsetning. Dette går også fram av at normalområdet er høyere under vekst og graviditet (Tabell 1). Normalområdene er vide, noe som skyldes individuelle forhold i kalkomsetningen, ulik mengde Ca og P i kosten, og en rekke andre forhold. Nivået av 1,25-(OH)<sub>2</sub>D er også avhengig av vitamin D-bindende protein (DBP) da det er den frie fraksjonen av 1,25-(OH)<sub>2</sub>D som har biologisk aktivitet. Ved tilstander med redusert eller økt DBP-konsentrasjon, vil totalkonsentrasjonen av 1,25-(OH)<sub>2</sub>D variere tilsvarende. Østrogen øker mens androgener senker DBP-nivået. Bestemmelse av 1,25-(OH)<sub>2</sub>D kan gi viktig informasjon ved diagnostikk av ulike forstyrrelser i kalkomsetningen. Selv om konsentrasjonen ligger innenfor normalområdet, må resultatet alltid vurderes i sammenheng med andre analyser som se-Ca, se-P og se-PTH.

## Hypokalsemi

Hovedsymptomene ved hypokalsemi er tetani, kramper, tremor, irritabilitet, muskelsmerter og hjertearytmier, men i nyfødtp perioden kan

**Tabell 1.** Normale plasmakonsentrasjoner av vitamin D-metabolitter. Forskningslaboratoriet, Barneklivnikken, Haukeland sykehus.

Alder/grupper	25-OHD (nmol/l)	24,25-(OH) <sub>2</sub> D (nmol/l)	1,25-(OH) <sub>2</sub> D (pmol/l)
0 - 1/2 år	25-130	1-8	60-210
1/2 - 10 år	25-130	1-8	70-190
11 - 17 år	30-150	1-9	65-180
Voksne	30-150	1-9	50-145
Gravide, 3. trimester	30-150	1-9	120-300

symptomene være uspesifikke. Årsaker til hypokalsemi er angitt i Tabell 2 (1,2).

Forbigående *neonatal hypokalsemi* er vanlig i 1. leveuke hos premature og syke nyfødte og krever vanligvis ingen utredning bortsett fra å utelukke *hypomagnesemi* dersom hypokalsemi er spesielt uttalt, ikke responderer på tilførsel av Ca eller har et uvanlig eller mer langvarig forløp enn grunnsykdommen skulle tilsi.

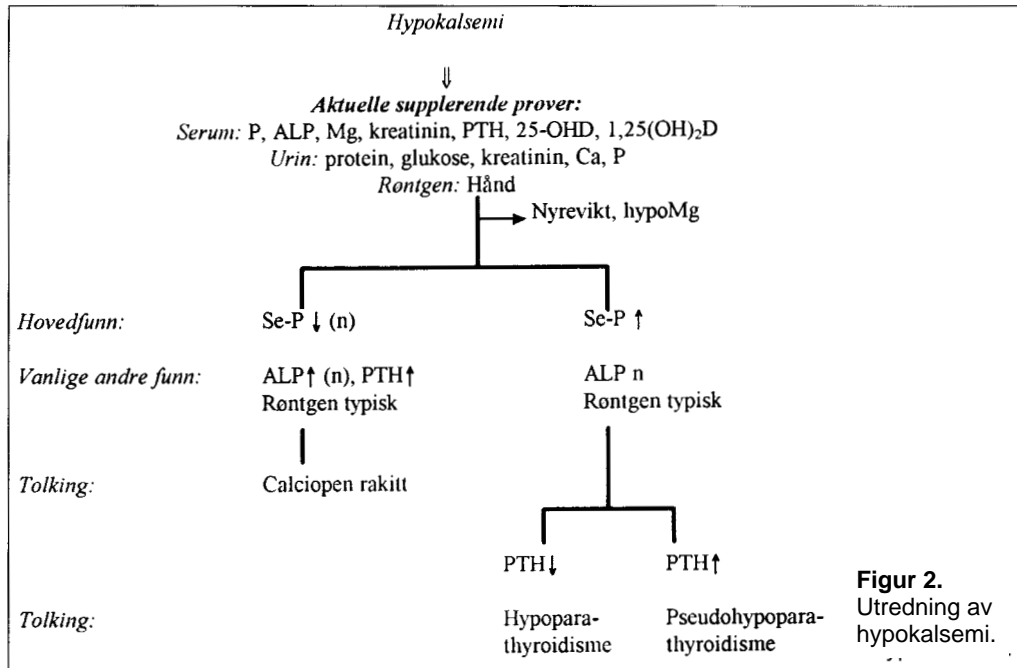
Figur 2 er et forslag til utredning og tolking av hypokalsemi etter nyfødtp perioden. Diagnoser som nyresvikt og hypomagnesemi vil

avsløres med bare noen av disse analysene, men ofte vil et helt batteri være nødvendig for å karakterisere sykdommen. Tidlig vitamin D-mangel rakitt kan mangle røntgenfunn, og se-P og se-ALP kan være innenfor normalområdet (7,8).

*Hypoparathyroidisme* kan opptre sammen med varierende grader av immunsvikt (thymushypoplasi) og medfødte hjertefeil, spesielt konotrunkale feil som *coarctatio aortae* og *truncus arteriosus*. Ved DiGeorge syndrom er

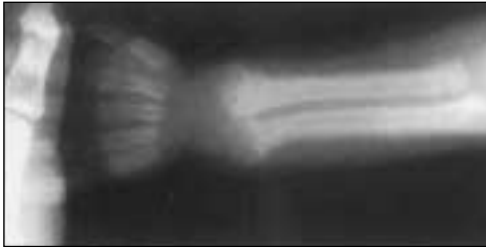
**Tabell 2.** Årsaker og viktigste patofysiologiske mekanisme ved hypokalsemi

Diagnose	Underliggende årsak
Neonatal hypokalsemi	Forbigående hypoparathyroidisme ved prematuritet og sykdom, maternell hyperparathyroidisme, Mg-mangel
Hypoparathyroidisme	Aplasi/hypoplasi av parathyroidea, autoimmun hypoparathyroidisme
Pseudohypoparathyroidisme	PTH-resistens p.g.a. reseptordefekt
Hypomagnesemi	Nyfødte, generell og spesifikk malabsorpsjon, nyretubuli-defekter
Calciopen rakitt	Vitamin D-mangel, vitamin D-avhengig rakitt
Renal osteodystrofi	Hyperfosfatemi, mangelfull syntese av 1,25-(OH) <sub>2</sub> D
Forskjellig	Pancreatitt, langvarig furosemidbehandling



**Figur 2.** Utredning av hypokalsemi.

det minst hypoparathyroidisme og thymushy-  
poplasi, og barna har et typisk utseende (1).  
Hos de fleste barna kan det påvises en delesjon  
på kromosom nr 22 (9). Hypoparathyroidisme  
opptrer også isolert og som ledd i endokrinopa-  
tier (1,2). Hypomagnesemi kan føre til nedsatt  
sekresjon og respons på PTH. Ved *pseudohy-  
poparathyroidisme* er det PTH resistens. Barna  
er vanligvis noe kortvokste og lubne, har korte  
brede hender, typiske funn ved røntgenunder-  
søkelser av hender og andre deler av skjelettet,  
og forkalkninger i bløtdeler (1).



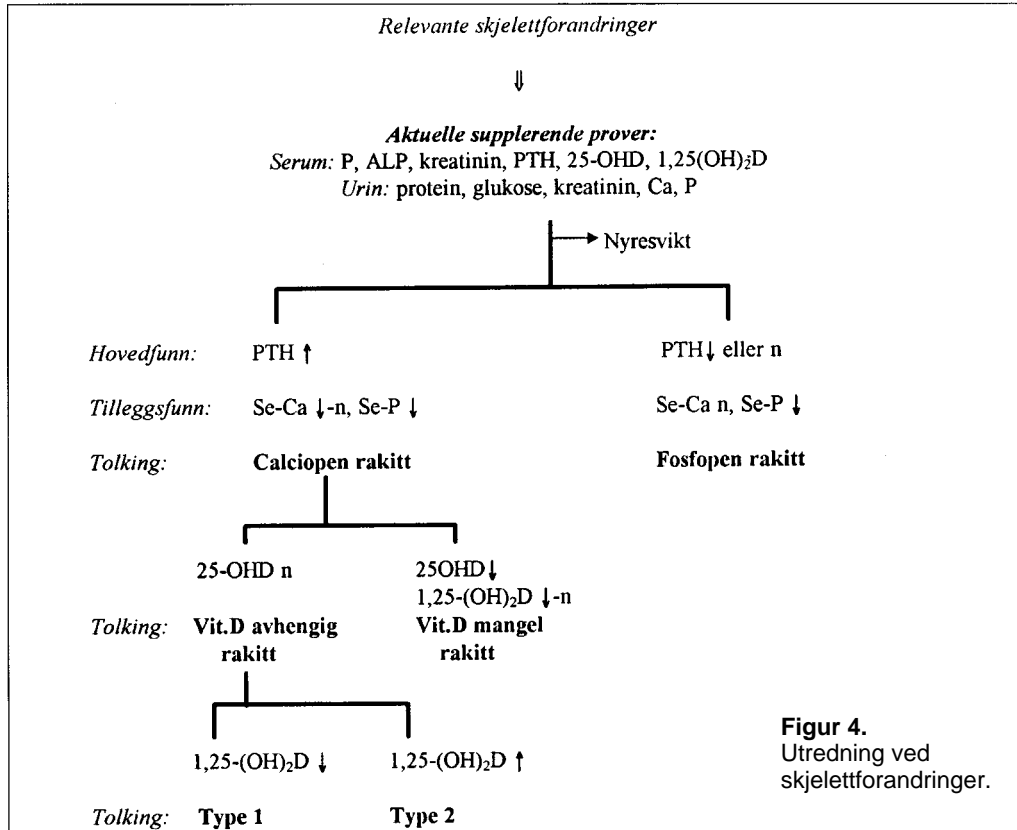
**Figur 3.** Typiske rakittfunn på røntgenbilde av håndrot.

## Skjelettforandringer

Skjelettforandringene ved pseudohypoparathyroidisme er omtalt. De typiske funn ved forstyrrelser i benmineralstoffskiftet er rakittforandringer. Typisk er metafysene brede og skålformete, og har en ujevn og oppflosset kontur mot epifysen. Mineraltettheten er nedsatt (osteopeni), spesielt i vekstsonene (Figur 3).

Skjelettforandringene kan være oppdaget p.g.a. utredning for skjelettsmerter, kliniske tegn til rakitt, vekstsvikt eller hypokalsemi. Et forslag til algoritme for videre utredning er skissert i Figur 4.

Rakitt kan skilles i *calciopen* og *fosfopen rakitt* (1). Ved calciopen rakitt er årsaken mangelfull intestinal absorpsjon av kalsium p.g.a. mangel på eller manglende effekt av  $1,25-(OH)_2D$ . Dette kan skyldes mangel på substrat (vitamin D-mangel p.g.a. mangelfull soleksporering eller lavt vitamin D-inntak i kosten, malabsorpsjon av fettløselige vitaminer eller mangelfull hydroksylering av vitamin D



til 25-OHD p.g.a. leversvikt), mangelfull syntese av 1,25-(OH)<sub>2</sub>D p.g.a. nyresykdom eller mangel på 1,25-(OH)<sub>2</sub>D hydroksylase, eller mangelfull effekt av 1,25-(OH)<sub>2</sub>D p.g.a. perifer reseptordefekt (Tabell 3). Fosfopen rakitt kan skyldes mangelfull P-inntak, noe som i praksis bare rammer små premature barn som får morsmelk uten P-tilskudd og barn på langvarig P-fattig intravenøs ernæring, eller mangelfull reabsorpsjon av P fra nyretubuli (Tabell 3).

### Vitamin D-mangel rakitt

I Norge forekommer dette hyppigst hos innvandrerbarn, og spesielt pakistanere i de første 2 leveår (3,4,7,8,10,11). Mørk hud, liten eksponering for sol og spesielle diettvaner bidrar til vitamin D-mangel (12). I tidlige stadier kan hypokalsemi og følger av denne være eneste symptomer og funn (7,8). ALP kan være normal og det behøver ikke å være skjelettforandringer røntgenologisk. Hos norske barn sees rakitt gjerne etter langvarig morsmelkernæring uten vitamin D-tilskudd. Dersom barnet ut fra sykehistorie har fått tilstrekkelig med vitamin D, bør det utredes med tanke på malabsorpsjon selv om barnet ikke er dystrofisk.

Typisk vil 25-OHD-nivået være svært lavt, 1,25-(OH)<sub>2</sub>D lavt eller innenfor normalområ-

det, og PTH forhøyet på diagnosetidspunktet (7,10). Etter påbegynt vitamin D-behandling vil 1,25-(OH)<sub>2</sub>D i løpet av et par dager stige til verdier langt over normalområdet og holde seg høyt inntil skjelettforandringene er tilhelet etter 8-10 uker på behandling. Forhøyet 1,25-(OH)<sub>2</sub>D er normalt i denne situasjonen med sekundær hyperparathyroidisme for å sikre en maksimal Ca- og P-absorpsjon fra tarmen. På diagnosetidspunktet, og spesielt hvis barnet har vært innlagt ved sykehus noen dager før blodprøvetaking, vil 1,25-(OH)<sub>2</sub>D-nivået allerede kunne være forhøyet på diagnosetidspunktet (10).

En praktisk behandling av vitamin D-mangel rakitt er å gi 1,5 mg (60.000 IE) vitamin D i form av innholdet i 2 kapsler AFI D<sub>2</sub> Forte hver annen dag 3 ganger og deretter fortsette med daglig tran eller et multivitaminpreparat i det dobbelte av vanlig anbefalt profylaktisk dose i ca 10 uker. Rakitt vil da normalt være kurert bedømt ut fra normale serumverdier av Ca, P og ALP, og røntgenologisk normalisering av skjelettforandringene (10). Start av vitamin D-behandling kan utløse et forbigående fall i se-Ca, og de første 1-2 ukene bør det derfor gis et daglig kosttilskudd med ca. 1 gram elementært kalsium fordelt på 4-6 doser som kalsiumkarbonat eller kalsiumlaktat.

**Tabell 3.** Biokjemiske funn og kliniske symptomer ved forskjellige former for rakitt (↓ = nedsatt, ↑ = forhøyet, n = normalt)

Type rakitt	se-Ca	se-P	ALP	25-OHD	1,25--(OH) <sub>2</sub> D	PTH	Urin a.s. <sup>1</sup>	Skjelett forandr	Smerte, ømhet	Muskel hypoton	Tetani
<i>Calciopen rakitt</i>								ja	ja	ja	ja
Vitamin D-mangel											
Malabsorpsjon	↓ - n	↓	↑	↓	↓ - n-↑ <sup>2</sup>	↑	↑				
Leversykdom											
Antiepileptika											
Nyresvikt	↓ - n	↑	↑	n	↓ - n	↑	var. <sup>3</sup>				
Vit.D-avhengig type 1	↓	↓ - n	↑	n	↓	↑	↑				
<i>Fosfopen rakitt</i>								ja	nei	nei	nei
<i>Kostmangel</i>	n - ↑	↓	↑	n	↑	n	n				
<i>Renalt tap</i>											
-Arvelig hypofosfatemisk	n	↓	↑	n	n - ↓	n	n				
-Fanconi-syndromer	n	↓	↑	n	n - ↓	n	↑				
-Renal tubulær acidose	n	↓	↑	n	n	n	n				
-Tumor	n	↓	↑	n	↓	?	n				
Målorganresistens for 1,25-(OH) <sub>2</sub> D (vit. D-avhengig rakitt type 2)	↓	↓ - n	↑	n	↑	↑	↑	ja	ja	ja	ja

<sup>1</sup>aminosyrer; <sup>2</sup>forhøyete verdier i løpet av 2-3 dager etter vitamin D-tilskudd. <sup>3</sup>variabelt

### Vitamin D-avhengig rakitt

Type 1 behandles med 1,25-(OH)<sub>2</sub>D (Rocaltrol.) eller 1-α-(OH)-vitD (Etalpa) som omdannes til 1,25-(OH)<sub>2</sub>D i leveren. Ved type 2 er det endeorganresistens for 1,25-(OH)<sub>2</sub>D. Behandlingen er vanskelig og består av massive doser 1,25-(OH)<sub>2</sub>D og kalsium (1,2,13).

### Hypofosfatemisk rakitt

*Prematuritetsrakitt* skyldes at morsmelken har langt lavere innhold av fosfat, og delvis av kalsium, enn det fosteret normalt får tilført over placenta i siste trimester av svangerskapet (1,2,14,15). Premature barn med en fødselsvekt mindre enn ca. 1500 gram som får morsmelk, må derfor gis tilskudd av Ca og spesielt P for å unngå osteopeni og rakitt p.g.a. fosfatmangel. Hypofosfatemi vil vise seg biokjemisk som lavt se-P (< 1,60 mmol/l), normalt eller moderat forhøyet se-Ca, høyt se-ALP (> 1000 IE) og lav konsentrasjon av P i urinen (< ca. 10 mmol/l) (egne erfaringer) lenge før osteopeni, rakittforandringer og brudd er synlige ved røntgenundersøkelser.

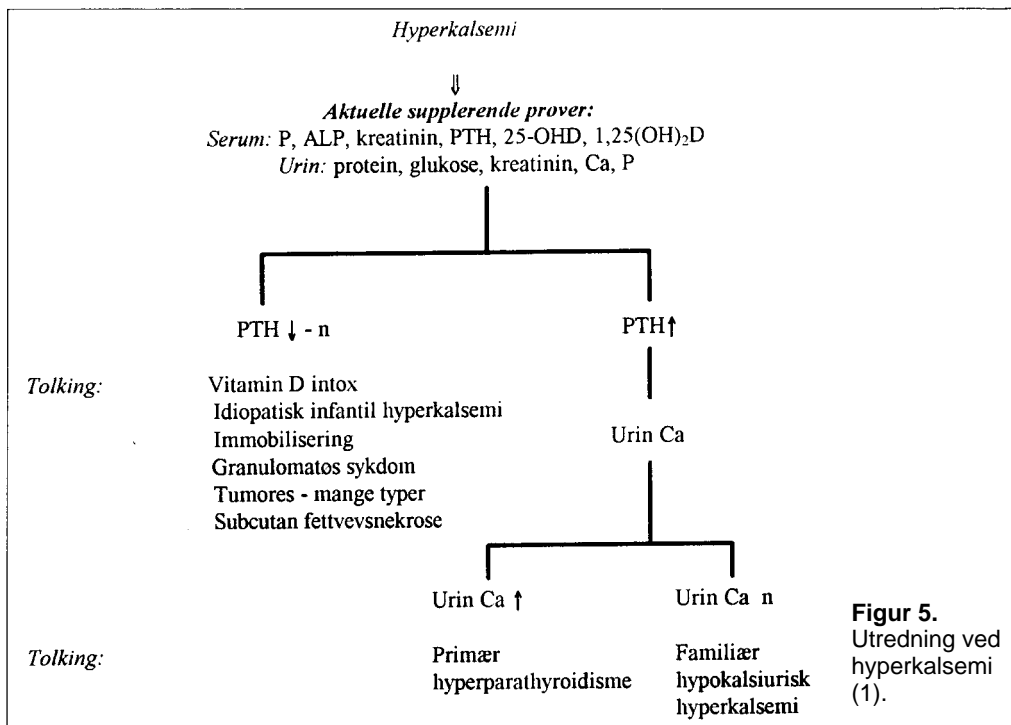
*Familiær hypofosfatemisk rakitt (X-bundet hypofosfatemisk rakitt)* skyldes mangelfull reabsorpsjon av P i nyretubuli p.g.a. en arvelig (oftest X-bundet dominant) betinget enzymdefekt (1,2,16). Se-Ca er normal, men se-P er svært lav, vanligvis mindre enn 0,9 mmol/l når barnet utvikler symptomer ved 1-2 års alder. Hos barn som kan ha arvet sykdommen, bør se-P overvåkes i spedbarnsalderen. Se-P er normal ved fødsel, men vil falle til under normalt nivå i løpet av de første levemånedene (17). Det er viktig å vite at se-P normalt er ca 60% høyere i spedbarnsalderen enn senere i livet, og ved denne sykdommen vil se-P ofte falle til under 1,3 mmol/l først ved 6 måneders alder. Behandlingen består av aktiv vitamin D-metabolitt (1,25-(OH)<sub>2</sub>D eller 1-α-(OH)-vitD i dose 20-60 ng/kg/dag kombinert med fosfattilskudd på 0,5 - 1 g elementært P pr dag (60-100 mg/kg/dag) fordelt på 4 - 6 doser hos små barn og 1-4 g/dag hos større barn (1,2,17-19). Behandlingsmålet er tilheling av rakitt, normal lengdevekst og ingen komplikasjoner. Se-P bør holdes over 1 mmol/l, og barnet må følges regelmessig for å forhindre hyperkalsemi, hyperkalsiuri og nefrokalsinose. Urin kalsium/kreatinin ratio bør holdes under 0,7 når u-Ca og u-kreatinin måles i mmol/l og døgn-

mengden for Ca under 4 mg/kg/døgn (19). Risiko for nefrokalsinose har direkte sammenheng med fosfatdose (18) slik at fosfatinntaket bør holdes lavest mulig. Nefrokalsinose sees tidligst med ultralyd, og ultralydundersøkelse av nyrene bør utføres 1-2 ganger pr år. Hos barn med vekstsvikt kan behandling med veksthormon gi bedre lineær vekst og bedre retensjon av fosfat (20,21). Veksthormon kan minske behovet for fosfattilskudd, og det er mulig at dette kan redusere risikoen for nefrokalsinose (20,21).

*Fanconisyndromer* er et samlebegrep for mange nyrelidelser med enzymdefekter i proksimale nyretubuli (1,2). Disse kan være primære, men oftere sekundære p.g.a. skader forårsaket av en lang rekke metabolske sykdommer, f.eks. cystinose, glykogenoser, tyrosinemi og Wilson's sykdom. Reabsorpsjon av mange substanser, f.eks. glukose og aminosyrer, blir mangelfull, og dersom reabsorpsjonen av P er mangelfull kan barnet få fosfatmangelrakitt. Påvisning av glukose og andre uvanlige substanser i urinen vil, sammen med andre utslag av grunnsykdommen, gi holdepunkter for diagnosen. Ved *renal tubulær acidose* (1,2) vil rakitt kunne utvikle seg p.g.a. samtidig nedsatt reabsorpsjon av P i proksimale nyretubuli og økt benresorpsjon p.g.a. systemisk acidose. Behandlingen er tilskudd av P (ved proksimal renal tubulær acidose) og tilstrekkelig bikarbonat til å heve acidosen. Visse mesenchymale tumorformer kan føre til hypofosfatemi p.g.a. renal P-tap, sannsynligvis ved å frigjøre faktorer som hindrer reabsorpsjon av P.

## Hyperkalsemi

Hyperkalsemi er relativt sjelden hos barn og kan skyldes primær hyperparathyroidisme, økt produksjon av 1,25-(OH)<sub>2</sub>D uten samtidig hyperparathyroidisme (sarkoidose, fettvevsnekrose), intoksikasjon med vitamin D, vitamin D-metabolitter eller vitamin A, økt mobilisering av benminerale ved immobilisasjon og som idiopatiske former (Figur 5). Ved idiopatisk infantil hyperkalsemi alene eller som ledd i Williams syndrom med hyperkalsemi, er det sannsynligvis økt følsomhet for vitamin D. Typiske symptomer ved hyperkalsemi er slapphet, anoreksi, kvalme, tørste, obstipasjon og, hos spedbarn, "failure to thrive". Polydipsi og



polyuri kan delvis skyldes nyresvikt p.g.a. nefrokalsinose (1,2).

## Renal osteodystrofi

Renal osteodystrofi (RO), er betegnelsen på forandringene i benstrukturen i forbindelse med kronisk nyresvikt. Selv om symptomgivende RO hos barn til nå har vært sjelden, må vi regne med at barn vil leve i mange år med nyresvikt og være utsatt for RO og/eller osteoporose p.g.a. steroidbehandling etter transplantasjon. Derfor er det viktig å forebygge og behandle RO så snart som det er kjent at nyrefunksjonen er redusert. Faren for RO er størst ved dialysebehandling.

På grunn av nedsatt 1-alfahydroxylering av vitamin D i nyretubuli er det mangel på 1,25-(OH)<sub>2</sub>D. Konsekvensen er nedsatt kalsiumabsorpsjon og benmineralisering. Lave serumkonsentrasjoner av 1,25-(OH)<sub>2</sub>D og Ca, samt P-retensjon, induserer sekundær hyperparathyroidisme som gir nedsatt benmineralisering, benresorpsjon og osteitis fibrosa. Metabolsk acidose hemmer også mineraliseringen og fremmer resorpsjonen av mineraler fra skjelettet. Dårlig ernæringsstilstand er sannsynligvis

også av betydning. Noen pasienter får dessuten steroidbehandling som fører til osteoporose. Akkumulasjon av aluminium som er gitt til noen dialysepasienter, hemmer mineralisering. Symptomer er sjeldne i barnealderen, men uten behandling vil RO føre til rakitt, skjelettsmerter, skjelettdeformiteter, frakturer eller muskelsvakhet. Nyresvikt forårsaker betydelig veksthemming, men det er usikkert om RO har årsakssammenheng med dette. Optimal behandling av kortvoksthet kan imidlertid ikke forventes ved uttalt RO.

Når RO er synlig ved røntgenundersøkelser, er det allerede uttalte forandringer i skjelettet. Røntgenundersøkelser er allikevel beste metoden for å påvise og følge RO, og viser trekk av rakitt, osteomalaci, osteoporose, benresorpsjon og osteosklerose. Ved sekundær hyperparathyroidisme skal man se etter subperiostale oppklaringer av falangene. Røntgen cranium viser typisk uskarpe konturer av skallebena, og dette er gjerne de tidligste røntgenfunnene ved RO. Tynt kortikalt ben, redusert bentetthet og transverse oppklaringer ("Looser zones") sees best ved røntgenundersøkelse av femur, rakitt ved røntgen av håndledd og osteosklerose ved røntgen av bekkenet. I praksis utføres gjerne rønt-

genundersøkelse av håndrot, inklusive tredje falang, og bekken.

Selv om økning av ALP er relativt godt korrelert med benmineralomsetningen, er se-ALP for lite følsom som indikator på RO. Andre biokjemiske parametre gjenspeiler forholdene som forårsaker RO og gir dermed avgjørende informasjon for å sette i gang og tilpasse behandlingen. Høy se-PTH er ofte første biokjemisk forandring. Se-Ca eller ionisert Ca er typisk lav og se-P høy. Bestemmelse av 25-OHD og 1,25-(OH)<sub>2</sub>D er vanligvis ikke nødvendig, men kan være nyttig i vanskelige tilfeller. Benbiopsi er den mest nøyaktige metoden for å påvise og bedømme omfang av RO, men anvendes sjelden i praksis.

Målet for behandlingen er å øke intestinal absorpsjon av kalsium, øke benmineralisering, redusere fosfatemi, normalisere PTH, korrigere acidose og sikre god ernæring. Behandlingen må individualiseres, tilpasses etter blodprøvekontrollene og vurderes i sin helhet siden ett terapeutisk tiltak kan påvirke effekten av et annet.

Kalsiumtilskudd bør gis tidlig i forløpet. Når

kalsiumkarbonat (Calcigran) taes i forbindelse med måltidene (under eller etter), reduseres absorpsjonen av fosfat fra kosten. Dosen er 0,5 til 3 g/m<sup>2</sup>/dag av elementært kalsium (1g kalsiumkarbonat = 0,4 g Ca). Dosen justeres etter se-PTH, se-Ca, og se-P som skal være ca. 1,5mmol/l. Inntak av fosfat reduseres også ved å begrense proteininntaket. Fosfatbinding med aluminiumsalter er ofte nødvendig selv hos barn i dialyse. Acidose forebygges med natriumbikarbonat (1-3 mmol/kg/dag).

1- $\alpha$ -(OH)-vitD (Etalfa) eller 1,25-(OH)<sub>2</sub>D (Rocaltrol,) gis så snart se-PTH begynner å stige. Det er ikke enighet om man bør begynne før dette tidspunktet når glomerulær filtrasjon er ca. 50 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Dette er imidlertid logisk hos pasienter med spesiell risiko for RO som ved steroidbehandling. Vanlig startdose er 0,05 til 0,1  $\mu$ g/10 kg/dag, og dosen trappes opp etter respons. Optimal dose er nådd når se-Ca er i normalområdet, se-P ikke er forhøyet og se-PTH normal eller subnormal. Hvis man gir aktiv vitamin D-metabolitt mens GFR bare er beskjedent redusert, bør man følge kalsiumutskillelse i urinen for å unngå hyperkalsiuri.

## Referanser

1. Kruse K. Disorders of calcium and bone metabolism. I: Brook CGD, red. Clinical Paediatric Endocrinology, 3<sup>d</sup> edition. Oxford: Blackwell Science Ltd London, 1995:735-78.
2. Aarskog D, Harrison H. Disorders of Calcium, Phosphate, PTH and vitamin D. I: Kappy MS, Blizzard RM, Migeon CJ, red. Wilkins. The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence, 4<sup>th</sup> edition. Springfield: Charles C Thomas Publisher 1994: 1061-81.
3. Markestad T. Studies on vitamin D requirements and vitamin D metabolism in infancy and early childhood. Doktorgradsavhandling, Universitetet i Bergen, 1984.
4. Brunvand L. Migration, vitamin D and health. Doktorgradsavhandling, Universitetet i Oslo, 1998.
5. Bonjour J-P, Caverzasio J, Rizzoli R. Homeostasis of inorganic phosphate and the kidney. I: Glorieux FH, red. Rickets. Nestlé Nutrition Workshop Series, 1991;21:35-46.
6. Aksnes L. Measurements of vitamin D and its metabolites in human serum. Doktorgradsavhandling, Universitetet i Bergen, 1982.
7. Markestad T, Elzouki AY. Vitamin D-deficiency rickets in Northern Europe and Libya. I: Glorieux FH, red. Rickets. Nestlé Nutrition Workshop Series, 1991;21:203-13.
8. Brunvand L, Hågå P, Tangsrud SE, Haug E. Congestive heart failure caused by vitamin D deficiency. Acta Pædiatr 1995;84:106-8.
9. Johnson MC, Watson MS, Strauss AW. Chromosome 22q11 monosomy and the genetic basis for congenital heart disease. J Pediatr 1996;129:1-3.
10. Markestad T, Halvorsen S, Seeger Halvorsen K, Aksnes L, Aarskog D. Plasma concentrations of vitamin D metabolites before



- and during treatment of vitamin D deficiency rickets in children. *Acta Pædiatr Scand* 1984;150:254-8.
11. Brunvand L, Haug E. Vitamin D deficiency amongst Pakistani women in Oslo. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993;72:264-8.
  12. Henriksen C, Brunvand L, Stoltenberg C, Trygg K, Haug E, Pedersen JJ. Diet and vitamin D status among Pakistani women in Oslo. *Eur J Clin Nutr* 1995;49:211-8.
  13. Hochberg Z, Tiosano D, Even L. Calcium therapy for calcitriol-resistant rickets. *J Pediatr* 1992;121:803-8.
  14. Markestad T, Aksnes L, Finne PH, Aarskog D. Plasma concentrations of vitamin D metabolites in premature infants. *Pediatr Res* 1984;18:429-31.
  15. Markestad T, Aksnes L, Finne PH, Aarskog D. Plasma concentrations of vitamin D metabolites in a case of rickets of prematurity. *Acta Pædiatr Scand* 1983;72:759-61.
  16. Carpenter TO. New perspectives on the biology and treatment of X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatr Clin North Am* 1997;44:443-66.
  17. Minamitani K, Minagawa M, Yasuda T, Niimi H. Early detection of infants with hypophosphatemic vitamin D resistant rickets (HRR). *Endocr J* 1996;43:339-43.
  18. Verge CF, Lam A, Simpson JM, Cowell CT, Howard NJ, Silink M. Effects of therapy in X-linked hypophosphatemic rickets. *N Engl J Med* 1991;325:1843-8.
  19. Hanna JD, Niimi K, Chan JCM. X-linked hypophosphatemia. Genetic and clinical correlates. *Am J Dis Child* 1991;145:865-70.
  20. Saggese G, Baroncelli GI, Bertelloni S, Perri G. Long-term growth hormone treatment in children with renal hypophosphatemic rickets: effects on growth, mineral metabolism, and bone density. *J Pediatr* 1995;127:395-402.
  21. Patel L, Clayton PE, Brain C, Pelekouda E, Addison GM, Price DA, Mughal MZ. Acute biochemical effects of growth hormone treatment compared to conventional treatment in familial hypophosphatemic rickets. *Clin Endocrinol Oxf* 1996;44:687-96.