



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

Πανεπιστήμιον Ἀθηνῶν

Εθνικόν και Καποδιστριακόν

ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ



**Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
ΛΑΙΚΟ Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών**

**Χ-Φυλοσύνδετη Υποφωσφοραιμική Ραχίτιδα (ΧΛΗ) &
Ογκογενής Οστεομαλακία (ΤΙΟ).
Δύο σπάνια νοσήματα με σημαντική επίπτωση στη ζωή
των ασθενών**

Δρ. Μαρία Π. Γιαβροπούλου

Μαρία Π. Γιαβροπούλου

Ενδοκρινολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ

Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης Σπανίων Ενδοκρινολογικών Νοσημάτων

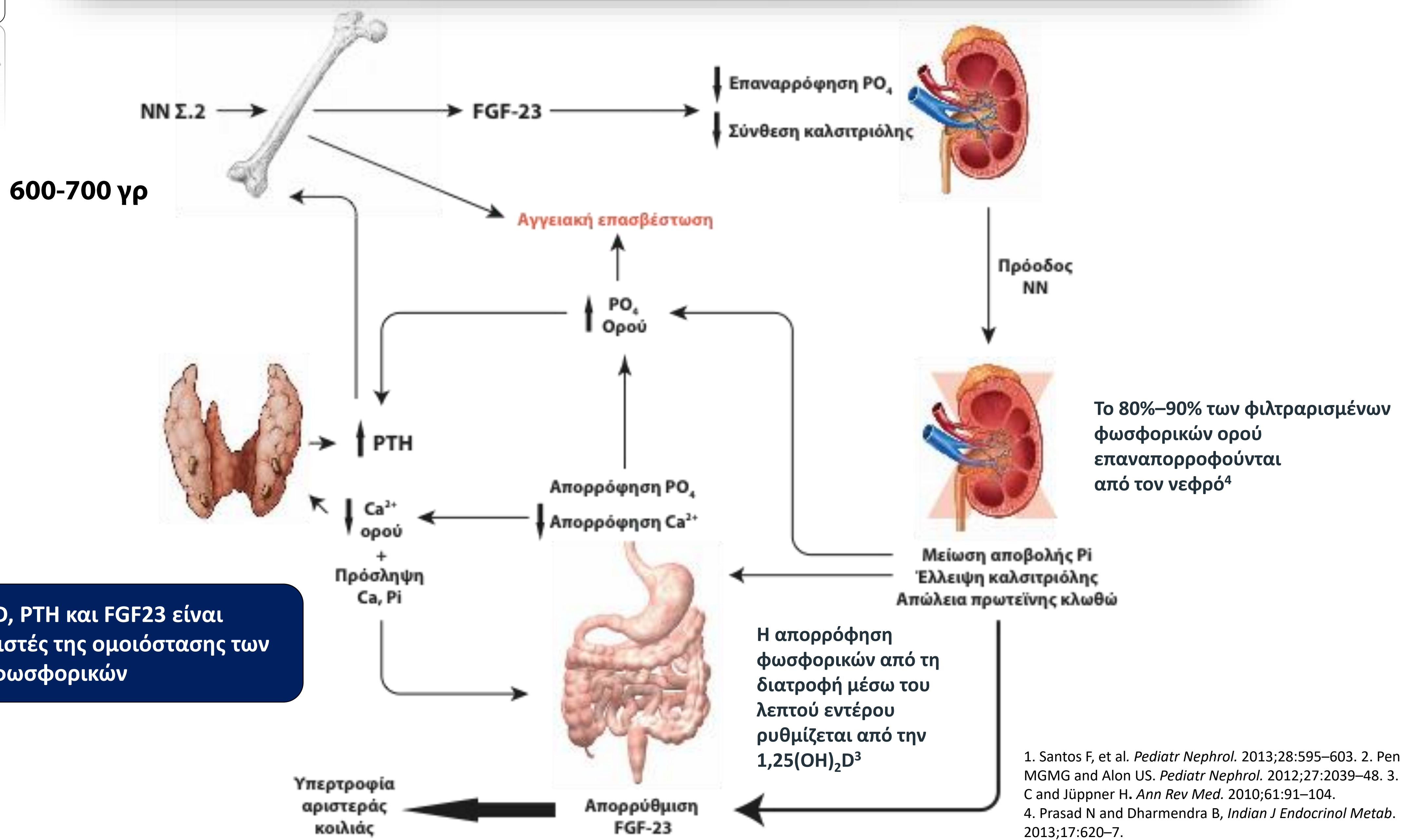
–Διαταραχές Ασβεστίου και Φωσφόρου (C.E.R.E.D)

<https://www.appk.gr/centre-of-excellence-for-endocrine-diseases/>

Email: myavropoulou@med.uoa.gr

- Τιμητική αμοιβή GENESIS Pharma

ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΙΑ ΦΩΣΦΟΡΟΥ



1. Santos F, et al. *Pediatr Nephrol.* 2013;28:595–603. 2. Penido MGMG and Alon US. *Pediatr Nephrol.* 2012;27:2039–48. 3. Bergwitz C and Jüppner H. *Ann Rev Med.* 2010;61:91–104. 4. Prasad N and Dharmendra B, *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17:620–7.

ΙΝΟΒΛΑΣΤΙΚΟΣ ΑΥΞΗΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ

- **Γλυκοπρωτεΐνη 32 kDa, που παράγεται σχεδόν αποκλειστικά από τους οστεοβλάστες και τα οστεοκύτταρα**
- **Όλοι οι FGFs χρειάζονται τους συν-υποδοχείς α και β Klotho για τη δέσμευσή τους με υψηλή συγγένεια στους υποδοχείς FGFR (1-4) στα κύτταρα στόχους**
- **Ο FGF23 χρησιμοποιεί κατά κύριο λόγο τον FGFR1c μέσω της σύνδεσής του με το α- Klotho (ως διαμεμβρανική πρωτεΐνη είτε ω διαλυτή)**



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

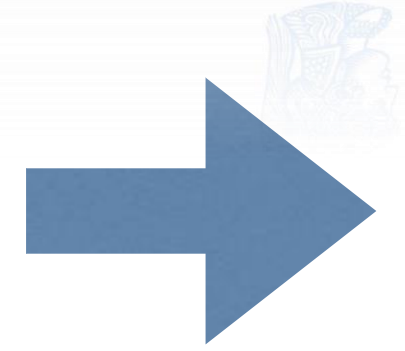
ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

Παλαιότεριον Ἑθνικόν

καὶ Καποδιστριακόν

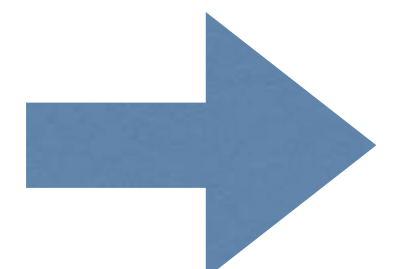
Εὐννηϊκὴν Ἰνστιτούτων



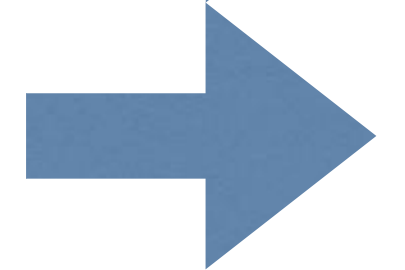
• **Χ-φυλοσύνδετη υποφωσφοραιμική ραχίτιδα/οστεομαλακία (XLIH/HYP)**

• **Χ-φυλοσύνδετη με τον υπολειπόμενο χαρακτήρα υποφωσφοραιμία (XLRH)**

• **Αυτοσωματική επικρατούσα υποφωσφοραιμική ραχίτιδα (ADHR)**



• **Κληρονομική υποφωσφοραιμική ραχίτιδα με υπερασβεστιουρία (HHRH)**



• **Ουκογενής υποφωσφοραιμική οστεομαλακία (TIO)**

Υποφωσφοραιμικά σύνδρομα λόγω μεμονωμένης νεφρικής απώλειας φωσφόρου



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

Παλαιότερη σχολή

Εθνικόν και Καποδιστριακόν

ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Χ-ΦΥΛΟΣΥΝΔΕΤΗ ΥΠΟΦΟΣΦΩΡΑΙΜΙΚΗ ΡΑΧΙΤΙΔΑ

Χ-ΦΥΛΟΣΥΝΔΕΤΗ ΥΠΟΦΟΣΦΩΡΑΙΜΙΚΗ ΡΑΧΙΤΙΔΑ

- ❑ Η ΧΛΗ είναι μια σπάνια, γενετική, χρόνια και εξελισσόμενη σκελετική διαταραχή, η οποία χαρακτηρίζεται από αυξημένη αποβολή φωσφορικών από τους νεφρούς λόγω αυξημένης δράσης του FGF23^{1,2}
- ❑ Είναι η συχνότερη μορφή κληρονομικής υποφωσφοραιμικής ραχίτιδας³
- ❑ ΚΛΗΡΟΝΟΜΗΣΗ: επικρατούσας φυλοσύνδετης κληρονομικότητας, αν και περίπου 20%–30% των περιστατικών προκύπτουν από αυτόματες (de novo) μεταλλάξεις^{4,5}
- ❑ ΣΠΑΝΙΑ ΝΟΣΟΣ: προσβάλλει περίπου 1 στα 20.000 άτομα⁶



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

ΙΔΕΛΘΕΙ ΤΟ 1837

Παλαιολόγιοι Ἀθηναῖοι

Εθλίκολ και

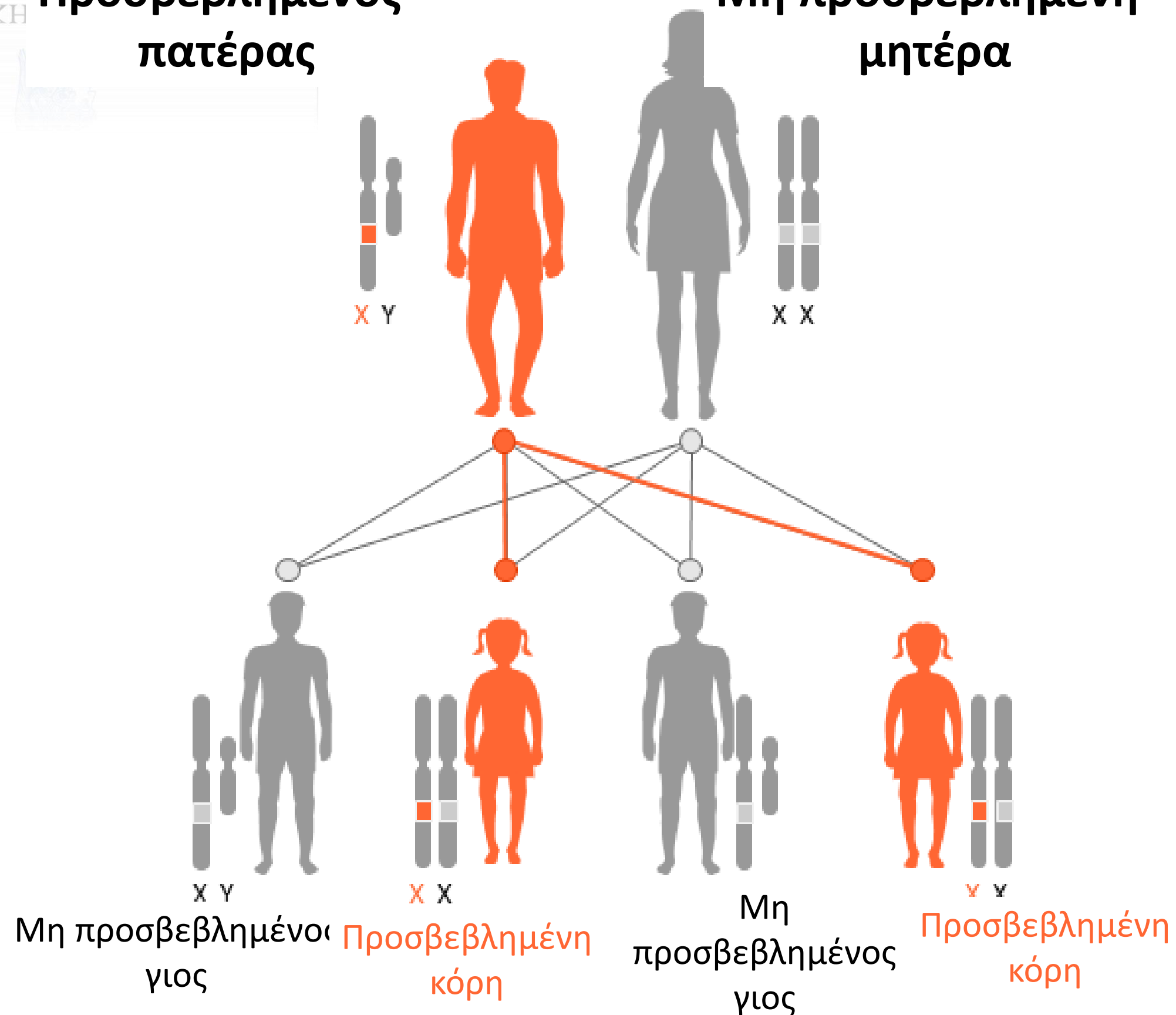
ΕΥΝΗΙΚΗ

ΦΥΛΟΣΥΝΔΕΤΗ ΕΠΙΚΡΑΤΟΥΣΑ ΚΛΗΡΟΝΟΜΗΣΗ

ΠΡΟΣΒΕΒΛΗΜΕΝΟΣ ΠΑΤΕΡΑΣ

Μη προσβεβλημένη
μητέρα

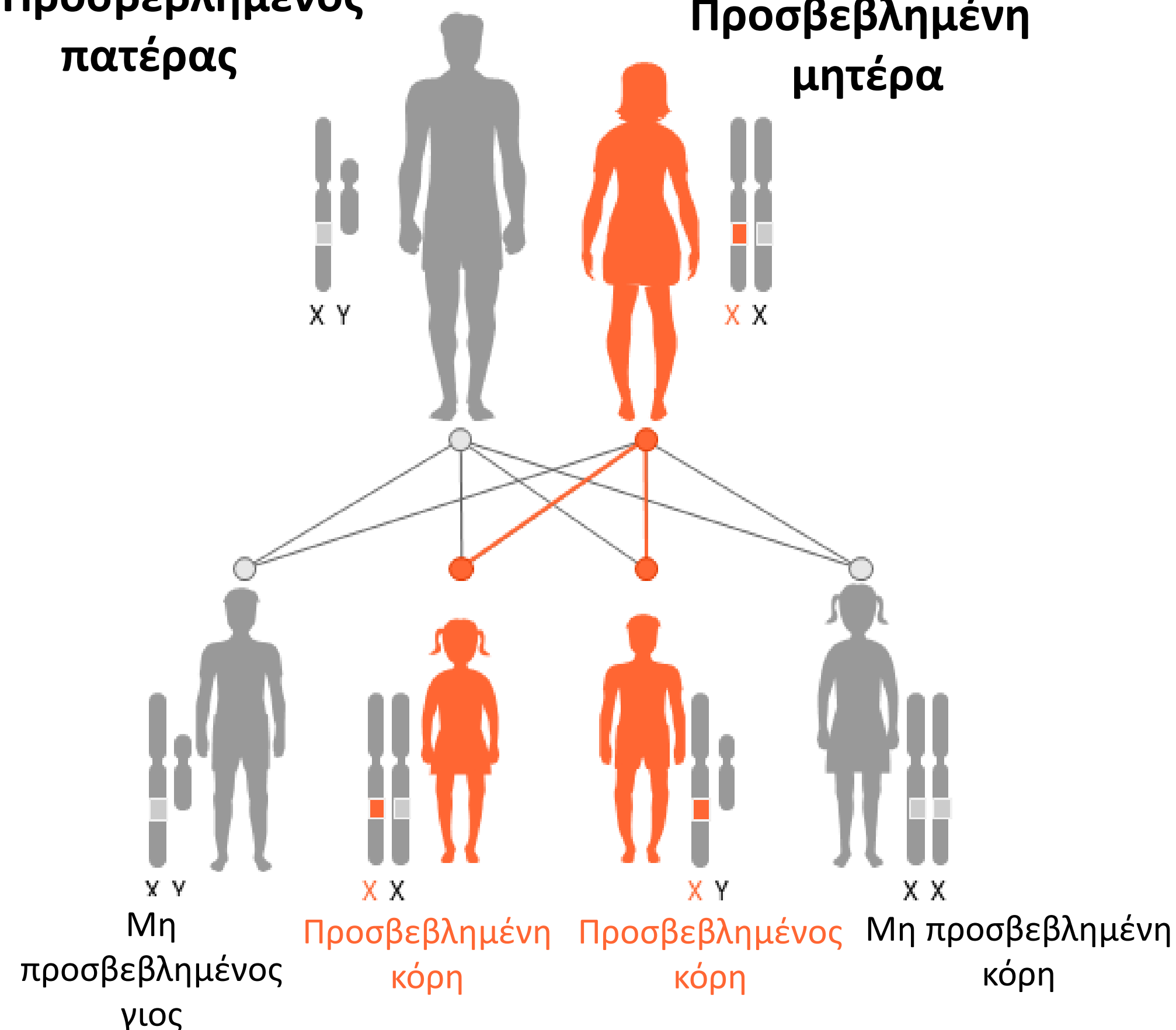
Προσβεβλημένος
πατέρας



ΠΡΟΣΒΕΒΛΗΜΕΝΗ ΜΗΤΕΡΑ

Μη Προσβεβλημένος
πατέρας

Προσβεβλημένη
μητέρα



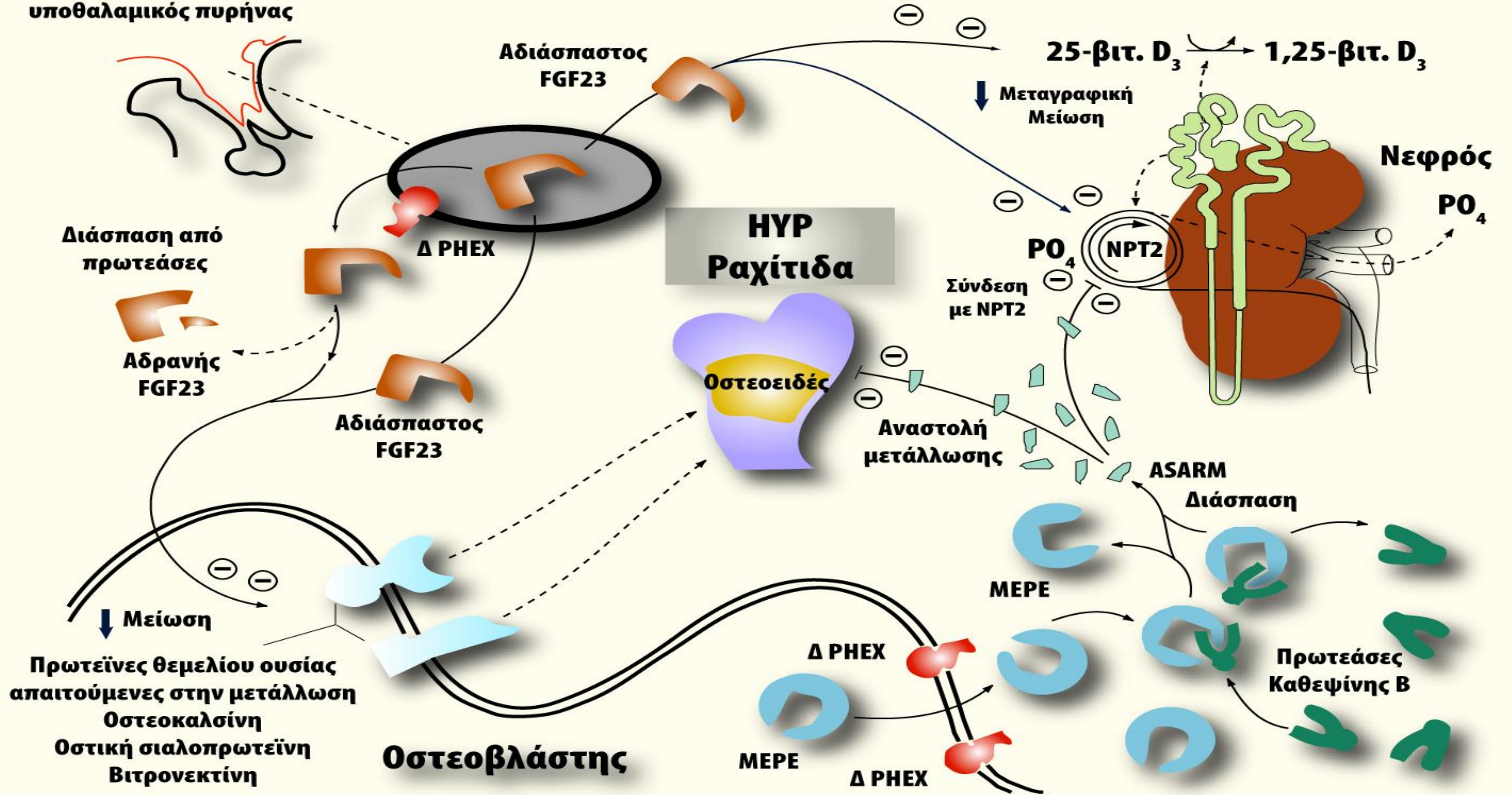
Όλες οι κόρες έχουν προσβληθεί,
κανένας γιος δεν έχει προσβληθεί ^{1,2}

Προσβάλλεται το 50% όλων των παιδιών,
ανεξαρτήτως φύλου ^{1,2}

1. Ruppe MD. X-Linked Hypophosphatemia. In: *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83985/>. Accessed: 20 February 2020.

2. US National Library of Medicine. Available at: <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/inheritance/inheritancepatterns>. Accessed: 20 February 2020. 3. Haffner D. et al. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15:435–55.

Εγκέφαλος και/η κοιλιακός πλάγιος υποθαλαμικός πυρήνας





ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

Παλαιότεριον Ἑθνικόν

Ἑθνικόν και Καποδιστριακόν

ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

➤ Η πλειονότητα των μεταλλάξεων κληρονομούνται, ωστόσο, 20%–30% των περιστατικών προκύπτουν από αυτόματες μεταλλάξεις

Αδρανοποιητικές μεταλλάξεις στο γονίδιο *RHEX*

Αυξημένη έκφραση του FGF23

Απώλεια φωσφορικών από το νεφρικό και το ουροποιητικό σύστημα και χαμηλά επίπεδα $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ που μειώνουν την εντερική απορρόφηση φωσφορικών

Χαμηλά επίπεδα φωσφορικών στον ορό

Επιπλοκές λόγω υποφωσφοραιμίας κατά τη φάση της σκελετικής ανάπτυξης

αλλαγές

Έλλειμμα

Πιθανή επίδραση χαμηλών επιπέδων φωσφορικών ορού

Ραχίτιδα

Η ραχίτιδα είναι η επίπτωση της ανεπαρκούς επιμετάλλωσης οστεοειδών σε ώριμο οστό

Ανεπαρκής διαμήκης ανάπτυξη

Η υποφωσφαταιμία μπορεί να εμποδίσει την απόπτωση των υπερτροφικών χονδροκυττάρων, οδηγώντας σε μειωμένη οστική ανάπτυξη

Παραμορφώσεις κάτω άκρων

Η υποεπιμετάλλωση του νεοσχηματισμένου οστού οδηγεί σε μαλακά (αποδυναμωμένα) οστά που θα παραμορφωθούν υπό συνθήκες φόρτισης

Άλλες παραμορφώσεις

Ο παθολογικός μεταβολισμός των φωσφορικών και η αναστολή της οστικής επιμετάλλωσης μπορούν να συμβάλλουν στην εμφάνιση κρανιοσυνοστέωσης



Επιπλοκές λόγω υποφωσφοραιμίας στην ενήλικη ζωή

Έλλειμμα	Πιθανή επίδραση χαμηλών επιπέδων φωσφορικών ορού
Οστεομαλάκυνση	Η ελλειμματική επιμετάλλωση των οστεοειδών ευθύνεται κατά κύριο λόγο για την ανάπτυξη οστεομαλάκυνσης
Ψευδοκατάγματα	Τα ψευδοκατάγματα είναι συνήθεις εκδηλώσεις της οστεομαλάκυνσης ²
Κατάγματα	Η μείωση της περιεκτικότητας των οστών σε μεταλλικά στοιχεία σχετίζεται με αύξηση των καταγμάτων ^{3,4}
Οστεοαρθρίτιδα	Τα φωσφορικά ενέχονται στην υπερτροφία και την πλημμελή επιμετάλλωση των οστεοαρθρικών χονδροκυττάρων και η κακή ποιότητα οστού που προκαλείται από τα χαμηλά επίπεδα φωσφορικών ορού, σε συνδυασμό με τη μηχανική υπερφόρτιση, σχετίζεται με οστεοαρθρίτιδα ⁵
Σχηματισμός οστεοφύτων	Η έναρξη του σχηματισμού ενδοχονδριακών οστεοφύτων μπορεί να είναι αποτέλεσμα της μειωμένης έκφρασης οστεοποντίνης με ταυτόχρονη υποεπιμετάλλωση ⁶
Ενθεσοπάθεια	Παθολογική επιμετάλλωση του ινώδους χόνδρου στις ενθέσεις ⁷
Σπονδυλική στένωση	Η οστεοποίηση των παρασπονδυλικών συνδέσμων οδηγεί στην πάχυνση των πετάλων και στην επιμετάλλωση των μεσοσπονδύλιων δίσκων ⁸

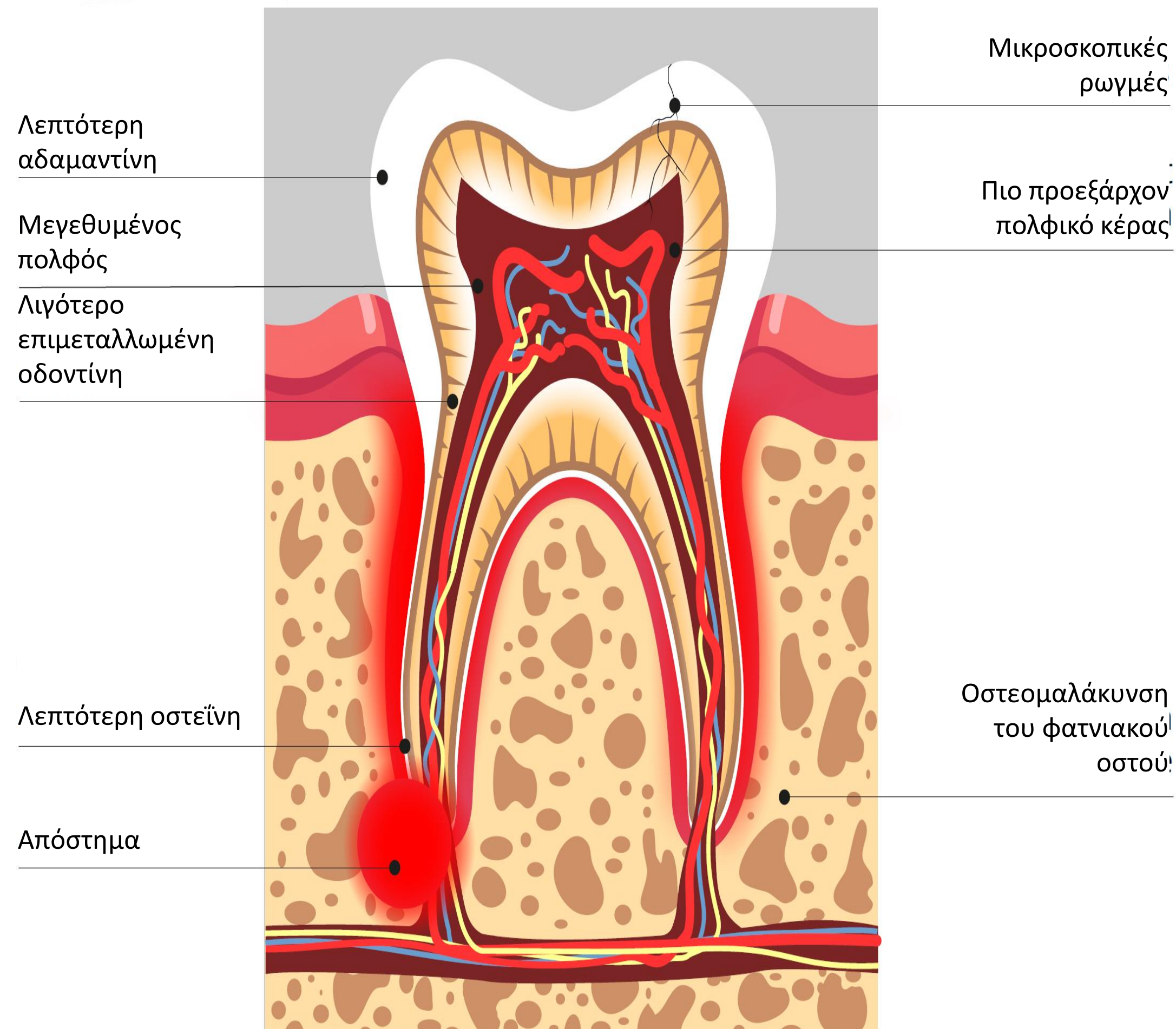


Επιπλοκές από το μυϊκό σύστημα λόγω υποφωσφοραιμίας

Έλλειμμα	Πιθανή επίδραση χαμηλών επιπέδων φωσφορικών ορού
Ανεπαρκής μυϊκή ανάπτυξη και λειτουργία	<p>Οι επιβλαβείς επιδράσεις περιλαμβάνουν:¹⁻³</p> <ul style="list-style-type: none">• Βλάβη των σκελετικών μυών με αύξηση της κρεατινικής φωσφοκινάσης ορού και επακόλουθη καταστροφή μυϊκών κυττάρων που οδηγεί σε ραβδομυόλυση• Διαταραχή της σύνθεσης των σκελετικών μυών• Διαταραχή του διαμεμβρανικού δυναμικού των μυϊκών κυττάρων• Διαταραχή της μιτοχονδριακής δομής• Μειωμένη σύνθεση ATP στους μύες και ένδεια φωσφοκρεατίνης
Μειωμένη μυϊκή ποιότητα και ποσότητα	<p>Παρατηρούνται χαμηλή μυϊκή πυκνότητα και μειωμένος μυϊκός όγκος²</p> <ul style="list-style-type: none">• Αυτό υποδηλώνει μεγαλύτερη λιπώδη διήθηση των μυών που σχετίζεται με μειωμένη μυϊκή ισχύ <p>Η μείωση του μυϊκού όγκου σχετίζεται επίσης με μειωμένη μυϊκή ισχύ²</p>
Μυϊκή αδυναμία	<p>Η μυϊκή αδυναμία θα μπορούσε να επεξηγηθεί από τη μειωμένη σύνθεση ATP στους μύες¹</p>
Μυϊκή κόπωση	<p>Τα μυϊκά κύτταρα δεν μπορούν να αναγεννηθούν και να αντικαταστήσουν αρκετά γρήγορα την ATP για να καταστήσουν δυνατή μια διατηρούμενη μυϊκή σύσπαση και προκύπτει μυϊκή κόπωση⁴</p>

Οδοντική Παθολογία λόγω υποφωσφοραιμίας

Οδοντική Παθολογία λόγω υποφωσφοραιμίας



● Παρά την εξωτερικά φυσιολογική εμφάνιση των δοντιών, η σοβαρή οδοντική νόσος στη ΧΛΗ περιλαμβάνει τα ακόλουθα:

- Αυτόματα και υποτροπιάζοντα αποστήματα¹
- Ελλείματα αδαμαντίνης¹
- Μεγεθυμένοι πολφικοί θάλαμοι με μεγάλα πολφικά κέρατα¹
- Περιοδοντική νόσος²
- Υπενασβεστίωση φατνιακού οστού³
- Δυσπλασία ριζών⁴
- Κακή σύγκλειση¹



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

Παλαιολιθική Αθηνών

Εθνικόν και Καποδιστριακόν

ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

● Η ΧΛΗ είναι μια φαινοτυπικά ετερογενής νόσος, με πολυάριθμες κλινικές εκδηλώσεις που ενδέχεται να παρουσιαστούν στη διάρκεια της ζωής ενός ατόμου^{1,2}

● Τα συμπτώματα μεταβάλλονται με την πάροδο του χρόνου λόγω της **προοδευτικής φύσης** της νόσου³

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

- Καθυστερημένη και δυσανάλογη ανάπτυξη
- Κρανιοσυνostέωση
- Ραχίτιδα
- Καθυστερημένη κινητική ανάπτυξη και ανωμαλίες βάδισης



- Χαμηλό ανάστημα
- Διαμαρτίες των άκρων που φέρουν το βάρος του σώματος
- Οδοντικά αποστήματα
- Υπερβολικός αριθμός οδοντικών τερηδόνων
- Οστεομαλάκυνση
- Πόνος στα οστά και τις αρθρώσεις
- Δυσκαμψία αρθρώσεων
- Μυϊκό άλγος και μυϊκή αδυναμία
- Δυσπλασία Chiari
- Διαταραχές βάδισης
- Μειωμένη ποιότητα ζωής, συμπεριλαμβανομένου του ψυχολογικού αντίκτυπου

ΕΝΗΛΙΚΕΣ



- Κατάγματα (συμπεριλαμβανομένων των καταγμάτων ανεπάρκειας και ζωνών Looser)
- Οστεοαρθρίτιδα
- Εξωστική επασβέστωση, συμπεριλαμβανομένων:
 - Ενθεσόφυτων
 - Ενθεσοπαθειών
 - Σπονδυλικής στένωσης
- Απώλεια ακοής
- Αναπηρία που επηρεάζει την ικανότητα εργασίας

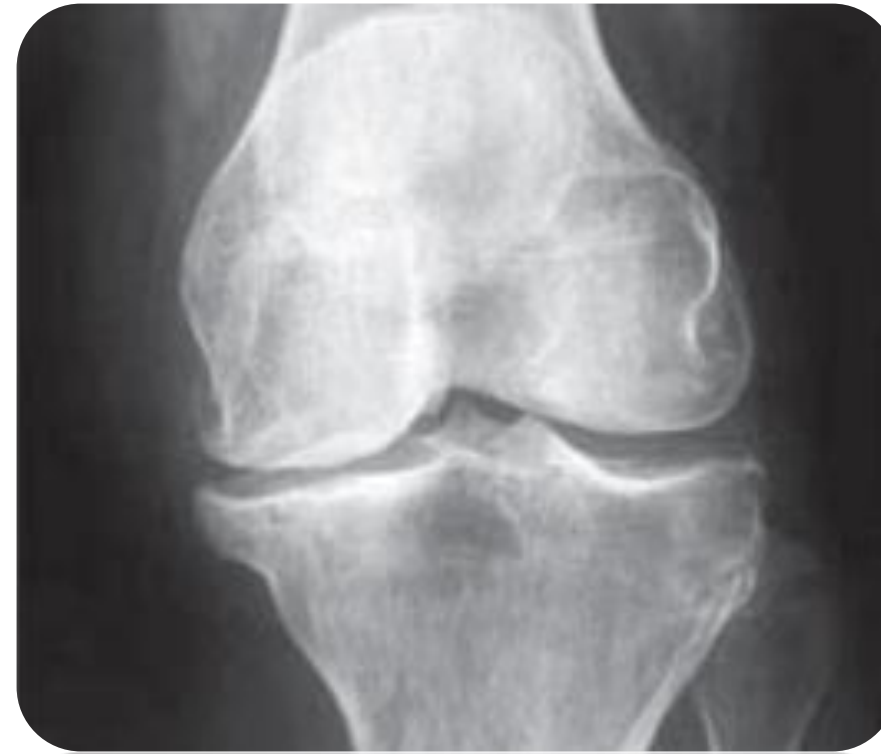
Κλινικές εκδηλώσεις σε παιδιά και εφήβους

- ❑ Χαμηλό ανάστημα
 - ❑ Ραχίτιδα
 - ❑ Νήσσειο βάδισμα
 - ❑ Διαμαρτίες κάτω άκρων, συμπεριλαμβανομένης της ραιβογονίας
 - ❑ Καθυστέρηση βάρδισης και κινητικής ανάπτυξης
 - ❑ Μειωμένη ταχύτητα ανάπτυξης
 - ❑ Οδοντικά αποστήματα (σε ασθενείς ηλικίας >3 ετών)
 - ❑ Κρανιοσυνοστέωση
 - ❑ Δυσπλασία Chiari τύπου 1
-
- ❑ Το ευρύ φαινοτυπικό φάσμα κυμαίνεται από απομονωμένη υποφωσφαταιμία έως σοβαρή ραιβότητα κάτω άκρων⁴
 - ❑ Τα περισσότερα παιδιά είναι ασυμπτωματικά κατά τη νηπιακή ηλικία,⁵ καθώς τα κλινικά συμπτώματα αναπτύσσονται κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 ετών της ζωής¹



Μη υποχωρήσαντα σημεία και συμπτώματα ΧΛΗ της παιδικής ηλικίας που εξελίσσονται στην ενήλικη ζωή

Οστεοαρθρίτιδα του γόνατος σε μια γυναίκα ηλικίας 28 ετών με εμμένουσες οστικές δυσπλασίες μετά την εφηβεία



Οι επιπτώσεις της ραχίτιδας και της οστεομαλάκυνσης σε έναν ασθενή ηλικίας 30 ετών που δεν έλαβε ανάλογα βιταμίνης D στην παιδική ηλικία. Τα βέλη υποδηλώνουν κατάγματα μηχανικής ανεπάρκειας. Η οστική απομετάλλωση και η οστεοαρθρίτιδα ισχίου είναι ορατές.

Σπονδυλικές ενθεσοπάθειες σε έναν ασθενή ηλικίας 35 ετών με ΧΛΗ



Καθυστερημένη επούλωση καταγμάτων περόνης στον ίδιο ασθενή ηλικίας 30 ετών μετά από διορθωτικές χειρουργικές επεμβάσεις και στις δύο κνήμες

Κλινικές εκδηλώσεις της ΧΛΗ σε ενήλικες

ΟΣΤΑ

- Χαμηλό ανάστημα
- Κακή ποιότητα οστού
- Οστεομαλάκυνση
- Κατάγματα/ψευδοκατάγματα
- Σχηματισμός οστεοφύτων

Ελλείμματα αρθρώσεων

- Οστεοαρθρίτιδα πρώιμης έναρξης
- Ενθεσοπάθεια
- Σπονδυλική στένωση

ΜΥΪΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

- Ανεπαρκής μυϊκή ανάπτυξη
- Ανεπαρκής μυϊκή λειτουργία
- Κακή ποιότητα μυών
- Μυϊκή αδυναμία
- Μυϊκή κόπωση

Άλλα ελλείμματα

- Οδοντικά ελλείμματα
- Απώλεια ακοής



Διάγνωση της ΧΛΗ

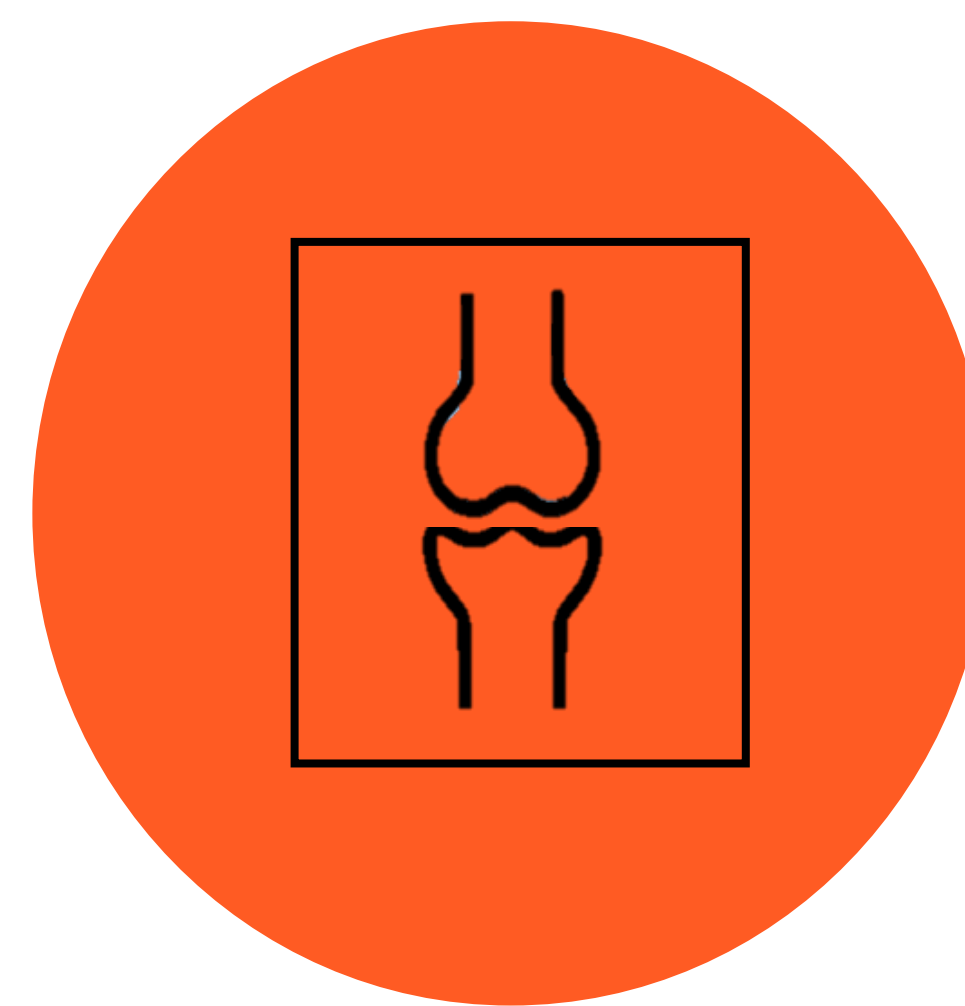
Κλινικά
αποτελέσματα



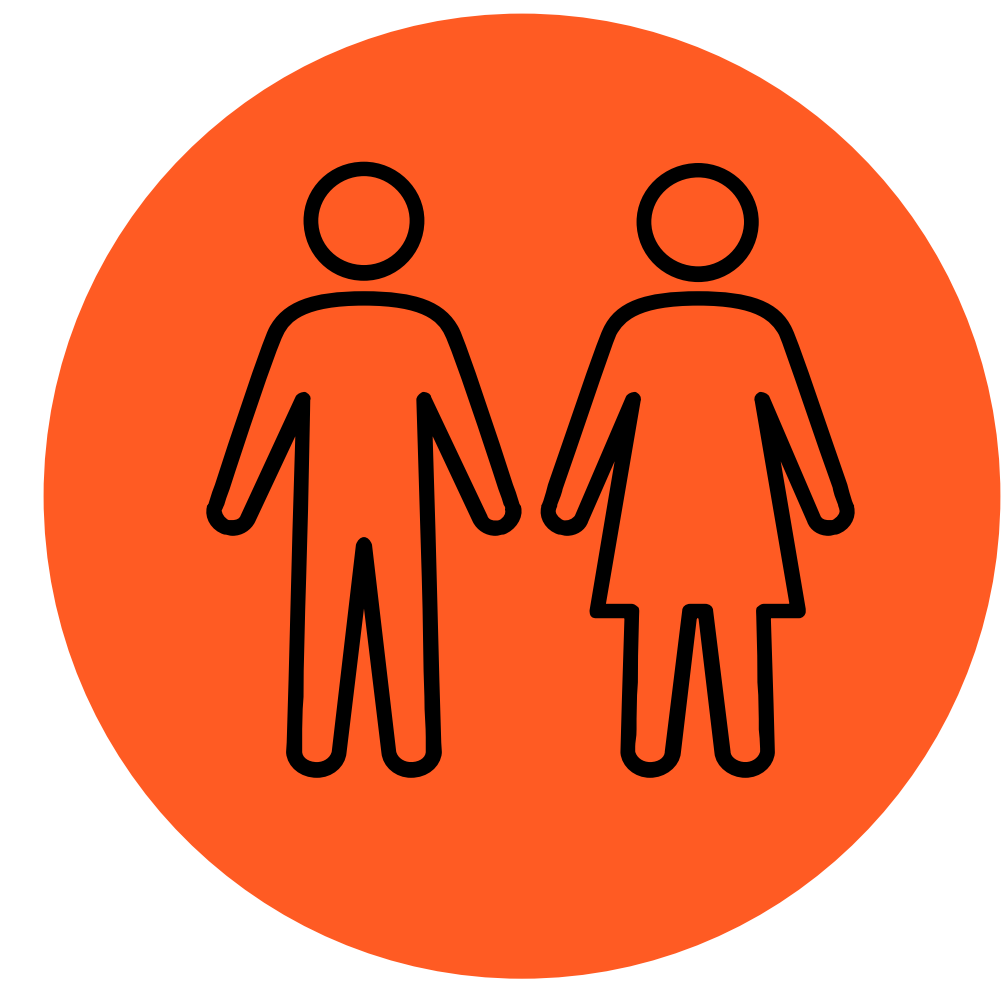
Βιοχημικές
παράμετροι



Ακτινολογικά
ευρήματα



Οικογενειακό
ιστορικό



Η ΧΛΗ παρουσιάζει μοτίβο επικρατούσας φυλοσύνδετης κληρονομικότητας, αν και περίπου 20%–30% των περιστατικών προκύπτουν από αυτόματες μεταλλάξεις^{3,4}

Βιοχημικά χαρακτηριστικά της XLH

Ca	P	ALP	U _{Ca}	U _P	TmP/GFR	FGF23	PTH	25(OH)D	1,25(OH) ₂ D
N	↓	↑, ↑↑	↓	↑	↓	↑, N	N, ↑ [†]	N	N [‡]

N: φυσιολογικό, ↑: αυξημένο, ↑↑: πολύ αυξημένο.

[†]Η PTH μπορεί να είναι μετρίως αυξημένη. [‡]Μειωμένο σε σχέση με τη συγκέντρωση φωσφορικών στον ορό.

- Στην XLH, υφίσταται επίσης απουσία γλυκοζουρίας, δικαρβονατουρίας, πρωτεϊνουρίας και αμινο-οξυουρίας²

1,25(OH)₂D: 1,25-διυδροξυβιταμίνη D (καλσιτριόλη)· 25(OH)D: 25-υδροξυβιταμίνη D· ALP: αλκαλική φωσφατάση· Ca: επίπεδα ασβεστίου στον ορό· FGF23: ινοβλαστικός αυξητικός παράγοντας 23· P: επίπεδα φωσφορικών στον ορό· PTH: παραθορμόνη· TmP/GFR: αναλογία σωληναριακής μέγιστης επαναπορρόφησης φωσφορικών προς τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης· U_{Ca}: απέκκριση ασβεστίου στα ούρα· U_P: απέκκριση φωσφορικών στα ούρα· XLH: φυλοσύνδετη υποφωσφαταιμία.

1. Haffner D, et al. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15:435–55. 2. Ruppe MD. X-Linked Hypophosphatemia. In: *GeneReviews*[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83985/>. Accessed: February 2020.

Ακτινολογικά χαρακτηριστικά της XLH

Παιδιά και έφηβοι

- Η πραγματοποίηση ακτινογραφίας που περιορίζεται στα γόνατα ή/και τους καρπούς ή/και τους αστραγάλους είναι συνήθως επαρκής για τη διάγνωση ραχίτιδας
- Οι ραχιτικές βλάβες χαρακτηρίζονται από κυπελλοειδή και δίκην «ασκού» διαμόρφωση και διαπλατυσμένες και ακανόνιστες επιφυσιακές πλάκες στα μακρά οστά
- Αυτές οι ανωμαλίες προκύπτουν σε θέσεις ταχείας ανάπτυξης όπως οι πλευροχονδρικές συνδέσεις, οι οποίες οδηγούν σε «ραχιτικό κομπολόι» και αύλακες του Harrison
- Το φλοιώδες οστό εμφανίζεται πεπαχυσμένο και ελλείπουν χαρακτηριστικά οστικής απορρόφησης

Ενήλικες

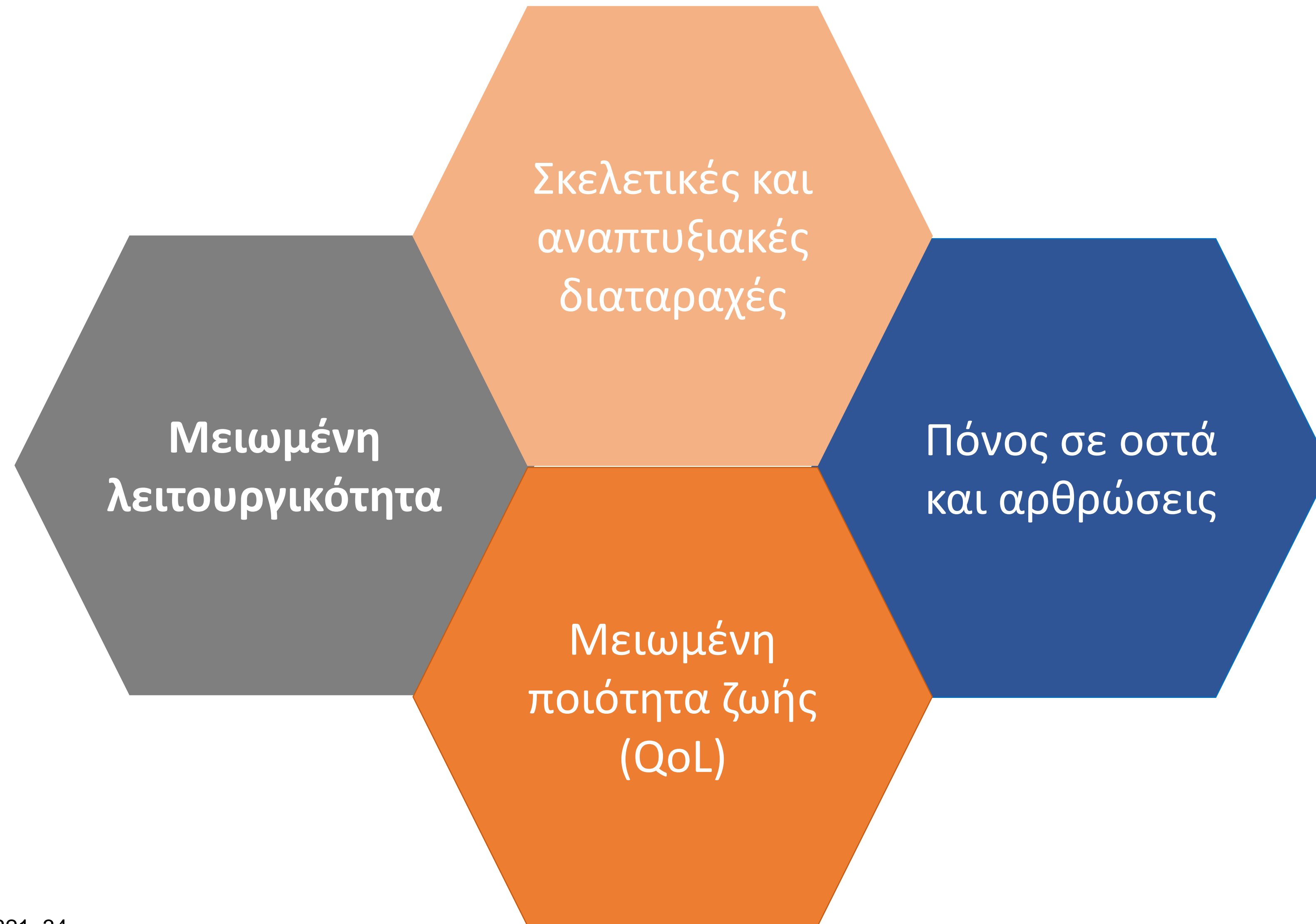
- Οι ενήλικες ενδέχεται να εμφανίσουν
 - Ψευδοκατάγματα/κατάγματα
 - Πρώιμη οστεοαρθρίτιδα της σπονδυλικής στήλης, του ισχίου και των γονάτων
 - Ενθεσοπάθειες
- Οδοντικές ακτινογραφίες ενδέχεται να καταδείξουν ότι το φατνιακό οστό που περιβάλλει το δόντι είναι μειωμένο λόγω ελλειμμάτων ασβεστοποίησης
- Το φλοιώδες οστό εμφανίζεται πεπαχυσμένο και ελλείπουν χαρακτηριστικά οστικής απορρόφησης

Διάγνωση μέσω γενετικής ανάλυσης

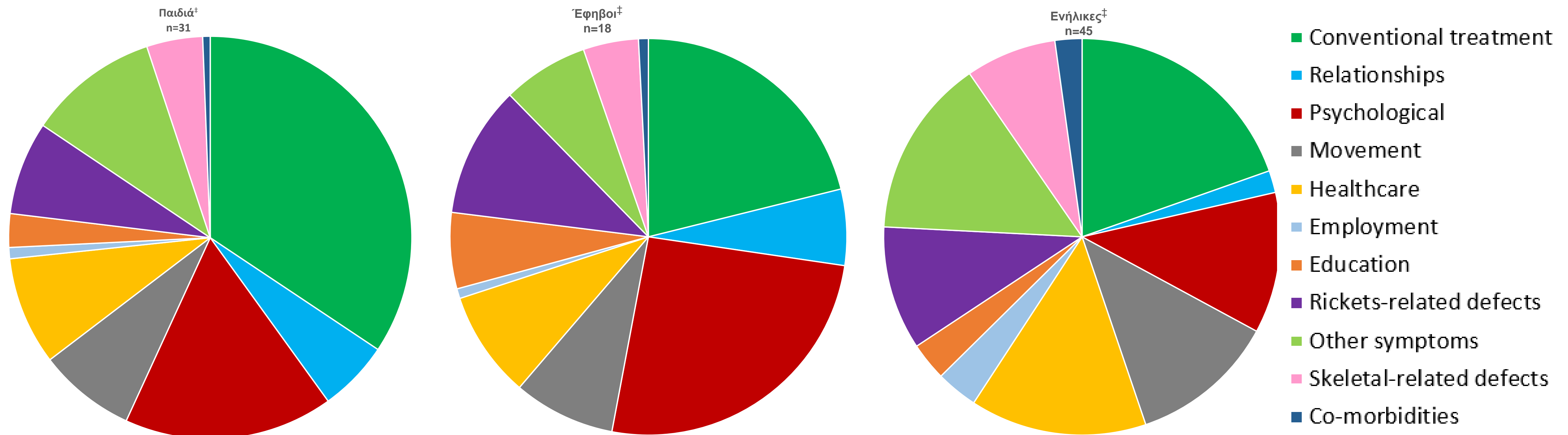
- Η μοριακή γενετική ανάλυση μπορεί να επιβεβαιώσει μια διάγνωση, αλλά **δεν είναι απαραίτητη για την εδραίωση μιας διάγνωσης** κατά την παρουσία χαρακτηριστικών βιοχημικών ευρημάτων¹
- Συνιστάται επιβεβαίωση της κλινικής διάγνωσης XLH μέσω **γενετικής ανάλυσης του γονιδίου *PHEX*** σε παιδιά και ενήλικες, εάν είναι εφικτό²
- Ο έλεγχος ενός μόνο γονιδίου του γονιδίου *PHEX* αποτελείται από ανάλυση αλληλουχίας ακολουθούμενη από ανάλυση διαγραφών/διπλασιασμών, ως απαιτείται¹
- Μοριακή ανάλυση ενός πολυγονιδιακού πάνελ μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση εικαζόμενης υποφωσφαταιμικής ραχίτιδας¹
 - Τα πάνελ διαφέρουν ανάλογα με τις μεθόδους και τα γονίδια που περιλαμβάνονται

Η XLH παρουσιάζει μοτίβο επικρατούσας φυλοσύνδετης κληρονομικότητας, αν και περίπου 20%–30% των περιστατικών προκύπτουν από αυτόματες μεταλλάξεις^{3,4}

Το φορτίο της νόσου της ΧΛΗ



Το φορτίο των μεταβολών που επιφέρει η ΧΛΗ σε ολόκληρη τη διάρκεια της ζωής[†]



- Το φορτίο της νόσου μεταβάλλεται σε ολόκληρη τη διάρκεια της ζωής
- Στα παιδιά κυριαρχούν θέματα που αφορούν στη συμβατική θεραπεία
- Τα ψυχολογικά θέματα είναι επιβαρυντικά σε κάθε στάδιο, αλλά έχουν ιδιαίτερη σημασία στην εφηβική ηλικία
- Οι ενήλικες προοδευτικά επηρεάζονται από άλλα θέματα, συμπεριλαμβανομένων των «Άλλων συμπτωμάτων» (καθοδηγούνται από τον πόνο και την κόπωση), της κίνησης και του κόστους της υγειονομικής φροντίδας

[†]Δεδομένα από μια θεματική ανάλυση γραπτών απαντήσεων ασθενών με ΧΛΗ που ελήφθησαν κατά τη διάρκεια μιας διαδικτυακής δημόσιας ανοιχτής συζήτησης του NICE. [‡]Παιδιά ηλικίας ≤9 ετών, έφηβοι ηλικίας 10–17 ετών και ενήλικες ηλικίας ≥18 ετών.

NICE: Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας και Κλινικής Αριστείας, ΧΛΗ: φυλοσύνδετη υποφωσφαταιμία.

ΟΓΚΟΓΕΝΗΣ ΟΣΤΕΟΜΑΛΑΚΙΑ

ΑΙΚΑΝΑΜΟΕΤΣΟ ΣΗΠΕΟΚΤΟ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

1783

Πανεπιστήμιον Ἀθηνῶν

Εθνικὸν καὶ Καποδιστριακὸν

ΕΥΝΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ



ΟΓΚΟΓΕΝΗΣ ΟΣΤΕΟΜΑΛΑΚΙΑ (ΤΙΟ)

ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΟΣΤΕΟΜΑΛΑΚΙΑ (ΤΙΟ)

- Η Ογκογενής οστεομαλακία είναι ένα σπάνιο παρανεοπλασματικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από υποφωσφοραιμία, λόγω αποβολής φωσφορικών από τους νεφρούς και διαταραχής της σύνθεσης $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ που προκαλείται από συνήθως μικρούς ενδοκρινείς όγκους που εκκρίνουν τη φωσφατουρική ορμόνη FGF23
- Τα επίπεδα άθικτου FGF23 στην ΤΙΟ έχει αναφερθεί ότι είναι υψηλότερα από ό,τι στη ΧΛΗ
- Αν και η πλειονότητα των φωσφατουρικών μεσεγχυματικών όγκων είναι καλοήθεις, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις και κακοήθων όγκων



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

1783

Πανεπιστήμιον Ἀθηνῶν

Εθνικὸν καὶ Καποδιστριακὸν

ΕΥΝΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ



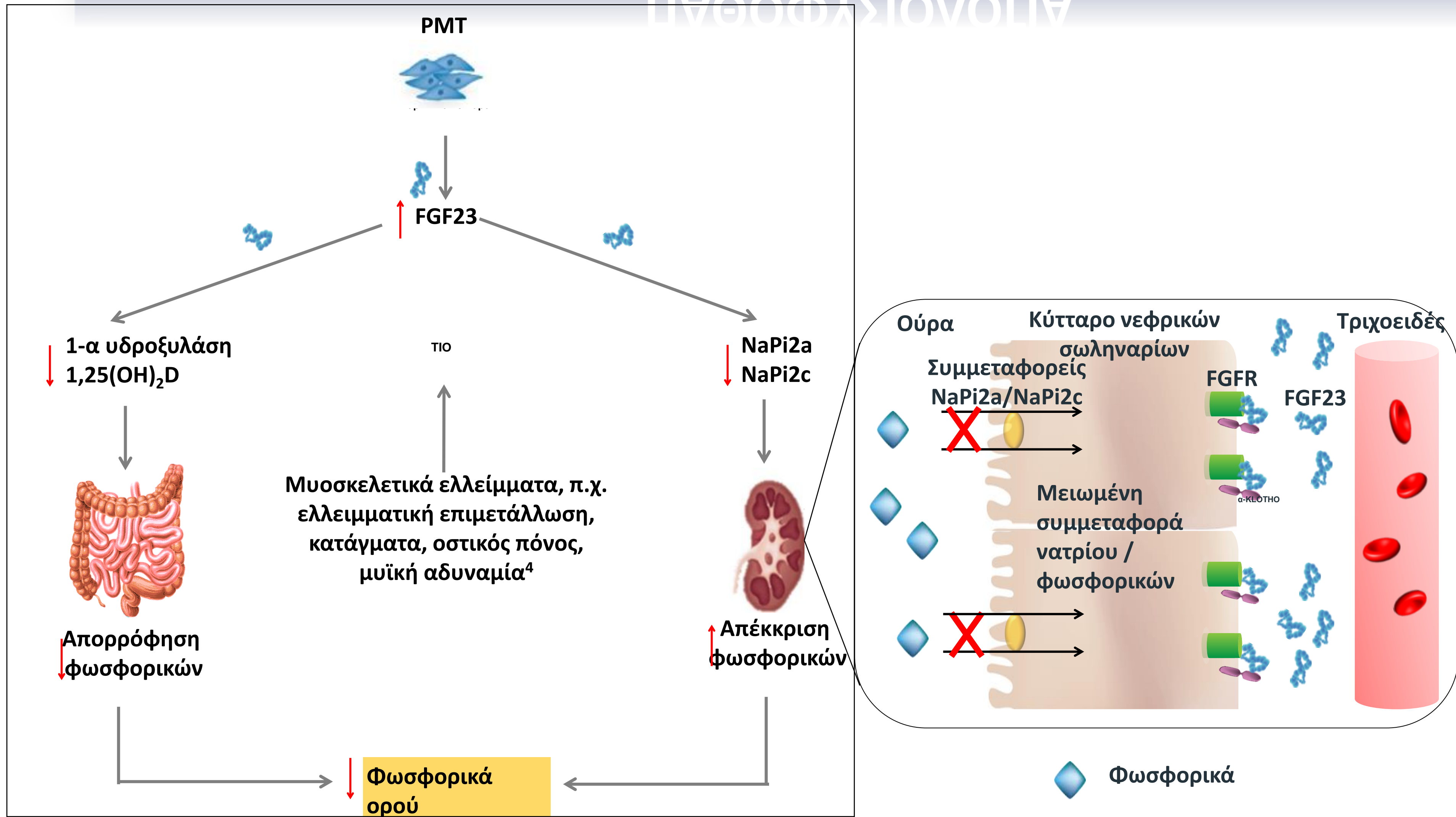
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ



- Αν και περιγράφεται ως «σπάνια», η ακριβής παγκόσμια επίπτωση και ο επιπολασμός της ΤΙΟ δεν είναι σαφείς
- Περίπου 400 περιστατικά ΤΙΟ έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία έως σήμερα
- Η μέση ηλικία κατά τη διάγνωση είναι 45 ± 16 έτη (εύρος: 2–86 έτη), και αναφορά ορισμένων περιστατικών σε παιδιά
- Η νόσος φαίνεται ότι προσβάλλει εξίσου γυναίκες και άνδρες

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

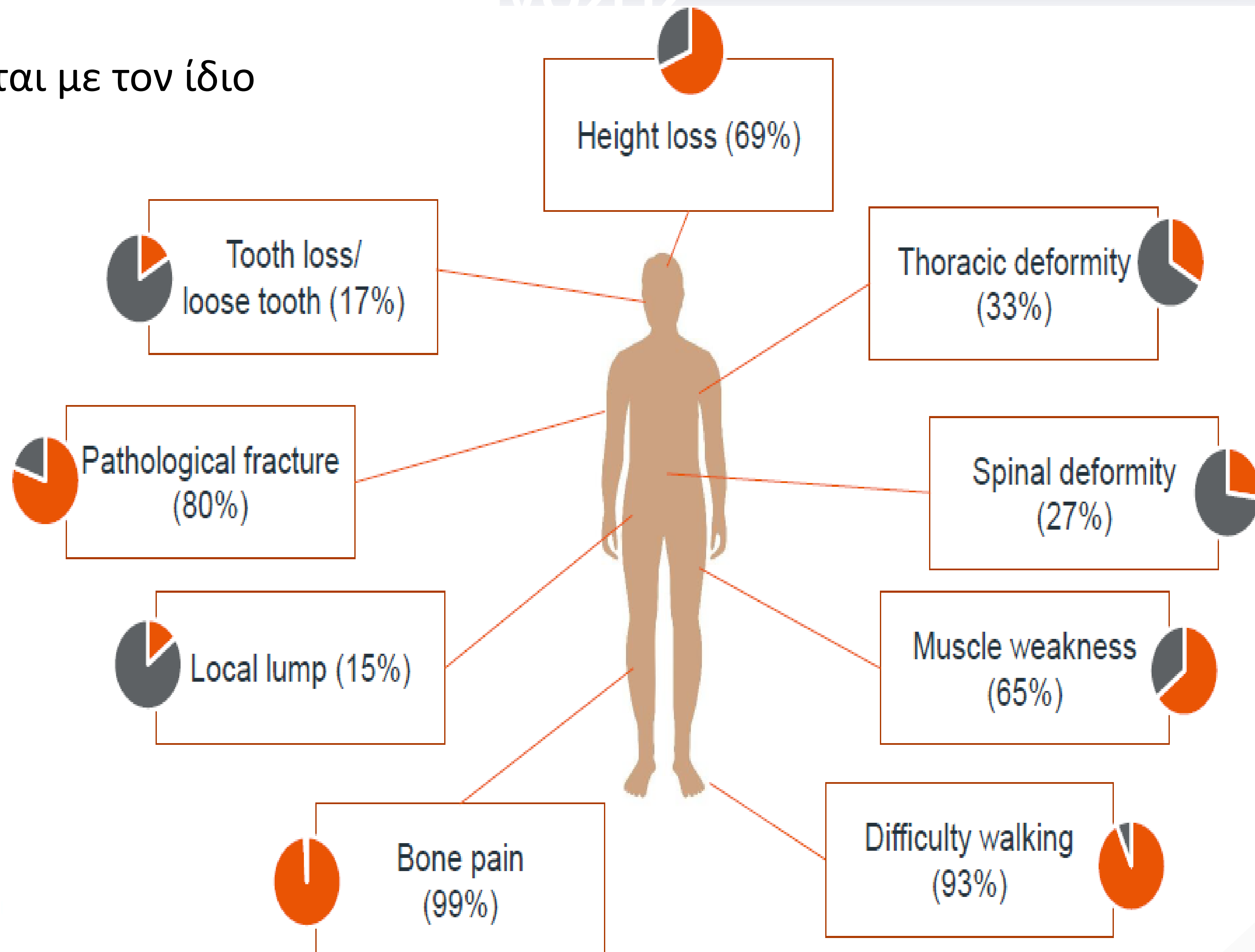




ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

➤ Τα κύρια συμπτώματα της ΤΙΟ δεν σχετίζονται με τον ίδιο τον όγκο αλλά είναι συνέπεια της σοβαρής υποφωσφοραιμίας (που προκαλείται από υπερπαραγωγή του FGF23)



Αναδρομική ανάλυση των κλινικών εκδηλώσεων σε 144 ασθενείς με ΤΙΟ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

1789

Πανεπιστήμιον Αθηνών

Εθνικόν και Καποδιστριακόν

ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ



ΔΙΑΓΝΩΣΗ

ΔΙΑΚΡΙΣΗ

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

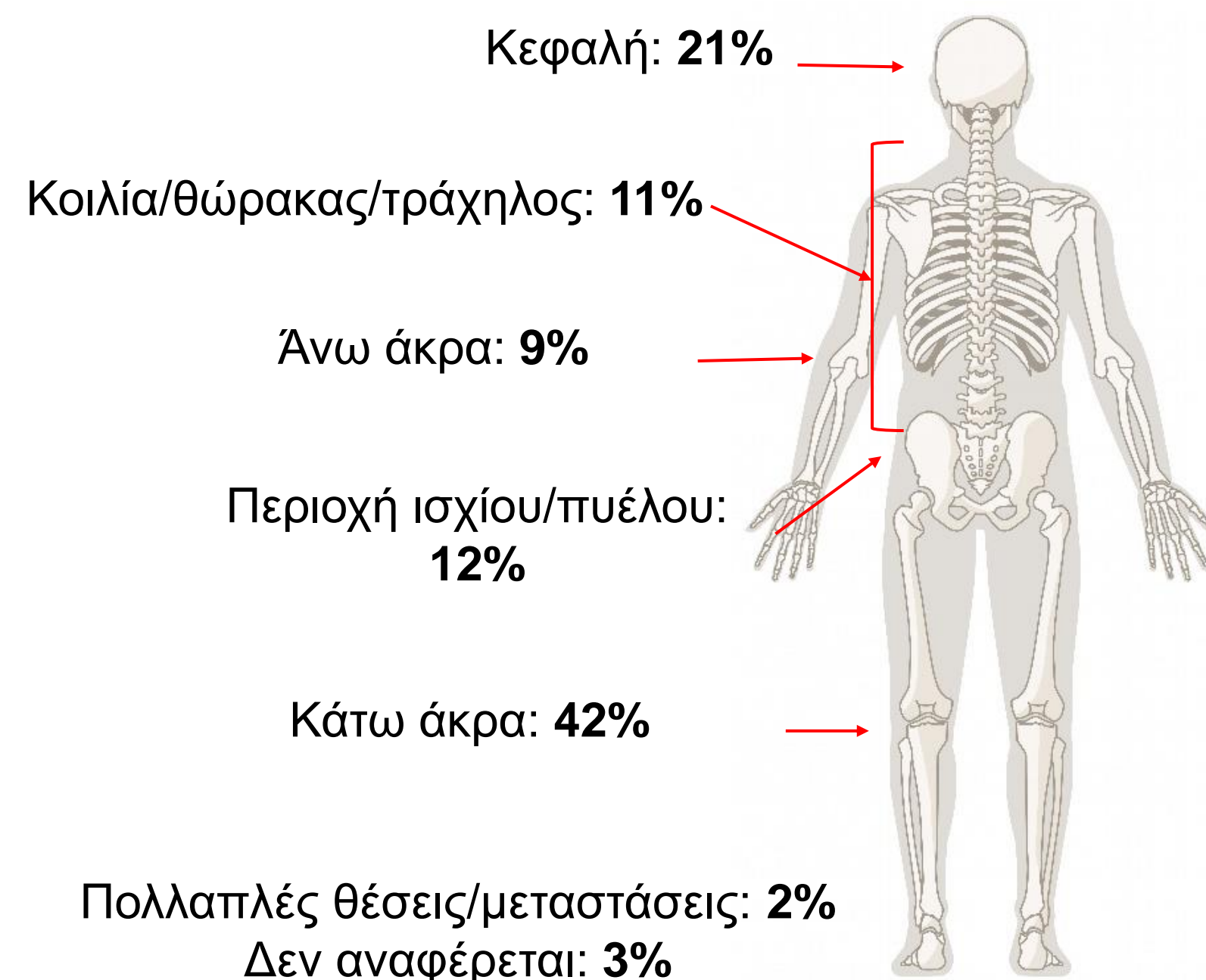
- Χαμηλά επίπεδα κυκλοφορούντων φωσφορικών στον ορό
- Φυσιολογικά/χαμηλά επίπεδα $1,25(\text{OH})_2\text{D}$
- Αυξημένα επίπεδα αλκαλικής φωσφατάσης
- Φυσιολογικά κυκλοφορούντα επίπεδα ασβεστίου και PTH (τα επίπεδα PTH είναι συνήθως φυσιολογικά αλλά μπορεί να είναι και υψηλά)

- Λειτουργική Απεικόνιση
- Ανατομική απεικόνιση (συνήθως ενισχυμένη με σκιαγραφικό μέσο CT ή/και MRI)
- Επιλεκτική φλεβική δειγματοληψία με μέτρηση των επιπέδων FGF23 (εάν απαιτείται για να επιβεβαιωθεί ότι μια ύποπτη βλάβη είναι ο PMT που εκκρίνει FGF23)

Πού εντοπίζονται οι όγκοι και πόσος χρόνος απαιτείται για τον εντοπισμό τους;

- Λόγω του ότι οι όγκοι μπορούν να εμφανιστούν σε οστίτη ιστό ή μαλακά μόρια, από την κεφαλή έως τα δάκτυλα των ποδιών και έχουν συνήθως πολύ μικρό μέγεθος, είναι συχνά πολύ δύσκολος ο εντοπισμός τους.

Εντοπίσεις όγκου σε 308 ασθενείς με ΤΙΟ³



- Έχει διατυπωθεί ότι η οριστική θεραπεία της ΤΙΟ καθυστερεί περαιτέρω κατά 5 έτη κατά μέσο όρο μετά τη διάγνωση λόγω της αδυναμίας εντοπισμού των υποκείμενων όγκων⁴

- Οι όγκοι εντοπίζονταν συχνότερα στα κάτω άκρα από ό,τι σε άλλα σημεία και συχνότερα στα μαλακά μόρια (55%) έναντι του σκελετού (40%)³

SD: τυπική απόκλιση· ΤΙΟ: προκαλούμενη από τον όγκο οστεομαλάκυνση.



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

1783

Πανεπιστήμιον Ἀθηνῶν

Εθνικὸν καὶ Καποδιστριακὸν

ΕΥΝΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Σε παιδιά και εφήβους με ΧΛΗ, η χρόνια υποφωσφοραιμία μπορεί να προκαλέσει ραχίτιδα, ραιβότητα κάτω άκρων και έντονα μυοσκελετικά άλγη
- Σε ενήλικες με ΧΛΗ, η χρόνια υποφωσφοραιμία μπορεί να προκαλέσει οστεομαλάκυνση, οστεοαρθρίτιδα και μυοσκελετικά άλγη
- Το φορτίο της νόσου εξελίσσεται σε ολόκληρη τη διάρκεια της ζωής και εκδηλώνεται διαφορετικά μεταξύ των ηλικιακών ομάδων, και οι ασθενείς συνήθως εμφανίζουν πόνο, μειωμένη λειτουργικότητα, ψυχοκοινωνικά θέματα και μειωμένη ποιότητα ζωής
- Στην Ογκογενή Οστεομαλακία, η χρόνια υποφωσφοραιμία προκαλεί , ελλειμματική επιμετάλλωση οστών, μυϊκή αδυναμία, οστικό πόνο και τελικά κατάγματα



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

1783

Πανεπιστήμιον Ἀθηνῶν

Εθνικὸν καὶ Καποδιστριακὸν

ΕΥΝΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Η συμβατική θεραπεία αποτελείται από χορηγούμενα από το στόμα συμπληρώματα **φωσφορικών** για την αντιρρόπηση της αποβολής φωσφορικών από τους νεφρούς και ανάλογα ενεργής βιταμίνης D (καλσιτριόλη ή αλφακαλσιδόλη) για την αντιστάθμιση της ανεπάρκειας $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ χωρίς ικανοποιητική ανταπόκριση στην πλειονότητα των ασθενών
- Μια στοχευμένη θεραπεία που αντιμετωπίζει την υποκείμενη παθογένεια της υψηλής έκφρασης του ινοβλατικού αυξητικού παράγοντα 23 (FGF-23) είναι απαραίτητη για τη βελτίωση της υγείας και της ποιότητας ζωής αυτής της ιδιαίτερης κατηγορίας ασθενών