

Behandling og kontroll av X-bundet hypofosfatemisk rakitt hos barn

Robert Bjerknes^{1,2}, Aslak Aslaksen^{3,4}, Karen Rosendahl³, Dagfinn Aarskog²

²Seksjon for endokrinologi og metabolisme, Barneklinikken og ³Seksjon for barneradiologi,

Innledning

Mens behandlingen av vitamin D avhengig rakitt er relativt enkel og forutsigbar, representerer behandling og kontroll av X-bundet hypofosfatemisk rakitt fortsatt en betydelig utfordring (1-3). Hovedprinsippet for behandlingen er at barnet tilføres fosfat og aktivt vitamin D, men selv om dette både gir tilheling av rakitten og bedret veksthastighet, er hyperkalsemi, hyperparathyreoidisme og nefrokalsinose ikke uvanlige komplikasjoner (2,3).

X-bundet hypofosfatemisk rakitt har en prevalens på rundt 1:20.000 i befolkningen (2,3). Dette betyr at selv de større barneavdelingene i Norge vil ha få pasienter og at erfaringen med oppfølging av disse barna for de fleste barnelegers vedkommende blir liten. På denne bakgrunn presenteres en gjennomgang av dagens anbefalinger for behandling og kontroll av sykdommen.

Patofysiologi og kliniske karakteristika ved tilstander med isolert renalt fosfattap

Kronisk hypofosfatemi hos barn medfører rakitt og vekstretardasjon. Hypofosfatemi skyldes enten mangelfull tilførsel av fosfat (for eksempel etter langvarig ufullstendig parenteral ernæring eller for liten tilførsel av fosfat til premature barn) eller økt tap av fosfat gjennom nyrene (2,4). Svikt i den tubulære reabsorpsjon av fosfat kan enten opptre isolert, assosiert med mesenchymale tumores eller sammen med andre renale tubulære defekter (for eksempel renal tubulær acidose og Fanconi syndromer) (2,4).

X-bundet hypofosfatemisk rakitt er den vanligste formen for familiær isolert renalt fosfattap. For å minne om hvordan denne sykdommen skiller seg patofysiologisk og klinisk fra de andre tilstandene i denne gruppen, omtales de kort.

X-bundet hypofosfatemisk rakitt

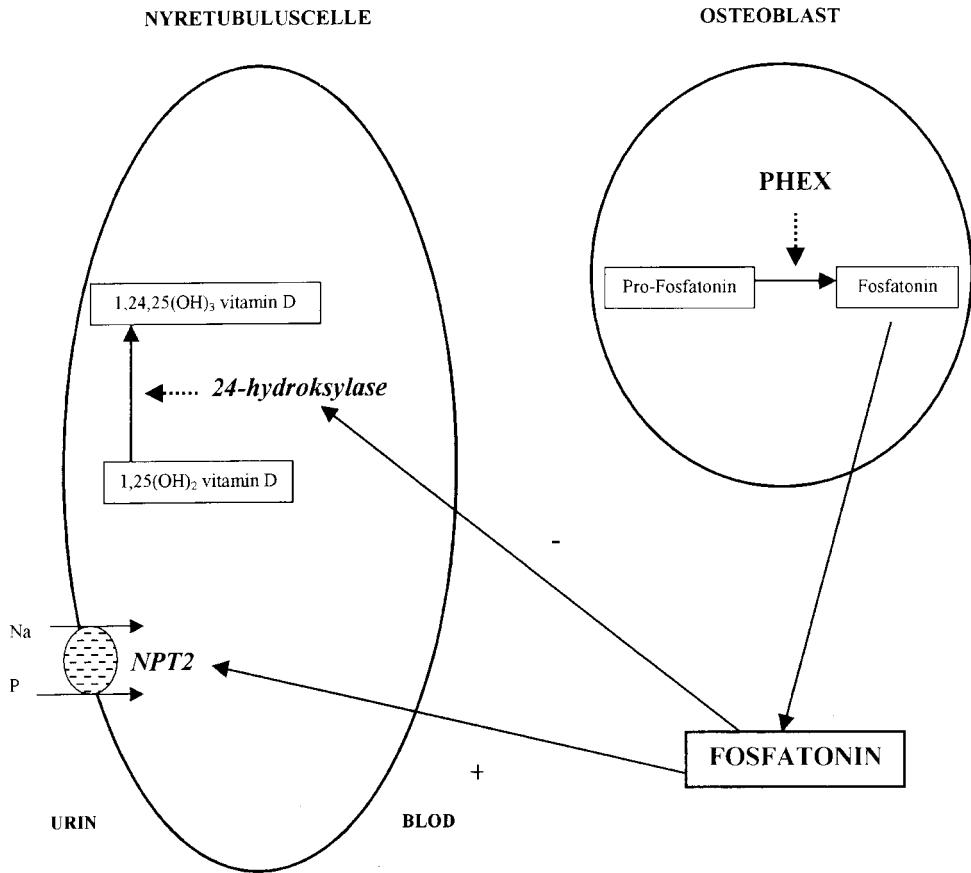
Klassisk familiær hypofosfatemisk rakitt har i det fleste tilfeller en X-bundet dominant arvegang, noe som medfører at både affiserte gutter og jenter er syke (1,2,4). Som ved de fleste X-bundne tilstander er gutter mer affiserte enn de heterozygote jentene. Genet som er mutert ved sykdommen (PHEX) er nylig karakterisert (5,6). Det koder for et transmembranprotein i familien av endopeptidaser (5), men selv om gendefekten er karakterisert er ikke patofysiologien for sykdommen fullstendig klarlagt. Patogenesen synes likevel å involvere en fosfatregulerende humoral faktor, som foreslås benevnt fosfatonin (Figur 1) (7,8). Fosfatonin

¹: Korrespondanse til:

Professor Robert Bjerknes
Seksjon for endokrinologi og metabolisme
Barneklinikken, Haukeland Sykehus
50 21 Bergen
Tlf: 55975200
Fax: 55975159
E-post: bjer@haukeland.no

⁴: Ny adresse:

Røntgenavdelingen
Diakonissehjemmets sykehus Haraldsplass
Ulriksdal 8
5009 Bergen



Figur 1. Foreslått mekanisme for PHEX-regulering av fosfattransport og vitamin D metabolisme i nyrer og bein. PHEX antas å virke intracellulært i osteoblaster og regulerer aktivering og/eller utskillelse av det postulerede hormonet fosfatonin. Fosfatonin stimulerer fosfatreabsorpsjon via den apikale natrium-fosfat-kotransporter (NPT2) og hemmer 24-hydroksylering og dermed degradering av 1,25(OH)₂ vitamin D i proksimale tubuli. Ved defekter i PHEX vil mangel på fosfatonin eller defekt fosfatonin medføre økt fosfattap i urinen og økt metabolisme av 1,25(OH)₂ vitamin D. Hemming: - ; stimulering: +. Modifisert fra (9).

postuleres å stimulere reabsorpsjonen av fosfat gjennom den apikale natrium-fosfat-kotransporter (NPT2), samt å nedregulere 24-hydroksylaseaktiviteten i nyrene slik at omsetningen av 1,25(OH)₂ vitamin D reduseres (7-9). Dagens hypotese går ut på at PHEX virker som en modulator av fosfatonin intracellulært, og at mutert PHEX medfører at redusert mengde fosfatonin eller defekt fosfatonin frisettes. Hovedkonsekvensene blir nedregulering av NPT2 aktiviteten og økt fosfattap i urinen, samt økt 24-hydroksylering av 1,25(OH)₂ vitamin D (Figur 1). Dette medfører at pasientene ikke greier å øke mengden 1,25(OH)₂ vitamin D

som ville være den normale effekten av hypofosfatemi (8,9). I tillegg til dette synes PHEX-mutasjoner å medføre osteoblastdysfunksjon (1,10), med bl.a. endret kinaseaktivitet og dysregulering av glukoneogenese og intracellulær pH (11).

De kliniske manifestasjonene domineres av hjulbenthet og røntgenologisk rakitt, kortvoksthet, bensmerter, tannabsesser, samt forkalkninger i sener, ligamenter og leddkapsler (1-4). Vekstforstyrrelsen medfører en viss dysproporsjonalitet i og med at underekstremitetene oftest er mest affisert (2). Alvorlig affiserte individer kan også ha kraniosynostoser og spinalstenose.

I motsetning til de fleste andre tilstander med alvorlig hypofosfatemi er ikke muskelsvakhet et fremtredende symptom hos barn (2,3). Det er videre grunn til å merke seg at alvorlighetsgraden av sykdommen kan variere mye, selv innen samme familie.

De typiske biokjemiske funn er en kombinasjon av hypofosfatemi, økt ALP og normal serum kalsium (1-3). Ved tilleggsundersøkelser finnes normal eller lett forhøyet PTH, paradoksalt normal $1,25(\text{OH})_2$ vitamin D, samt økt fosfatutskillelse og normal utskillelse av kalsium i urin (1-3).

Røntgenologisk skiller X-bundet hypofosfatemisk rakitt seg fra vitamin D-magel rakitt ved at skjelettforandringene er mest uttalt i kneleddenes epi- og metafysen (1). Typisk sees brede epifysen, spesielt på medialsiden, samt breddeøkning og sklerose av de tilstøtende metafysen (1).

Autosomt dominant hypofosfatemisk rakitt

Denne formen for isolert renalt fosfattap er sjeldnere enn den som arves X-bundet dominant (2,8,12). Genet er nylig lokalisert til kromosom 12p13 (13). Det er variabel ekspresivitet, og de kliniske manifestasjonene synes å variere ennå mer enn ved den X-bundne formen (8,12). Enkelte individer kan således ha bruddtendens uten å ha skjelettdeformiteter, mens andre er rapportert å ha bare forbigående fosfattap (12). Som ved den X-bundne formen er mengden $1,25(\text{OH})_2$ vitamin D normal, uten den normale kompensatoriske økning som normalt ses ved hypofosfatemi (8). Behandlingen blir dermed tilførsel av så vel fosfat som aktivt vitamin D (12).

Familier hypofosfatemisk rakitt med hyperkalsiuri

En annen sjelden form for familier hypofosfatemisk rakitt er assosiert med hyperkalsiuri uten andre tubulære defekter (2,14,15). Denne formen som arves autosomt recessivt har vært postulert å skyldes en isolert defekt i NPT2 kotransportereren (8). I tråd med dette er alle andre kliniske og biokjemiske funn å betrakte som resultater av kroppens fysiologiske reaksjoner på hypofosfatemi. Det vil si at $1,25(\text{OH})_2$ vitamin D er forhøyet og at det er øket absorpsjon av kalsium og fosfor fra tarmen (14). Barn med familier hypofosfatemisk rakitt med

hyperkalsiuri skal derfor behandles med isolert tilførsel av fosfat, mens de *ikke* skal ha tilskudd av vitamin D (2,4,15).

Behandling og kontroll av X-bundet hypofosfatemisk rakitt

Hovedprinsippet for behandlingen er at barnet tilføres fosfat og aktivt vitamin D for å kompensere for økt renalt fosfattap og relativ mangel på $1,25(\text{OH})_2$ vitamin D. På dette regimet tilheler rakitten, deformitetene i underekstremitetene reduseres og hos de fleste øker også tilveksten (1-3,16-18). Behandlingen kan imidlertid medføre alvorlig hyperkalsemi, nefrokalsinose, samt behandlingskrevende hyperparathyroidisme (1-3,17). Når i tillegg medisinene gjerne skal tas opp til seks ganger daglig, krever behandlingen mye av så vel pasient og foreldre, som av pediateren.

Dosering av fosfat

Fosfat kan tilføres ved å bruke kommersielt tilgjengelig nøytrale fosfatsalter, for eksempel Phosphate Sandoz® (brusetabletter, 500 mg elementært fosfor) eller Neutra-Phos® (kapsler/pulver, 250 mg elementært fosfor) som begge fås på registreringsfritak, eller apotekframstilte fosfatløsninger for eksempel som angitt i Tabell 1. Dosen elementært fosfor ligger vanligvis mellom 30 og 70 mg/kg/dag fordelt på (4-) 6 doser, der den første tas umiddelbart etter at barnet våkner om morgenen og den siste tas ved leggetid (2,3). Bakgrunnen for dette er at den renale lekkasjen av fosfat gjør at serum fosfor vanligvis når sin topp allerede etter rundt 90 minutter og at den er tilbake på utgangsverdien etter rundt 4 timer (2).

Fosfatløsningene gir ofte gastrointestinale bivirkninger i form av kvalme og diarré, og det anbefales derfor at det startes med en dose mellom 10-20 mg/kg/dag og at denne gradvis økes til vedlikeholdsdosen i løpet av flere uker. På grunn av bivirkningene og den hyppige doseringen kan dårlig compliance være et betydelig problem spesielt i ungdomsårene, da pasienten selv oftest har fått ansvar for å gjennomføre behandlingen. Dersom fosfatinntaket reduseres på grunn av bivirkninger mens inntaket av

Tabell 1

Fosfatmikstur ¹		
Rp.	Natrium-fosfat (NaH ₂ PO ₄ •2H ₂ O)	107,1 g
	Fosforsyre (89%)	44,3 g
	Solbærsaft	10 g
	Renset vann til	1000 ml
1: Miksturen inneholder 30,9 mg elementært fosfor/ml. Miksturen er holdbar i minst 3 måneder i kjøleskap.		

aktivt vitamin D opprettholdes blir resultatet hyperkalsiuri og hyperkalsemi.

Det er relativt store interindividuelle variasjoner når det gjelder optimal dosering av fosfat. Det har vært anbefalt at dosen bør økes slik at serum fosfor ligger rundt 1 mmol/l mellom dosene (2), alternativt at det etter en dose fosfat tilkommer en maksimal økning fra utgangsverdien på rundt 0,5 mmol/l (1).

For å sikre seg at pasienten har tilfredsstillende og passende tilførsel av fosfat har vi gjennomført følgende kontroller to ganger i året (fosfatbelastning) (se også kontrollopplegget beskrevet under). Pasienten møter fosfatfastende om morgenen på poliklinikken. Det tas prøve til serum fosfor, og pasienten tar sin vanlige dose fosfat. Deretter måles serum fosfor etter 30, 60, 90, 120 og evt. etter 180 og 240 min. Den høyeste fosfatverdien bør da gå opp mot nedre grenseverdi for normalområdet korrigert for alder. Dette vil i de fleste tilfeller svare til en økning fra utgangsverdien på rundt 0,5 mmol/l.

Dosering av vitamin-D

Det benyttes enten 1 α -OH vitamin D (Etalpha[®]) eller 1,25(OH)₂ vitamin D (Rocatrol[®]). Etalpa[®] finnes som mikstur og vil derfor være best egnet til bruk hos de minste barna. Vanlig startdose er 15-20 ng/kg/dag fordelt på to doser for å motvirke tendens til hyperparathyroidisme ved sjeldnere dosering (2,3,19). Dosen økes gradvis over 3-6 måneder til vedlikeholdsdosen som vanligvis ligger på 30-40 (-60) ng/kg/dag (2,3).

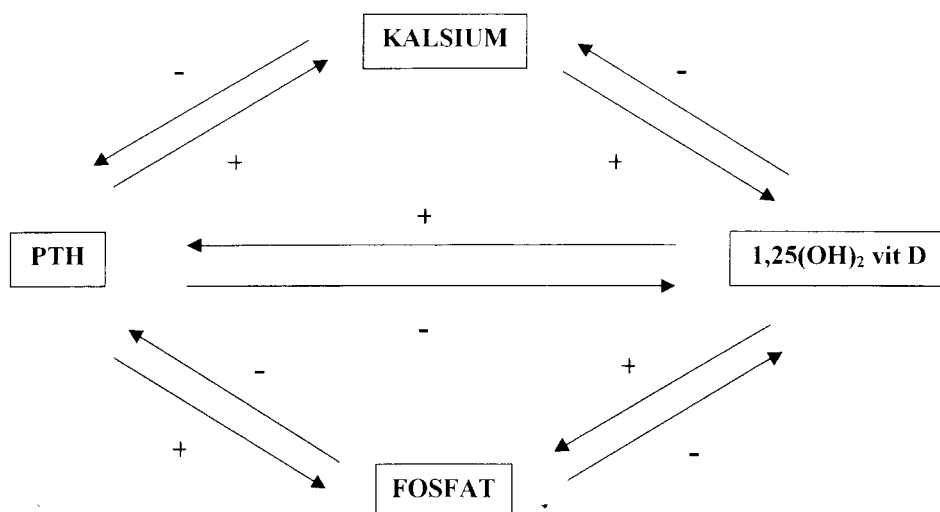
For å unngå overdosering av vitamin D, med bl.a. hyperkalsemi og utfelling av kalk i nyrene, følges serum kalsium, serum fosfor og kalsiumutskillelsen i urin. Kalsium/kreatinin ratio < 0,6 (begge målt i mmol/l) i morgenurin indikerer at kalsiumutskillelsen ikke er for høy (1-3).

Justering av dosene fosfat og aktivt vitamin D

Ved justeringer av behandlingen er det viktig å huske på hvordan fosfat, kalsium, vitamin D og PTH påvirker hverandre (Figur 2), og å ta hensyn til at det skal være en balanse mellom fosfat og vitamin D i behandlingen. Det betyr at justering av dosen for fosfat medfører at vitamin D-dosen også bør justeres og vice versa. Det er videre viktig å huske at pasientene kan skille seg mye fra hverandre både når det gjelder medisinsbehov og respons på behandling. Disse hovedretningslinjer gjelder likevel:

Rakitt: S-ALP holder seg gjerne noe forhøyet ved X-bundet hypofosfatemisk rakitt selv med tilsynelatende optimal behandling (3). Ved betydelig forhøyet ALP (indikerer at rakitten fortsatt ikke har tilhelet) bør imidlertid dosene av fosfat og 1,25(OH)₂ vitamin D eller 1 α -OH vitamin D økes. I tilfeller der det har vært vanskelig å få tilfredsstillende økning av serum fosfor og hyperkalsemi har begrenset økning av dosen aktivt vitamin D, har hydroklorothiazid sammen med moderat saltrestriksjon og amilorid (for å motvirke tendensen til hypokalemi) vært brukt for å reversere rakitten (21).

Dårlig tilvekst og persisterende hjulbenthet: Optimal kombinasjonsbehandling gir bedret tilvekst og reduksjon av deformitetene i undererek-



Figur 2. Forholdet mellom kalsium (Ca), fosfat/fosfor (P), parathyroideahormon (PTH) og 1,25(OH)₂ vitamin D. Hemming: - ; stimulering: +. Modifisert fra (20).

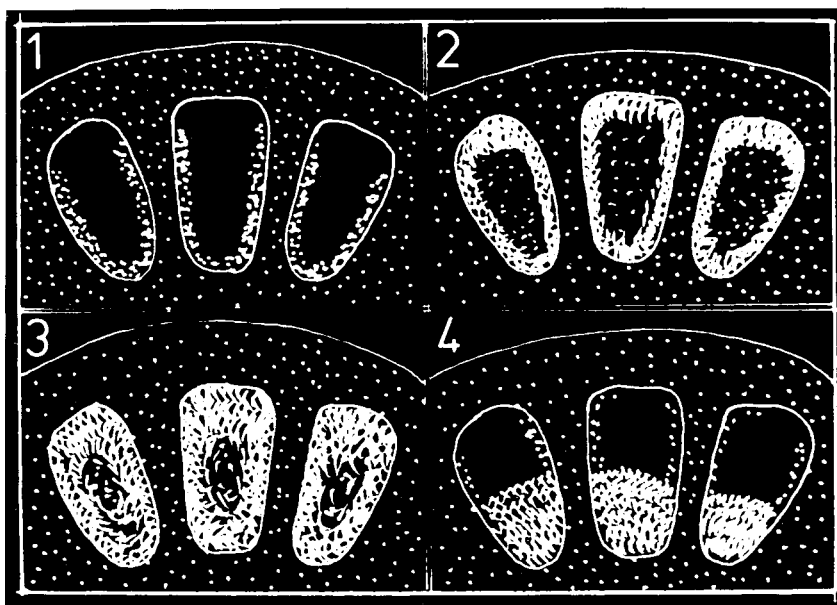
stremitetene hos de fleste barn (2,16,18). Mens en del studier har indikert at bedringen av vekstastigheten særlig synes å være et resultat av fosfattilskuddet (1) har andre tilskrevet dette det aktive vitamin D (22). De fleste undersøkelser tyder likevel på at dette er en kombinasjonseffekt, og at dersom tilveksten ikke øker og deformitetene i underekstremitetene ikke korrigeres så bør både dosene fosfat og 1,25(OH)₂ vitamin D eller 1 α -OH vitamin D økes.

Selv om de fleste får bedret sin tilvekst på kort sikt er langtidsresultatene av behandlingen på veksten ikke avklart. Få studier har rapportert data om sluttlengde, og det foreligger ingen randomiserte, prospektive undersøkelser der effekten av standardisert behandling på sluttlengde har vært studert. Balsan og Tieders undersøkelse fra 1990 taler likevel for at en del pasienter kan oppnå en sluttlengde som er i samsvar med sitt genetiske potensiale (16). Det er også data som tyder på at tidlig diagnose og behandling resulterer i bedret vekstprognose på sikt (3,23).

I de fleste tilfeller vil den medisinske behandlingen redusere hjulbentheten slik at ortopedisk behandling ikke blir nødvendig (1). Dersom aksefeilene er så store at de kan forårsake skade av ledd kan det likevel bli aktuelt med osteotomier allerede i vekstperioden. Dette kan imidlertid påvirke den videre veksten i negativ retning (2,3,24).

Hyperkalsiuri: Når hyperkalsiuri (dvs. U-Ca/U-kreatinin > 0,6) og/eller hyperkalsemi utvikles skal vitamin D dosen reduseres. Det kan også være behov for høyere fosfatdose. Ved betydelig hyperkalsemi skal vitamin D seponeres inntil serum kalsium er normalisert. Det kan da også være logisk å holde tilbake fosfattilskuddet for å hindre utvikling av hyperparathyroidisme. Ved vedvarende hyperkalsiuri og/eller hyperkalsemi må utvikling av autonom hyperparathyroidisme utelukkes (1,25,26).

Hyperparathyroidisme: Ved X-bundet hypofosfatemisk rakitt er det ikke sjelden en viss grad av hyperparathyroidisme selv med tilsynelatende optimal behandling (3). Hyperparathyroidismen motvirkes ved å øke dosen 1,25(OH)₂ vitamin D eller 1 α -OH vitamin D og/eller redusere tilførselen av fosfat. Tradisjonelt har hyperparathyroidismen vært antatt særlig å skyldes overdosering av fosfat (1-3). Det er også rapportert utvikling av autonom (tertiær) hyperparathyroidisme som har krevd parathyreoidektomi (25,26). Det er imidlertid i år dokumentert tilfeller der hyperparathyroidisme allerede var til stede på diagnosetidspunktet (27). Dette kan tyde på at PHEX-mutasjonen også kan influere på reguleringen av PTH og at hyperparathyroidisme ikke isolert kan ses på som en komplikasjon til behandlingen.



Figur 3. Skjematisk fremstilling av gradering av nefrokalsinose med ultralyd (37). Grad 0: Normalt ekkosignal. Grad 1: Et svakt hyperekkosk signal rundt kantene av medulla og papillen. Grad 2: Mer intenst ekkosignal rundt hele pyramiden. Grad 3: Intenst ekkosignal i hele pyramiden. Grad 4: Solitære foci med kraftig ekko på papillen av pyramiden.

Nefrokalsinose: For vel ti år siden kom de første rapportene om nefrokalsinose etter kombinasjonsbehandling med fosfat og vitamin D (28-31). Det er ikke observert nefrokalsinose hos ubehandlede pasienter, og risikoen for å utvikle nefrokalsinose er signifikant assosiert med den tilførte fosfatdosen (29,30). I tråd med dette har flere studier vist betydelig høyere frekvens av kalknedslag i nyrene dersom fosfatdosen er > 100 mg/kg/dag (2,29,30).

Utvikling av nefrokalsinose er også klart assosiert med antallet episoder med hyperkalsiuri (28,29,31). Hyperkalsiuri kan være forårsaket av for mye aktivt vitamin D, men både sekundær og tertiær (autonom) hyperparathyroidisme kan bidra. Fosfatbehandlingen gjør at nyretubuli er fylt og papillene badet i svært fosfatrik urin. Ved hyperkalsiuri vil kalsium-fosfatproduktet endres slik at krystaller dannes. Siden konsentrasjonene av fosfat og kalsium og dermed risikoen for utfelling også vil være avhengig av urinvolumet, er det viktig at dehydrering unngås og at barnet har et jevnt høyt væskeinntak (29).

Nefrokalsinosen er i de fleste tilfeller moderat og svært sjelden assosiert med nedsatt nyre-

funksjon (28-31). Utviklingen bør likevel følges med årlige ultralydundersøkelser for å bestemme grad av nefrokalsinose (28-30) (Figur 3 og 4) (se også kontrollopplegget skissert under).

Ved utvikling av nefrokalsinose bør altså dosen fosfat reduseres. Dosen aktivt vitamin D reduseres evt. dersom det samtidig er tegn til hyperkalsiuri, men dette må ses i sammenheng med om det samtidig foreligger hyperparathyroidisme eller ikke (se over).

Veksthormon

På grunn av den dårlige vekstprognosen til barn med X-bundet hypofosfatemisk rakitt er det gjort en del mindre studier med veksthormonbehandling (32-34). Det er ikke noe som tyder på at disse barna har veksthormonmangel (35), men korttidsresultater viser at behandling med veksthormon induserer økt tilvekst og en forbigående økning av serum-fosfat (32-34). I to uavhengige studier vises det imidlertid at veksthormonbehandlingen ser ut til å aksentuere den allerede eksisterende dysproporsjonale veksten hos disse pasientene (33,36). Det foreligger i dag heller ingen studier som viser effekten av



Figur 4. Ultralydundersøkelse av nyre fra en 12 år gammel jente med X-bundet hypofosfatemisk rakitt som viser nefrokalsinose grad 3.

Tabell 2

Årlig kontrollopplegg for barn med hypofosfatemisk rakitt i stabil fase

Kontroll 1 (årskontroll):

Pasienten møter kl. 08.30 fosfatfastende. Høyde, vekt og pubertetsstadium registreres. Generell klinisk undersøkelse. Det tas serum kalsium, serum fosfor, ALP, PTH, vitamin D-status med metabolitter, samt fosfatbelastning (se teksten). U-kreatinin og U-Ca bestemmes i morgenurin. Rtg.ve hånd med håndledd (skjelettalder og tegn til rakitt?), rtg. knær (rakitt?) og ultralyd nyrer og urinveier (nefrokalsinose eller urinveiskonkrement?) utføres.

Kontroll 2:

Pasienten tar sin vanlige dose fosfat om morgenen og får time på poliklinikken før kl. 10.00. Det tas serum kalsium, serum fosfor og ALP.

Kontroll 3 (halvtårskontroll):

Pasienten møter kl. 08.30 fosfatfastende. Høyde, vekt og pubertetsstadium registreres. Det tas serum kalsium, serum fosfor, ALP, PTH og fosfatbelastning (se teksten). U-kreatinin og U-Kalsium bestemmes i morgenurin.

Kontroll 4: Pasienten tar sin vanlige dose fosfat om morgenen og får time på poliklinikken før kl. 10.00. Det tas serum kalsium, serum fosfor og ALP.

Annet: Ved mistanke om utbredt aktivitet i rakitten suppleres det med røntgenbilder av hofter, knær og ankler.

denne behandlingen på sluttlengde, og veksthormon har i dag således ingen plass i rutinebehandlingen av disse barna.

Oppfølging

Etter 1 og 3 ukers behandling bør barnet møte til poliklinisk kontroll. Pasienten tar da sin fosfatdose om morgenen og etter rundt to-tre timer tas prøve til serum kalsium, serum fosfor, PTH og ALP. I tillegg bestemmes kalsium og kreatinin i morgenurin. Det er i denne fasen viktig å unngå hyperkalsiuri og hyperkalsemi, samtidig som det ikke oppstår hyperparathyreoidisme (3).

Etter 6 uker gjentas de samme prøvene, men i tillegg utføres fosfatbelastning som skissert over. Dersom økningen i serum fosfor under testen er mindre enn ønsket, økes dosen og vice versa. På samme tidspunkt og ellers dersom det skulle oppstå komplikasjoner (for eksempel nefrokalsinose), bør også døgnutskillelsen av kalsium måles. Denne skal være $< 0,15$

mmol/kg/døgn (2,30). Om tilstanden er stabil etter 6 uker kan barna gå over til fast poliklinisk oppfølging hver tredje måned (Tabell 2).

Generelt anbefales kontroll av de biokjemiske og endokrine parametere 4 uker etter dosejusteringer. I tillegg anbefales ekstra kontroller i puberteten da den raske veksten kan lede til økende aksefeil i underekstremitetene og behov for intensivert behandling (3).

Årlig tas røntgenbilder av knær og venstre hånd med håndledd for å vurdere om det er tegn til rakitt og for å bestemmes skjelettmodningen. I tillegg utføres ultralyd av nyrer og urinveier en gang pr. år for å avklare om det er nefrokalsinose eller urinveiskonkrementer. Nefrokalsinose graderes som angitt i figur 3 (37).

Barn med X-bundet hypofosfatemisk rakitt har normal tannemalje, men bl.a. på grunn av unormalt dentin er det stor tendens til dannelse av tannabsesser (2,3). Regelmessig oppfølging av tannlege med spesiell kompetanse på tilstanden er derfor viktig.

Referanser

1. Glorieux FH, Chabot G, Tau C. Familial hypophosphatemic rickets: Patophysiology and medical management. I: FH Glorieux, red. Rickets. Nestlé Nutrition Workshop Series, vol 21. New York: Vevey/Raven Press Ltd, 1991:185-99.
2. Kruse K. Disorders of calcium and bone metabolism. I: CGD Brook, red. Clinical paediatric endocrinology. Oxford: Blackwell Science, 1995:735-78.
3. Carpenter T. New perspectives on the biology and treatment of X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatr Clin North Am* 1997;44:443-66.
4. Knudtzon J, Aarskog D. Rakitt. *Pediatrisk Endokrinologi* 1990;4:93-102.
5. HYP Consortium. A gene (PEX) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Nature Genetics* 1995;11:130-6.
6. Dixon PH, Christie PT, Wooding C, Trump D, Grieff M, Holm I, et al. Mutational analysis of PHEX gene in X-linked hypophosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3615-23.
7. Kumar R. Phosphatonin – a new phosphaturic hormone? Lessons from tumour-induced osteomalacia and X-linked hypophosphatemia. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:11-3.
8. Econs MJ. New insights into the pathogenesis of inherited phosphate wasting disorders. *Bone* 1999;25:131-5.
9. Rowe PSN. The role of the PHEX gene (PEX) in families with X-linked hypophosphatemic rickets. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1998;7:367-76.
10. Ecarot B, Glorieux FH, Desbarats M, Travers R, Labelle L. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 treatment on bone formation by transplanted cells from normal and X-linked hypophosphatemic mice. *J Bone Min Res* 1995;10:424-31.
11. Rifas L, Gupta A, Hruska KA, Avioli LV. Altered osteoblast gluconeogenesis in X-linked hypophosphatemic mice is associated with a depressed intracellular pH. *Calcif Tissue Int* 1995;57:60-3.
12. 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.
13. Econs MJ, McEnery PT, Lennon F, et al. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets is linked to chromosome 12p13. *J Clin Invest* 1997;100:2653-7.

14. Tieder M, Modai D, Samuai R, et al. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria. *N Engl J Med* 1985;312:611-7.
15. Tieder M, Arie R, Bab I, Maor J, Liberman UA. A new kindred with hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria: implications for correct diagnosis and treatment. *Nephron* 1992;62:176-81.
16. Balsan S, Tieder M. Linear growth in patients with hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets: influence of treatment regimen and parental height. *J Pediatr* 1990;116:365-71.
17. Latta K, Hisano S, Chan JCM. Therapeutics of X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatr nephrol* 1993;7:744-8.
18. Verge CF, Cowell CT, Howard NJ, Donaghue KC, Silink M. Growth in children with X-linked hypophosphatemic rickets. *Acta Paediatr Suppl* 1993;388;70-5.
19. Carpenter TO, Mitnick MA, Ellison A, Smith C, Inogna KL. Nocturnal hyperparathyroidism: a frequent feature of X-linked hypophosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1378-83.
20. Marks KH, Kilav R, Naveh-Many T, Silver J. Calcium, phosphate, vitamin D, and the parathyroid. *Pediatr Nephrol* 1996;10:364-7.
21. Alon U, Chan JCM. The effects of hydrochlorothiazide and amiloride in renal hypophosphatemic rickets. *Pediatrics* 1985;75:754-63.
22. Seikaly MG, Browne RH, Baum M. The effect of phosphate supplementation on linear growth in children with X-linked hypophosphatemia. *Pediatrics* 1994;94:478-81.
23. Schimert G, Fanconi A. Early history of familial hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets. *Helv Paediatr Acta* 1983;38:383-98.
24. Rohmiller MT, Tylkowski C, Kriss VM, Mier RJ. The effect of osteotomy on bowing and height in children with X-linked hypophosphatemia. *J Pediatr Orthop* 1999;19:114-8.
25. Rivkees SA, el-Hajj-Fuleihan G, Brown EM, Crawford JD. Tertiary hyperparathyroidism during high phosphate therapy of familial hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1514-8.
26. Knudtzon J, Halse J, Monn E, Nesland A, Nordal KP, Paus P, et al. Autonomous hyperparathyroidism in X-linked hypophosphatemia. *Clin Endocrinol* 1996;45:199-203.
27. Blydt-Hansen TD, Tenenhouse HS, Goodyer P. PHEX expression in parathyroid gland and parathyroid hormone dysregulation in X-linked hypophosphatemia. *Pediatr Nephrol* 1999;13:607-11.
28. Goodyer PR, Kronick JB, Jequier S, Reade TM, Scriver CR. Nephrocalcinosis and its relationship to treatment of hereditary rickets. *J Pediatr* 1987;111:700-4.
29. Reusz GS, Hoyer PF, Lucas M, Krohn HP, Ehrlich JHH, Brodehl J. X linked hypophosphatemia: treatment, height gain, and nephrocalcinosis. *Arch Dis Child* 1990;65:1125-8.
30. 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.
31. Alon US. Nephrocalcinosis. *Curr Opin Pediatr* 1997;9:160-5.
32. Wilson DM, Lee PDK, Morris AH, Reiter EO, Gertner JM, Marcus R, et al. Growth hormone therapy in hypophosphatemic rickets. *Am J Dis Child* 1991;145:1165-70.
33. Reusz GS, Miltenyi G, Stubnya G, Szabo A, Horvath C, Byrd DJ, et al. X-linked hypophosphatemia: effects of treatment with recombinant human growth hormone. *Pediatr Nephrol* 1997;11:573-7.
34. Seikaly MG, Brown R, Baum M. The effect of recombinant human growth hormone in children with X-linked hypophosphatemia. *Pediatrics* 1997;100:879-84.
35. Seikaly MG, Baum M. Stimulation of growth hormone secretion in children with X-linked hypophosphatemia. *Pediatr Nephrol* 1995;9:751-2.
36. Haffner D, Wuhl E, Blum WF, Schaefer F, Mehls O. Disproportionate growth following long-term growth hormone treatment in short children with X-linked hypophosphatemia. *Eur J Pediatr* 1995;154:610-3.
37. Patriquin H, Robitaille P. Renal calcium deposition in children: sonographic demonstration of the Anderson-Carr progression. *Am J Roentgenol* 1986;146:1253-6.