

X-bundet hypofosfatemisk rakitt: Ny kunnskap om patofysiologi, behandling og oppfølging

Helge Ræder^{1,2,3}, Robert Bjerknes^{1,2}

¹Barneklubben, Haukeland Universitetssykehus og ²Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Bergen, Bergen

Innledning

Vi har tidligere omtalt kliniske trekk, behandling og kontroll av X-bundet hypofosfatemisk rakitt i *Pediatrik Endokrinologi* (1). Vi vil i denne oversikten gi en oppdatering av de patofysiologiske forhold for denne tilstanden og for relaterte arvelige former som påvirker fosfatmetabolismen. I tillegg vil vi belyse noen kliniske utfordringer og terapeutiske muligheter gjennom å drøfte et pasienteksempel som er belyst i sin helhet andre steder (2). I pasienteksemplet vil vi blant annet belyse effektene av et nytt medikament, det calcimimetiske preparatet cinacalcet, som kan være nyttig hvis pasienten utvikler sekundær eller tertiær hyperparathyroidisme og hypercalcemi.

Patofysiologi

I gruppen av hypofosfatemiske rakitter finnes både genetiske og erhvervede former, der X-

³: Korrespondanse til:

Kst overlege Helge Ræder

Barneklubben

Haukeland Universitetssykehus

5021 Bergen

Tlf. 55975200

Fax. 55975159

E-post: hrad@helse-bergen.no

bundet dominant hypofosfatemisk rakitt (XLHR) er den mest prevalente genetiske formen og forårsaket av mutasjoner i *PHEX*-genet (3). Tabell 1 viser en oversikt over ulike genetiske tilstander som affiserer fosfatmetabolismen i nyrene, samt de involverte proteinene og de respektive kodende genene (3-12). Legg merke til at det både finnes tilstander med hypofosfatemi og med hyperfosfatemi. Figur 1 viser den fysiologiske reguleringen av fosfatmetabolismen i nyrene. Parathyreoidea-nyreaksen (Figur 1A) har vært den tradisjonelle modellen som har forklart hvordan PTH stimulerer nyretubulicellene til fosfaturi. Imidlertid har man en stund kjent til at bein skiller ut hormonelle substanser, postulert som fosfatoner, som også stimulerer nyretubuluscellene til en PTH-uavhengig fosfaturi (13). De siste års oppdagelser har ledet fram til forståelsen av at det også finnes en bein-nyre akse (13), der fibroblast-growth-factor-23 (FGF23) synes å være det sentrale fosfatonet som hemmer fosfatreabsorpsjon i nyretubulicellene og som dermed induserer fosfaturi (Figur 1B). På denne måten synes økte FGF23-nivåer ut til å spille en sentral rolle i for patogenesen ved XLHR (Figur 1C). Både parathyreoidea-nyreaksen og bein-nyreaksen er negative feedbacksløyfer der forhøyede fosfatnivåer i forhold til en biologisk set-verdi for serumfosfat leder til fosfaturi. For 1,25(OH)₂-vitamin D₃ er

Tabell 1

Genetiske tilstander som affiserer fosfatmetabolismen i nyrene.

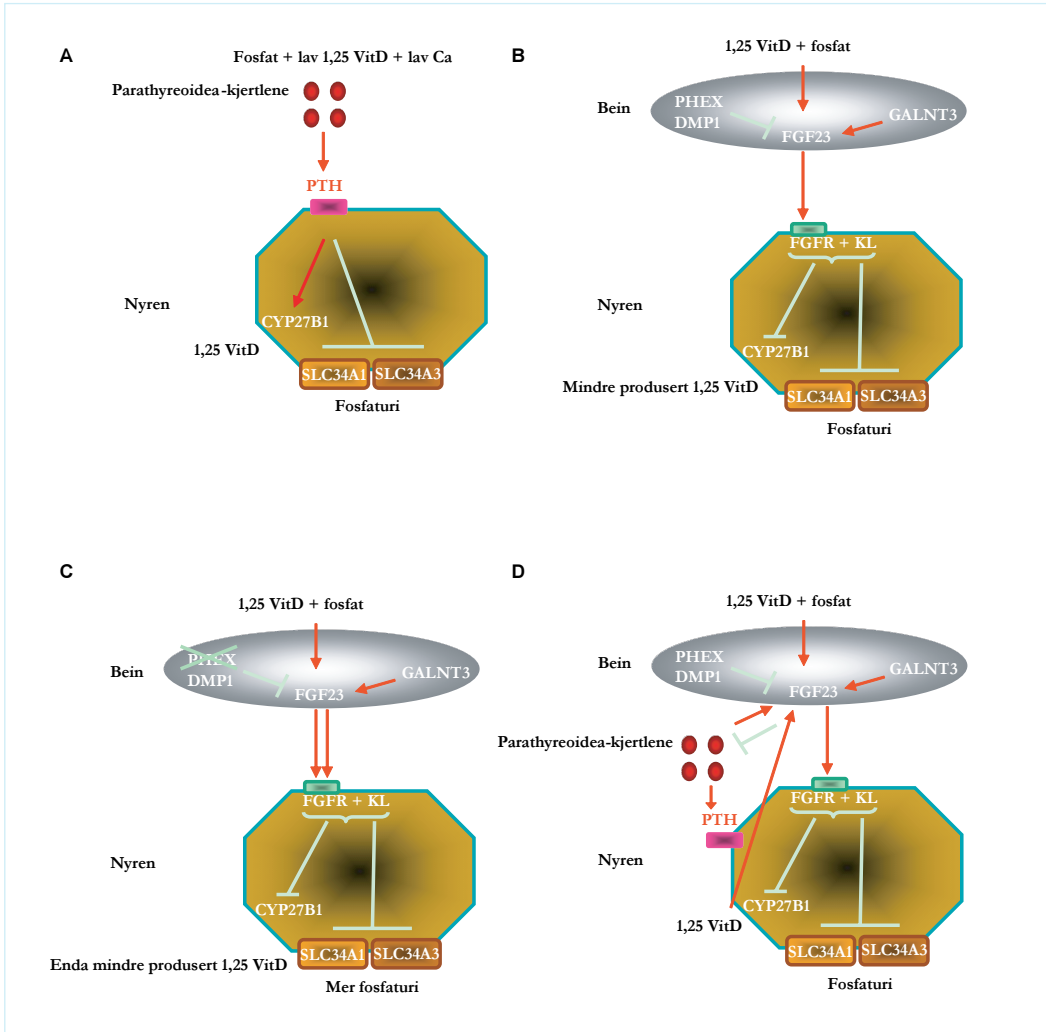
Sykdom ¹	Gen	Offisielt proteinnavn	OMIM	Referanse
X-bundet dominant hypofosfatemisk rakitt (XLHR) ²	<i>PHEX</i>	Phosphate-regulating endopeptidase homolog, XB	300550	3
Autosomal recessiv hypofosfatemisk rakitt (ARHR) ²	<i>DMP1</i>	Dentin matrix acidic phosphoprotein 1	600980	4
Familiær hyperfosfatemisk tumoral calcinose	<i>GALNT3</i>	UDP-n-acetyl-alpha-D-galactosamine:polypeptide n-acetylgalactosaminyltransferase 3	601756	5
Autosomal dominant hypofosfatemisk rakitt (ADHR) ³ Familiær hyperfosfatemisk tumoral calcinose ²	<i>FGF23</i>	Fibroblast growth factor 23	605380	6 7
Osteogonifonisk dysplasi med hypofosfatemi	<i>FGFR1</i>	Fibroblast growth factor receptor 1	136350	8
Hyperfosfatemisk tumoral calcinose ²	KL	Klotho	604824	9
Hypofosfatemisk nefrolitiasis/osteoporose	<i>SLC34A1</i>	Solute carrier family 34 (sodium/phosphate cotransporter), member 1	182309	10
Hereditær hypofosfatemisk rakitt med hypercalciuri (HHRH)	<i>SLC34A3</i>	Solute carrier family 34 (sodium/phosphate cotransporter), member 3	609826	11
Tumor-induced osteomalasi (TIO)	<i>MEPE</i>	Matrix, extracellular, phosphoglycoprotein	605912	12

¹Fosfatrelatert sykdom. ²Inaktiverende mutasjoner. ³Aktiverende mutasjoner.

det en forskjell på de negative feedbacksløylene for parathyroidea-nyreaksen og bein-nyreaksen: Mens lave 1,25(OH)₂-vitamin D₃-nivåer stimulerer 1,25(OH)₂-vitamin D₃-produksjonen i parathyroidea-nyreaksen, så hemmer forhøyede 1,25(OH)₂-vitamin D₃-nivåer sin egen aktivering i bein-nyreaksen. Det ser videre ut som om feedback sløylene kan utvides ytterligere, fordi det etterhvert er tilkommet data som tyder på at det er et samspill også mellom parathyroidea-nyreaksen og bein-nyreaksen (Figur 1D).

Ved å sammenstille Tabell 1 med Figur 1B ser man at mutasjoner i de fleste genene som koder for proteiner i bein-nyre-aksen leder til fosfatrelatert sykdom. Hvorvidt tilstanden karakteriseres med hypofosfatemi eller hyperfosfatemi er

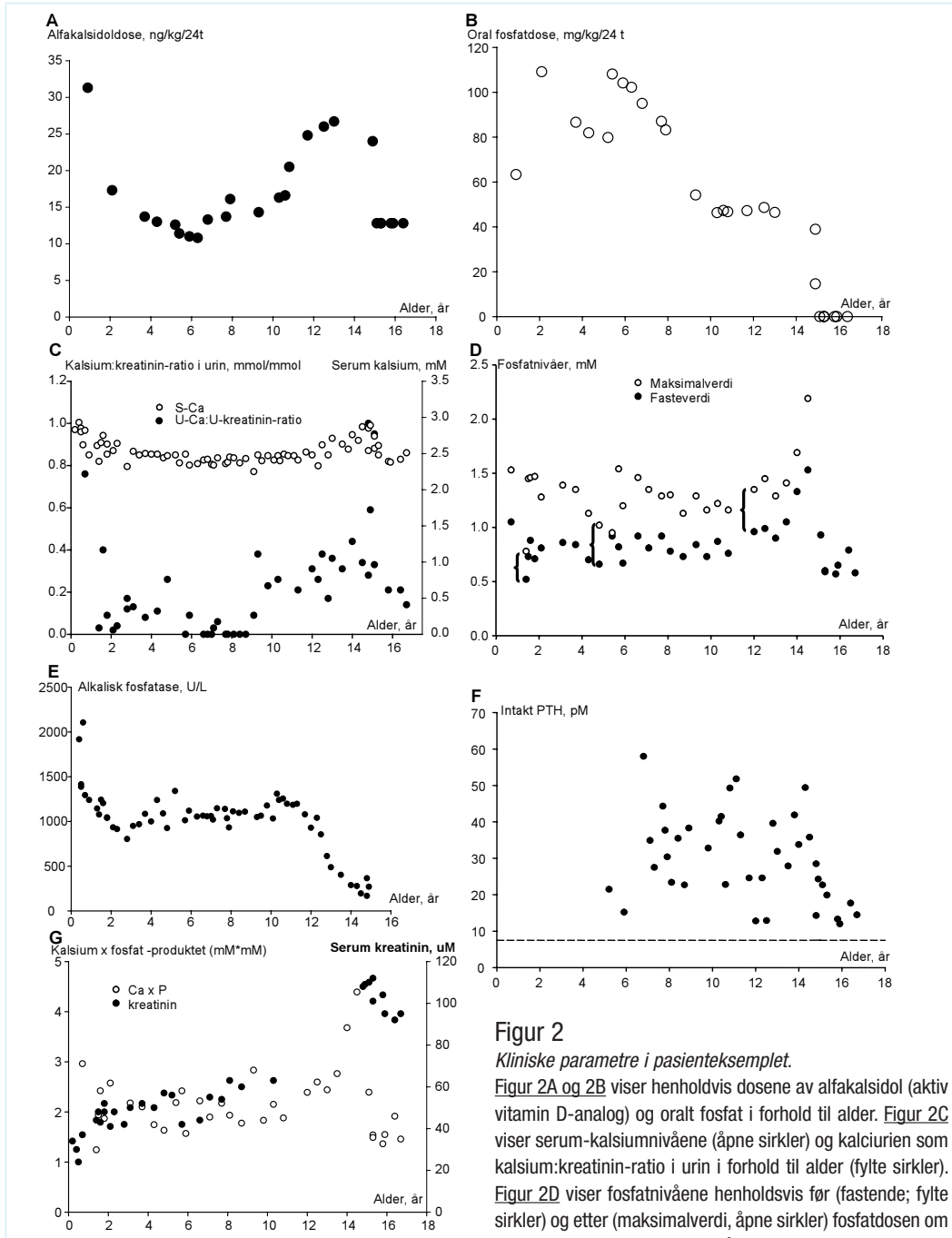
avhengig av hvor proteinet sitter i den metabolske veien og av om mutasjonen er aktiverende eller inaktiverende. Ved XLHR leder mutasjoner i *PHEX* til bortfall av den fysiologiske hemmingen av FGF23-produksjonen i bein (Figur 1C). Dette medfører forhøyede FGF23-nivåer (14), hvilket hemmer natrium-fosfat-kotransporteren i nyretubuli og slik øker fosfaturien og gir hypofosfatemi. Økte mengder FGF23 medfører også at *CYPB27* hemmes slik at produksjonen av 1,25(OH)₂-vitamin D₃ går ned. I serum finnes da kun lett reduserte eller normale 1,25(OH)₂ vitamin D₃-nivåer, mens man burde forvente kompensatorisk forhøyede 1,25(OH)₂ vitamin D₃-nivåer ved hypofosfatemi ("inappropriately normal 1,25(OH)₂-vitamin D₃"). XLHR er en progressiv tilstand som typisk



Figur 1

Fysiologiske og patofysiologiske forhold ved fosfatreguleringen.

Figur 1A viser parathyreoidea-nyreaksen der PTH-sekresjon fra parathyreoidea-kjertlene stimuleres av fosfor eller reduserte nivåer av 1,25 (OH)₂ vitamin D₃ (forkortet 1,25 VitD i figuren) eller calcium (forkortet Ca i figuren). PTH stimulerer PTH-reseptoren (rød pil) i nyretubulicellene hvilket leder til økt produksjon av 1,25 (OH)₂ vitamin D₃ ved å stimulere CYP27B1 (1 α -hydroksylasen). Samtidig vil den aktiverte PTH-reseptoren hemme (lysegrønn linje) natrium-fosfat kotransporterene (kodet av SLC34A1 og SLC34A3) hvilket leder til fosfaturi og fullfører slik en negativ feedbacksløyfe. Figur 1B viser bein-nyreaksen der FGF23-sekresjon fra bein stimuleres av 1,25 (OH)₂ vitamin D₃ og fosfor. PHEX og DMP1 virker hemmende på FGF23-produksjonen, mens GALNT3 virker stimulerende på FGF23-produksjonen. FGF23 stimulerer FGFR1-reseptorkomplekset som dimeriserer med α -Klotho og leder til hemning av CYP27B1 og dermed redusert produksjon av 1,25 (OH)₂ vitamin D₃. Samtidig vil den dimeriserte reseptoren hemme natrium-fosfat kotransporterene (kodet av SLC34A1 og SLC34A3) hvilket leder til fosfaturi og fullfører slik en negativ feedbacksløyfe. Figur 1C viser hvorledes mutasjon i PHEX-genet leder til økt FGF23-produksjon gjennom opphevet hemning av FGF23-produksjonen. Økt FGF23 leder så til ytterligere reduksjon i produksjonen av 1,25 (OH)₂ vitamin D₃ og ytterligere fosfaturi. Figur 1D viser integrert samspill mellom parathyreoidea-nyreaksen og bein-nyreaksen, der FGF23 hemmer PTH-sekresjonen, mens PTH muligens stimulerer FGF23-sekresjonen. Tilpasset fra referansene (15) og (17).



Figur 2

Kliniske parametre i pasienteksemplet.

Figur 2A og 2B viser henholdsvis dosene av alfakalsidol (aktiv vitamin D-analog) og oralt fosfat i forhold til alder. Figur 2C viser serum-kalsiumnivåene (åpne sirkler) og calciurien som kalsium:kreatinin-ratio i urin i forhold til alder (fylte sirkler). Figur 2D viser fosfatnivåene henholdsvis før (fastende; fylte sirkler) og etter (maksimalverdi, åpne sirkler) fosfatdosen om morgenen. Klammene angir når fosfatstigningen var under 0,5 mM som indiserte økning av fosfatdosen. Figur 2E og 2F viser henholdsvis nivåene av alkalisk fosfatase og intakt PTH i forhold til alder. Figur 2G viser kalsium x fosfat-produktet og serum-kreatininnivåene i forhold til alder.

debuterer klinisk når barnet begynner å gå (15).

Forhøyede FGF23-nivåer synes å karakterisere flere av de andre genetiske tilstandene med hypofosfatemisk rakitt, slik som ved inaktiverende mutasjoner i *DMP1* (11) og aktiverende mutasjoner i *FGF23* (16) med de samme konsekvenser for fosfaturi og 1,25 (OH)₂ vitamin D₃-nivåer som mutasjoner i *PHEX*. Også den hypofosfatemiske tilstanden tumor-indusert osteomalaci som involverer genetiske forandringer i *MEPE*-genet, gir forhøyede FGF23-nivåer (14). En finner imidlertid også forhøyede nivåer av FGF23 ved den "motsette" tilstanden familær tumoral calcinose (karakterisert med bla. hyperfosfatemi) som skyldes inaktiverende mutasjoner i *FGF23* og mutasjoner i *GALNT3*, og dette forklares som en kompensatorisk respons til hyperfosfatemi (Figur 1B) (5, 7). Genetiske forandringer som påvirker syntesen av FGF23 og den posttranslasjonelle modifikasjonen av FGF23 (*GALNT3*) leder altså til fosfatrelatert sykdom, men det er ennå ingen full klarhet i den eksakte mekanismen hvorledes mutasjoner i *PHEX* og *DMP1* leder til forhøyede nivåer av FGF23 (17). Den kliniske fenotypen for sykdommer som skyldes mutasjoner i *PHEX* (XLHR) og *DMP1* (autosomal ressesiv hypofosfatemisk rakitt, ARHR) synes å være nokså lik (15). Aktiverende mutasjoner i *FGF23* (autosomal dominant hypofosfatemisk rakitt, ADHR) leder til et eget karakteristisk sykdomsbilde kjennetegnet av variabel debutalder, inkomplett penetrans og i noen tilfeller også spontan normalisering av fosfaturien (15).

Det er verdt å merke seg at FGF23 binder seg til en dimerisert reseptor bestående av FGF-reseptorkomplekset (tyrosin kinaser) og α -Klotho for å utøve sine effekter (18). Genforandringer som affiserer FGFR1-reseptoren (osteogonisk dysplasi med hypofosfatemi) og α -Klotho-nivåene (eksemplifisert med pasient med balansert translokasjon som gav kromosomalt knekkpunkt rett foran *KL*-genet) gir hypofosfatemi med karakteristiske ansiktstrekk (15, 19).

Helt nedstrøms i signalveien (Figur 1) finner vi natrium-fosfat kotransporterene kodet av *SLC34A1* og *SLC34A3* (Figur 1). Mutasjoner i disse respektive genene leder til hypofosfatemi, og henholdsvis hypofosfatemisk nefrolitiasis/osteoporose (*SLC34A1*) og hereditær hypofosfatemisk rakitt med hyperkalsiuri (HHRH; *SLC34A3*) (Tabell 1). Disse mutasjonene affiserer ikke *CYP27B1* og følgelig ikke aktiveringen i nyre-

tubuli av vitamin D. Således vil man få de forventede kompensatorisk forhøyede 1,25(OH)₂-vitamin D₃ nivåer ved hypofosfatemi ("appropriately elevated 1,25(OH)₂-vitamin D₃"), hvilket leder til urinveisstein ved hypofosfatemisk nefrolitiasis/osteoporose og hypercalcaemi, hypercalciuri og urinveisstein ved HHRH (15).

Kliniske utfordringer

Behandlingsprinsipper

I det følgende fokuseres det på behandling av XLHR der behandlingsprinsippene er best studert, selv om hovedprinsippene også kan generaliseres til andre genetiske former for hypofosfatemisk rakitt. Man må imidlertid merke seg at siden HHRH kun affiserer natrium-fosfat-transporteren og ikke *CYP27B1*, skal HHRH kun behandles med fosfat og ikke med aktivt vitamin D. I behandlingen av XLHR adresserer man de to hoveddefektene i nyretubulicellene: Fosfaturien behandles med elementært fosfor vanligvis med utgangspunkt i doser mellom 30 og 60 (100) mg/kg/døgn fordelt på 4-6 doser, mens hemmingen av 1 α -hydroksylasen behandles med substitusjon av aktivt vitamin D, feks alfacalcidol 20-70 ng/kg/døgn, vanligvis fordelt på to doser (fig 1A), alternativt kan man bruke calcitriol (1, 20-22).

Dosetitreringen forutsetter at man også tar hensyn til følgende forhold: Underdosering av aktivt vitamin D og fosfor vil kunne lede til veksthemming og skjellettdeformiteter (21) med utvikling av rakitt-tegn klinisk og røntgenologisk, samt typisk stigning i ALP. Overdosering av fosfat, særlig i doser over 100 mg/kg vil kunne lede til økende grader nefrocalcinose (21), samtidig som nefrocalcinose nærmest er obligat ved fosfatbehandling (21). Overdosering av aktivt vitamin D med påfølgende hypercalciuri vil også kunne lede til intratubulær dannelse av kalsium-fosfat-krystaller (23). Underdosering av vitamin D eller overdosering av fosfat vil kunne lede til sekundær og tertiær hyperparathyroidisme (24), samtidig som det er spekulert i at tilstanden XLHR i seg selv kan lede til hyperparathyroidisme gjennom forstyrret PTH-regulering (25).

Pasienteksempel

I det følgende tar vi utgangspunkt i en pasient som er beskrevet annensteds (2), men kort resym-

ert utviklet pasienten rakittforandringer da hun var fem måneder gammel. Siden mor var affisert, mistenkte man XLHR, hvilket senere ble bekreftet genetisk. Det ble startet opp med behandling med vitamin D-analogen alfacalcidol (Figur 2a) og med oralt fosfat (Figur 2b) med god respons på rakitten. Alfacalcidoldosene ble hovedsaklig titrert mot tendensen til hypercalciuri (Figur 2c), mens fosfatdosene hovedsaklig ble styrt av resultatene av fosfatbelastning (Figur 2d; (1)). Ved fem års alder utviklet pasienten residiv av rakittforandringene og en ledsagende stigning i ALP (Figur 2e), noe som hovedsaklig førte til økte fosfatdoser. Pasientens PTH-nivåer lå hele tiden noe høyt (Figur 2f), mens pasientens nefrocalcinose var stabil (grad II til III). Ved 12,5 års alder utviklet hun hypercalcemi (Figur 2c) og ved 13,5 års alder begynte fosfatnivåene å stige til tross for en klinisk bedømt dårligere compliance for fosfatinntaket, med en resulterende økning av kalsium x fosfatproduktet (Figur 2g). Knappe 15 år gammel ble hun innlagt med hypertensjon og økte nivåer av serum-kreatinin (Figur 2g). Basert på omfattende nefrologisk utredning konkluderte man med tubulointerstiell nefritt, utløst av utfelling av calcium-fosfatkrystaller særlig i de kortikale delene av nyren. Videre konkluderte man med at hun hadde utviklet tertiær hyperparathyroidisme basert på stigende kalsiumnivåer i blodet til tross for elevert PTH. Hun ble behandlet med seponering av fosfattilskudd, redusert dose alfacalcidol og tillegg av 30-60 mg cinacalcet, og hun fikk etterhvert normalisert sin nyrefunksjon. Hun ble normotensiv med konvensjonell antihypertensiv behandling. Hun er nå utvokst med sluttlengde 172 cm og har ingen skjellettdeformiteter. Det er scintigrafisk påvist tre knuter i glandulae parathyroideae, men på ovennevnte behandling har hun nå kun meget lett forhøyede PTH-verdier, ingen hyperkalsemi eller hyperkalsirui, samt normal nyrefunksjon. Man har derfor foreløpig valgt å avvente kirurgi.

Nefrocalcinose og hyperparathyroidisme

To hovedbivirkninger av behandlingen ved XLHR er nefrocalcinose og sekundær hyperparathyroidisme som kan utvikle seg videre til tertiær hyperparathyroidisme (26). Vår pasient utviklet slik det er vanlig nefrocalcinose tidlig i behandlingen. I tillegg hadde hun svingende, men vedvarende høye PTH-verdier før hun i tenårene utviklet terti-

ær hyperparathyroidisme. Det ble forsøkt å ikke overdosere aktivt vitamin D for å forhindre hypercalciuri og økende nefrocalcinose, samtidig som ikke fosfatdoseringen ikke skulle bli for høy da dette ville øke risikoen for hyperparathyroidisme. I denne balansen mellom tendens til nefrocalcinose og hyperparathyroidisme er det verdt å merke seg at den vanlige medullære nefrocalcinose *per se* ikke er assosiert med permanent svikt i nyrefunksjonen (21, 27). I tillegg har man tradisjonelt akseptert en viss hyperparathyreoidisme (bl.a. F. Glorieux, personlig meddelelse 1997), fordi man ved XLHR ikke sjelden ser lett til moderat forhøyet PTH allerede på diagnosetidspunktet – altså før behandling med fosfat er startet. De siste årene har man imidlertid blitt oppmerksom på at hyperparathyroidisme og ledsagende varierende grad av hypercalcemi kan lede til hypertensjon (26), kardiovaskulære sykdomstegn (28) og behov for parathyroideakirurgi (24). Det bør derfor med dagens kunnskap være et klart behandlingsmål å tilstrebe normale PTH-verdier under behandling. For vår pasient ville det retrospektivt vært strategisk gunstigere å forsøke å forebygge utvikling av hyperparathyroidisme og akseptere en større grad av calciuri, kanskje opp mot grensen for hypercalciuri (kalsium:kreatinin-ratio over 0.6 mmol/mmol), siden lavt serumnivå av kalsium og aktivt vitamin D stimulerer PTH-sekresjonen (Fig 1). Som vi ser av Figur 2c var dette særlig aktuelt da pasienten var mellom 5 og 10 års alder. Parallelt ville det være viktig å hindre høye nivåer av fosfat i serum siden også høye fosfatverdier i serum stimulerer PTH-sekresjonen, men også fordi høye nivåer av fosfat i serum i kombinasjon med hypercalciuri øker risiko for nefrocalcinose (21). Man bør merke seg at normalnivåene for fosfat er fallende med økende alder (29) slik at målnivåene av fosfat bør justeres ned etter som pasienten blir eldre. F.eks. oppgir Haukeland Universitetssykehus sitt klinisk-kjemiske laboratorium nedre normalgrense for serumfosfat på 1.30 mM for barn opp til 12 år, mens barn over 12 år har nedre normalgrense på 0.75 mM, men fallet skjer antagelig gradvis (29). Lavere nivåer i serum av fosfat kan man oppnå ved å dosere fosfat hyppigere enn det som har vært vanlig, f.eks. inntil 8 ganger daglig hvis det lar seg gjennomføre. Da oppnår man lavere toppkonsentrasjoner av fosfat, hvilket kan være gunstig. Hvis det ikke lar seg gjøre å dosere fosfat såpass

hyppig, kan det bli nødvendig å redusere døgndosen av fosfat, men med da med økt risiko for utvikling av skjelletdeformiteter og påvirket høydetilvekst. Målet vil altså være å holde PTH og kalsium innenfor normalområdet. En tredje mulighet, som reduserer tendensen til hyperparathyroidisme, er å legge cinacalcet til behandlingen slik vi valgte å gjøre for vår pasient da hun utviklet tertiær hyperparathyroidisme, hypertensjon og forbigående nyresvikt. Cinacalcet representerer et nytt behandlingsprinsipp hos pasienter med XLHR som utvikler hyperparathyroidisme (30). Cinacalcet er et calcimimetikum som allosterisk modulerer kalsium-sensoren (CaSR) i chiefcellene i glandulae parathyreoidea slik at sensitiviteten øker for sirkulerende kalsium-konsentrasjoner, og dermed senkes PTH-sekresjonen. Bivirkninger inkluderer myalgiske smerter, noe vår pasient hadde i moderat grad og forbigående, samt hypocalcemi, men cinacalcet er generelt godt tolerert (31). Preparatet er imidlertid nytt og erfaringen begrenset slik at man må være forsiktig med langtidsbruk slik man alltid bør være med nye medikamenter.

Vår pasient utviklet normal slutt høyde uten behandling med veksthormon. Det er vist at pasienter med XLHR har normale nivåer av veksthormon og IGF-I, og det er ingen konklusive data som tilsier at veksthormon øker slutt høyden hos pasienter som får tilfredsstillende behandling med fosfat og aktivt vitamin D (20). Veksthormon har derfor neppe noen plass i behandlingen av disse pasientene.

Oppfølging

Pasientene bør kontrolleres klinisk hver 3.-6. måned, og da følges høyde/vekt, blodtrykk, tannstatus, klinisk og røntgenologisk skjelletstatus, serumnivåer av kalsium, fosfat før og etter fosfatbelastning, ALP, vitamin D og kreatinin og urinnivåer av kalsium og kreatinin. Vår pasient fikk kontrollert sin nefrocalcinose hvert halvår. All den tid at nefrocalcinose er et obligat funn hos alle pasienter som behandles med fosfat, samtidig som tilstanden ikke leder til permanent nedsatt nyrefunksjon, anbefaler vi at nefrocalcinosen kan kontrolleres sjeldnere, f.eks. årlig.

Nasjonalt register

Det planlegges nå en nasjonal etterundersøkelse av pasienter med hypofosfatemisk rakitt og etter hvert oppstart av et nasjonalt register. Vi oppfordrer derfor kolleger til å ta kontakt dersom man behandler slike pasienter.

Takk

Vi takker Damien Brackman for verdifulle kommentarer under ferdigstillingen av dette manuskriptet.

Referanser

1. Bjerknes R, Aslaksen A, Rosendahl K, Aarskog D. Behandling og kontroll av X-bundet hypofosfatemisk rakitt hos barn. *Pediatrisk Endokrinologi* 1999;13:66-74.
2. Raeder H, Shaw N, Netelenbos C, Bjerknes R. A case of X-linked hypophosphatemic rickets (XLH): complications and the therapeutic use of cinacalcet. *Eur J Endocrinol* 2008; Epub 5. september.
3. A gene (PEX) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. The HYP Consortium. *Nat Genet* 1995;11:130-6.
4. Lorenz-Depiereux B, Bastepe M, Benet-Pages A, Amyere M, Wagenstaller J, Muller-Barth U, et al. DMP1 mutations in autosomal recessive hypophosphatemia implicate a bone matrix protein in the regulation of phosphate homeostasis. *Nat Genet* 2006;38:1248-50.
5. Topaz O, Shurman DL, Bergman R, Indelman M, Ratajczak P, Mizrahi M, et al. Mutations in GALNT3, encoding a protein involved in O-linked glycosylation, cause familial tumoral calcinosis. *Nat Genet* 2004;36:579-81.
6. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nat Genet* 2000;26:345-8.

7. Benet-Pages A, Orlik P, Strom TM, Lorenz-Depiereux B. An FGF23 missense mutation causes familial tumoral calcinosis with hyperphosphatemia. *Hum Mol Genet* 2005;14:385-90.
8. White KE, Cabral JM, Davis SI, Fishburn T, Evans WE, Ichikawa S, et al. Mutations that cause osteoglophonic dysplasia define novel roles for FGFR1 in bone elongation. *Am J Hum Genet* 2005;76:361-7.
9. Ichikawa S, Imel EA, Kreiter ML, Yu X, Mackenzie DS, Sorenson AH, et al. A homozygous missense mutation in human KLOTHO causes severe tumoral calcinosis. *J Clin Invest* 2007;117:2684-91.
10. Prie D, Huart V, Bakouh N, Planelles G, Dellis O, Gerard B, et al. Nephrolithiasis and osteoporosis associated with hypophosphatemia caused by mutations in the type 2a sodium-phosphate cotransporter. *N Engl J Med* 2002;347:983-91.
11. Lorenz-Depiereux B, Benet-Pages A, Eckstein G, Tenenbaum-Rakover Y, Wagenstaller J, Tiosano D, et al. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria is caused by mutations in the sodium-phosphate cotransporter gene SLC34A3. *Am J Hum Genet* 2006;78:193-201.
12. Rowe PS, de Zoysa PA, Dong R, Wang HR, White KE, Econs MJ, et al. MEPE, a new gene expressed in bone marrow and tumors causing osteomalacia. *Genomics* 2000;67:54-68.
13. Quarles LD. Evidence for a bone-kidney axis regulating phosphate homeostasis. *J Clin Invest* 2003;112:642-6.
14. Jonsson KB, Zahradnik R, Larsson T, White KE, Sugimoto T, Imanishi Y, et al. Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med* 2003;348:1656-63.
15. Bastepe M, Juppner H. Inherited hypophosphatemic disorders in children and the evolving mechanisms of phosphate regulation. *Rev Endocr Metab Disord* 2008;9:171-80.
16. Imel EA, Hui SL, Econs MJ. FGF23 concentrations vary with disease status in autosomal dominant hypophosphatemic rickets. *J Bone Miner Res* 2007;22:520-6.
17. Strom TM, Juppner H. PHEX, FGF23, DMP1 and beyond. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17:357-62.
18. Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M, Yamamoto M, Nandi A, Rosenblatt KP, et al. Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by klotho. *J Biol Chem* 2006;281:6120-3.
19. Brownstein CA, Adler F, Nelson-Williams C, Iijima J, Li P, Imura A, et al. A translocation causing increased alpha-klotho level results in hypophosphatemic rickets and hyperparathyroidism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:3455-60.
20. Baroncelli GI, Bertelloni S, Sodini F, Galli L, Vanacore T, Fiore L, et al. Genetic advances, biochemical and clinical features and critical approach to treatment of patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatr Endocrinol Rev* 2004;1:361-79.
21. 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.
22. Sperling MR. *Pediatric endocrinology*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 2002.
23. Alon U, Donaldson DL, Hellerstein S, Warady BA, Harris DJ. Metabolic and histologic investigation of the nature of nephrocalcinosis in children with hypophosphatemic rickets and in the Hyp mouse. *J Pediatr* 1992;120:899-905.
24. McHenry CR, Mostafavi K, Murphy TA. Tertiary hyperparathyroidism attributable to long-term oral phosphate therapy. *Endocr Pract* 2006;12:294-8.
25. Schmitt CP, Mehls O. The enigma of hyperparathyroidism in hypophosphatemic rickets. *Pediatr Nephrol* 2004;19:473-7.

26. Alon US, Monzavi R, Lilien M, Rasoulpour M, Geffner ME, Yadin O. Hypertension in hypophosphatemic rickets--role of secondary hyperparathyroidism. *Pediatr Nephrol* 2003;18:155-8.
27. Eddy MC, McAlister WH, Whyte MP. X-linked hypophosphatemia: normal renal function despite medullary nephrocalcinosis 25 years after transient vitamin D2-induced renal azotemia. *Bone* 1997;21:515-20.
28. Nehgme R, Fahey JT, Smith C, Carpenter TO. Cardiovascular abnormalities in patients with X-linked hypophosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2450-4.
29. Thalassinos NC, Leese B, Latham SC, Joplin GF. Urinary excretion of phosphate in normal children. *Arch Dis Child* 1970;45:269-72.
30. Alon US, Levy-Olomucki R, Moore WV, Stubbs J, Liu S, Quarles LD. Calcimimetics as an adjuvant treatment for familial hypophosphatemic rickets. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:658-64.
31. Dong BJ. Cinacalcet: An oral calcimimetic agent for the management of hyperparathyroidism. *Clin Ther* 2005;27:1725-51.