

X'E BAĞLI HIPOFOSFATEMİDE TANI VE TEDAVİ UZLAŞISI

GUIDELINES ON THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF X-LINKED HYPOPHOSPHATEMIA

Serap TURAN¹ 

¹Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID IDs of the authors: S.T. 0000-0002-5172-5402

Cite this article as: Turan S. Guidelines on the diagnosis and management of X-linked hypophosphatemia. J Ist Faculty Med 2020;83(Suppl.1):S1-S16. doi: 10.26650/IUITFD.2020.0200

ÖZET

X'e bağlı hipofosfatemi (XLH) kalıtsal renal fosfat kaybına bağlı raşitizmin en sık nedenidir. Çocuklarda alt ekstremitelerde deformiteleri, orantısız boy kısalığı, ekstremitelerde ağrısı, diş problemlerinin yanı sıra erişkin yaş grubunda hiperparatiroidi, osteomalazi, entesopati, osteoartrit ve psödofraktürlere neden olur. Hastalar arasında hastanın klinik seyri ve etkilenme düzeyi farklılıklar gösterebilir. XLH nadir bir hastalık olması nedeniyle hastalığın tanısı sıklıkla gecikmekte ve tedavi gecikmesinin hasta sonlanımına olumsuz etkileri bulunmaktadır. XLH; D vitamini eksikliği/hipokalsemi veya hiperparatiroidinin eşlik etmediği renal fosfat kaybına bağlı gelişen hipofosfatemi ve raşitizm durumunda akla gelmelidir. Mümkün olduğu durumlarda tanı, moleküler genetik testler ile veya tedavi öncesi alınan fibroblast growth factor 23 (FGF23) ölçümü ile doğrulanmalıdır. Metabolik kemik hastalıkları konusunda uzman hekimlerin önderliğinde multidisipliner bir ekip tarafından kanıta dayalı olarak hazırlanıp 2019 yılında yayınlanan uzlaşma raporu ile XLH hastalarının tanı ve tedavi kriterleri belirlenmiştir. Yazımızda bu uzlaşma raporu temel alınarak ülkemiz için XLH'de tanı, tedavi ve takip prensipleri verilmiştir.

Anahtar Kelimeler: X'e bağlı hipofosfatemi, XLH, raşitizm, hipofosfatemik raşitizm, *PHEX*, uzlaşma, rehber, tedavi, konvasiyonel, burosumab

ABSTRACT

X-linked hypophosphatemia (XLH) is the most common cause of rickets related to inherited renal phosphate wasting. XLH is associated with lower limb deformities, pain, poor mineralization of the teeth, and disproportionate short stature in children as well as hyperparathyroidism, osteomalacia, enthesopathies, osteoarthritis, and pseudofractures in adults. The characteristics and severity of XLH vary between patients. Because of its rarity, the diagnosis and specific treatment of XLH are frequently delayed, which has a detrimental effect on patient outcomes. The diagnosis of XLH is based on signs of rickets and/or osteomalacia in association with hypophosphatemia and renal phosphate wasting in the absence of vitamin D or calcium deficiency. Whenever possible, the diagnosis should be confirmed by molecular genetic analysis or measurement of levels of fibroblast growth factor 23 (FGF23) before treatment. An evidence-based guideline was published for recommendation on the diagnosis, treatment, and follow-up of XLH by a multidisciplinary team organized by a metabolic bone disease expert. In this article, the current recommendations - based on the published guideline was summarized and adapted for our country.

Keywords: X-linked hypophosphatemia, XLH, rickets, hypophosphatemic rickets, *PHEX*, consensus, guidelines, treatment, conventional, burosumab

GİRİŞ

X'e bağlı hipofosfatemi (XLH), osteoblastlarda, osteositlerde ve dişlerde (odontoblastlar ve sementoblastlar) ekspres edilen ve hücre yüzeyinde protein kesici enzim kodlayan *PHEX* (Phosphate-regulating gene with Homologies to

Endopeptidases on the X-chromosome) genindeki mutasyonlara bağlı gelişen ve X'e bağlı dominant kalıtılan bir hastalıktır. XLH kalıtsal fosfat kaybının en yaygın nedenidir ve insidansı 100.000 canlı doğum başına 3,9 olup, prevalansı çocuklarda 1,7/100.000, çocuk ve erişkinde 4,8/100.000'dir (2-4). XLH'nin patogenezi tam olarak anlaşılamamış olsa

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: serap.turan@marmara.edu.tr

Başvuru/Submitted: 11.03.2020 • Revizyon Talebi/Revision Requested: 16.04.2020 •

Son Revizyon/Last Revision Received: 18.04.2020 • Kabul/Accepted: 20.04.2020 • Online Yayın/Published Online: 13.05.2020

©Telif Hakkı 2020 J Ist Faculty Med - Makale metnine jmed.istanbul.edu.tr web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2020 by J Ist Faculty Med - Available online at jmed.istanbul.edu.tr

da; çalışmalar *PHEX*'deki fonksiyon kaybının bir fosfotonin olan fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23) salgılanmasında artışa neden olduğunu göstermektedir. FGF23 üretiminin birincil kaynağı *PHEX*'e benzer şekilde kemik dokusudur (5). FGF23 artışı, renal fosfat kaybı ve sonucunda görülen hipofosfatemi, azalmış aktif D vitamini [$1,25(\text{OH})_2$ vitamin D] sentezi, raşitizm, osteomalazi, odontomalazi ve orantısız boy kısalığı dahil olmak üzere hastalığın karakteristik özelliklerinin çoğunu açıklamaktadır (5-7). Hastalarda klinik belirtiler genellikle yaşamın birinci veya ikinci yılında gelişir ve XLH'nin klinik şiddeti değişkendir. Çocuklarda temel klinik belirtiler yürüme bozukluğu, alt ekstremitelerde deformiteleri ve büyüme hızında azalmadır. Dental apseler 3 yaşından büyük hastalarda oldukça sık görülür (8, 9). Erişkinlerde tipik XLH bulguları; boy kısalığı, osteomalazi, kemik ağrısı, osteoartrit, psödofraktürler, spinal stenoz, entesopatiler ve periodontit dahil olmak üzere diş ve ağız problemleri ve şişme kaybıdır (10, 11).

XLH'de raşitizm bulguları genellikle yaşamın 6. ayından sonra belirginleşir ve hastalar kliniğe yaşamın ikinci yılında yürümede gecikme, paytak yürüme, progresif alt ekstremitelerde deformiteleri, el ve ayak bileğinde genişleme, kostokondral bileşmelerde kalınlaşma ve büyüme hızında azalma ile gelirler. Alt ekstremitelerde deformiteleri genellikle varus veya valgus deformiteleri şeklinde olup, sıklıkla içe veya dışa basma şeklinde torsiyonel bileşeni de vardır (12).

Hipofosfatemi ile gelen raşitizmlili bir çocukta tanınış yaklaşım

Ayrıncı tanı hipofosfatemiye neden olan mekanizmalara -özetle yüksek paratiroid hormon (PTH) aktivitesi, bağırsaktan yetersiz fosfat emilimi veya renal fosfat kaybı- dayalıdır. Renal fosfat kaybının nedeni primer tübüler defektler veya FGF23 artışına bağılı olabilir (Şekil 1).

Hipofosfatemik raşitizmi/XLH'yi diğerkalsiyopenik raşitizm türlerinden ayıran ana biyokimyasal parametre PTH düzeyleridir. XLH'de PTH düzeyi normal veya hafif yüksektir. Kalsiyopenik raşitizmde ise evre 2 raşitizmde olduğu gibi serum kalsiyum seviyeleri normal bile olsa, PTH seviyeleri belirgin yüksektir. Tablo 1'de diğerkalıtıl ve edinsel raşitizm türleri ve biyokimyasal özellikleri verilmiştir. Vitamin D bağımlı raşitizm tip 1'de (VDDR1) bozulmuş $1,25(\text{OH})_2$ vitamin D sentezi söz konusu iken, VDDR2'de D vitamini reseptörü bozukluklarına bağılı D vitamini direnci, VDDR3'de ise hızlanmış D vitamini metabolizması söz konusudur (Tablo 1).

Diğerk hipofosfatemik raşitizm nedenleri

XLH, tüm hipofosfatemik raşitizm vakalarının ~%80'ini temsil eder (13-15). XLH'nin klinik, biyokimyasal ve radyolojik özellikleri diğerk hipofosfatemik raşitizm tiplerine benzerlik göstermekle birlikte, bazı ayırt edici özellikleri de bulunmaktadır. Aşağıdaki özellikleri taşıyan hastalarda XLH dışı hipofosfatemik raşitizm tipleri düşünölmelidir:

- Aile öyküsü negatif ve/veya anne baba arasında akrabalığın olması
- Erkekten erkeğe geçiş: Otozomal dominant hipofosfatemik raşitizm
- Yaşamın ikinci yılından sonra gelişen belirtiler: Otozomal dominant hipofosfatemik raşitizm veya tümöre bağılı osteomalazi
- Asidoz, glukozüri, aminoasidüri veya düşük moleküler kütleli proteinüri: Renal Fanconi sendromu, Dent hastalığı
- Düşük idrar fosfat atılımı: Besinsel fosfat eksikliği veya biyoyararlanım bozulması
 - Anne sütü alan çok düşük doğum ağırlıklı bebekler
 - Elementer veya hipoalerjenik formül beslenme
 - Total parenteral beslenme kullanımı
 - Aşırı fosfat bağlayıcısı kullanımı
 - Gastrointestinal cerrahi veya bozukluklar
- Tedavi öncesinde hiperkalsiüri: Kalıtsal hiperkalsiüri ili hipofosfatemik raşitizm (HHRH)

Ayrıncı tanı hipofosfatemiye neden olan mekanizmalara; özetle yüksek PTH aktivitesi, bağırsaktan yetersiz fosfat emilimi veya renal fosfat kaybı varlığına dayanarak yapılır (1). İlk basamak testler ile etiyolojisi belirlenemeyen hipofosfatemik raşitizm vakalarında genişletilmiş moleküler genetik analizler faydalı olabilir.

XLH bazen nütrisyonel kalsiyum ve/veya D vitamini eksikliğine bağılı raşitizm ile birlikte bulunabilir ve D vitamini veya kalsiyum desteği sonrasında serum fosfat düzeylerinde düşüklüğün devam etmesi durumunda akla XLH gelmelidir.

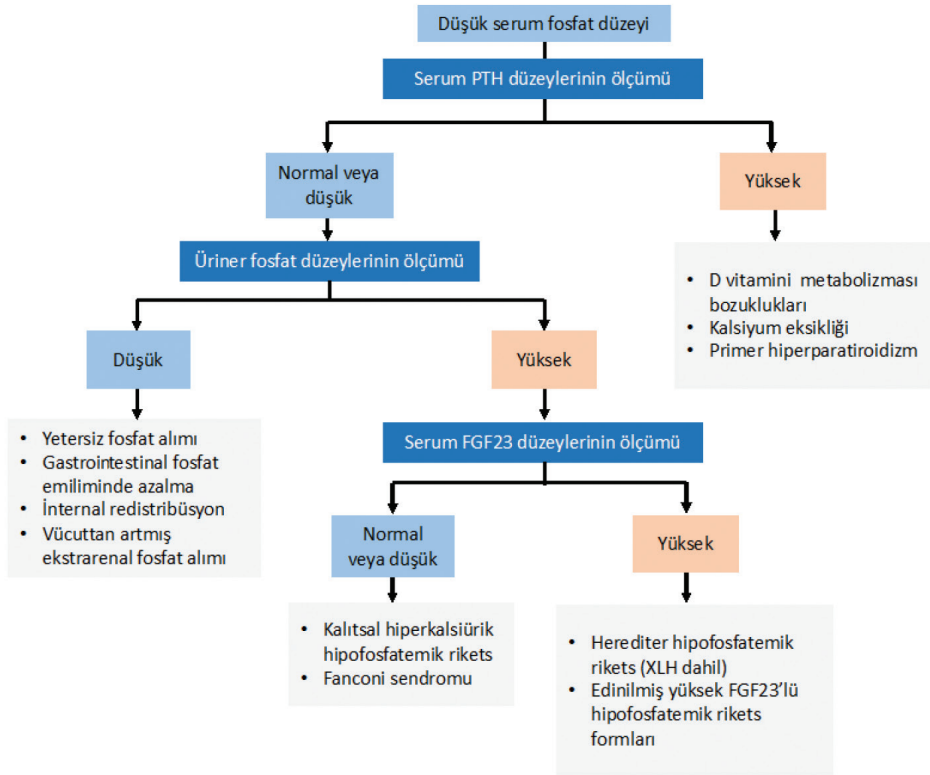
Biyokimyasal özellikler

XLH'nin biyokimyasal özellikleri; renal fosfat kaybına bağılı hipofosfatemi, alkalin fosfatase (ALP) düzeylerinde artış ve intakt FGF23 (iFGF23) düzeylerinde artış şeklindedir (17, 18). XLH açısından pozitif aile öyküsü, ALP düzeylerinde artış, serum fosfat düzeylerinde renal fosfat kaybıyla ilişkili azalma ve/veya *PHEX* mutasyonu tanımlanması etkilenmiş çocukların yaşamın ilk haftalarında tanınmasına yardımcı olabilir. Ancak, serum fosfat düzeyleri yaşamın ilk 3-4 ayında normal aralıkta olabilir. Renal fosfat atılımı glomerüler filtrasyon hızına göre maksimum tübüler fosfat geri emiliminin (TmP/GFR) hesaplanmasıyla değerlendirilmelidir. Fosfat alımı yetersiz olan veya bağırsak emilimi bozulmuş hastalarda serum fosfat düzeyleri normale getirilene kadar TmP/GFR oranı yanlış düşük bulunabilir. Plazma iFGF23 düzeyleri genellikle yükselmiş olmakla birlikte, normal iFGF23 düzeyleri XLH tanısını dışlamaz ve hipofosfatemi temelinde uygunsuz normal olarak yorumlanmalıdır. FGF23 düzeyleri aynı zamanda özellikle fosfat alımı ve D

Tablo 1: Kalıtsal veya edinselel fosfopenik raşitizm ile kalsiyopenik raşitizm özelliklerinin karşılaştırılması

Bozuluk (kısaltma; OMIM#)	Gen (Lokasyon)	Ca	P	ALP	UCa	UP	Tmp/ GFR	FGF23	PTH	25(OH)D ^a	1,25(OH) ₂ D	Patogenez
PTH düzeyi yüksek raşitizm ve/veya osteomalazi (kalsiyopenik raşitizm)												
Nütrisyonelel raşitizm (D vitamini ve/veya kalsiyum eksikliği)	GD	N, ↓	N, ↓	↑↑↑	↓	D	↓	N	↑↑↑	↓, ↓, N	D	D vitamini eksikliği
D vitamini bağımlı raşitizm tip 1A (VD-DR1A; OMIM#264700)	CYP27B1 (12q14.1)	↓	N, ↓	↑↑↑	↓	D	↓	N, ↓	↑↑↑	N	↓	Bozulmuş 1,25(OH) ₂ D sentezi
D vitamini bağımlı raşitizm tip 1B (VD-DR1B; OMIM#600081)	CYP2R1 (11p15.2)	↓	N, ↓	↑↑↑	↓	D	↓	N	↑↑↑	↓, ↓	D	Bozulmuş 25(OH)D sentezi
D vitamini bağımlı raşitizm tip 2A (VD-DR2A; OMIM#277440)	VDR (12q13.11)	↓	N, ↓	↑↑↑	↓	D	↓	N, ↓	↑↑↑	N	↑↑	Bozulmuş VDR
D vitamini bağımlı raşitizm tip 2B (VD-DR2B; OMIM#164020)	HNRNPC (14q11.2)	↓	N, ↓	↑↑↑	↓	D	↓	N	↑↑↑	N	↑↑	Bozulmuş VDR sinyalizasyonu
D vitamini bağımlı raşitizm tip 3 (VDDR3; OMIM# ?)	CYP3A4 (7q21.1)	↓	↓	↑↑↑	↓	D	↓	?	↑↑↑	↓	↓	↑ 1,25(OH) ₂ D inaktivasyonu
Besinsel fosfat eksikliği veya biyoyararlanım bozulmasına bağılı fosfopenik raşitizm ve/veya osteomalazi												
Fosfat eksikliği	GD	N, ↑	↓	↑, ↑↑	?	↓	N ^b	N, ↓	N	N	N, ↑	Fosfat eksikliği
FGF23 düzeylerinde yükselme ve/veya sinyalizasyon nedeniyle renal tübüler kaybın olduğu fosfopenik raşitizm ve/veya osteomalazi												
X'e bağılı hipofosfatemi (XLH; OMIM#307800)	PHEX (Xp22.1)	N	↓	↑, ↑↑	↓	↑	↓	↑, N	N, ↑ ^c	N	N ^d	↑ FGF23 yapımı ↓ FGF23 yıkımı
Otozomal dominant hipofosfatemik raşitizm Tip 1 (ADH1R; OMIM#193100)	FGF23 (12p13.3)	N	↓	↑, ↑↑	↓	↑	↓	↑, N	N, ↑ ^c	N	N ^d	FGF23 proteini yıkıma dirençli
Otozomal dominant hipofosfatemik raşitizm tip 2 (ADHR2; OMIM#?)	SGK3 (8q13.1)	N	↓	↑↑	↓	↑	↓	N	N, ↑ ^c	N	↓, N ^d	↓ NaPi-2a FGF23'e etkisi?
Otozomal resesif hipofosfatemik raşitizm 1 (ARHR1; OMIM# 241520)	DMP1 (4q22.1)	N	↓	↑, ↑↑	↓	↑	↓	↑, N	N, ↑ ^c	N	N ^d	↑ FGF23 yapımı
Otozomal resesif hipofosfatemik raşitizm 2 (ARHR2; OMIM# 613312)	ENPP1 (6q23.2)	N	↓	↑, ↑↑	↓	↑	↓	↑, N	N, ↑ ^c	N	N ^d	↑ FGF23 yapımı
Raine sendromu ilişkili (ARHR3; OMIM#259775)	FAM20C (7q22.3)	N	↓	↑, ↑↑	?	↑	↓	↑, N	N, ↑ ^c	N	N ^d	↑ FGF23 yapımı
Fibröz displazi (FD; OMIM#174800)	GNAS (20q13.3)	N, ↓	↓	↑, ↑↑	↓	↑	↓	N, ↑	N, ↑ ^c	N	N ^d	↑ FGF23 yapımı
Tümöre bağılı osteomalazi (TIO)	GD	N, ↓	↓	↑, ↑↑	↓	↑	↓	N, ↑	N, ↑ ^c	N	N ^d	↑ Tümörel dokuda FGF23 yapımı
Epidermal nevus sendromu (SFM; OMIM#163200)	RAS (1p13.2)	N, ↓	↓	↑, ↑↑	↓	↑	↓	N, ↑	N, ↑ ^c	N	N ^d	↑ FGF23 yapımı
Osteoglofonik displazi (OGD; OMIM#166250)	FGFR1 (8p11.23)	N	↓	↑, N	N	↑	↓	N, ↑	N, ↑ ^c	N	N ^d	↑ FGF23 yapımı
Opsismo displazi (OPD; OMIM #258480)	INPPL1 (11q13.4)	N	↓	↑, N	↓	↑	↓	↑	N, ↑ ^c	N	N ^d	↑ FGF23 yapımı
Hipofosfatemik raşitizm ve hiperparatiroidizm (OMIM#612089)	KLOTHO (13q13.1)	N	↓	↑, ↑↑	↓	↑	↓	↑↑	↑↑	N	N ^d	Bilimiyor; KLOTHO protein motor translokasyonu

N, normal; ↑, yükselmiş; ↓, düşmüş; ↑↑, çok yükselmiş; ↑↑↑, çok yükselmiş; ↑(↑↑), D: değişkenlik gösterebilir; 1,25(OH)₂D, 1,25-dihidroksi vitamin D; 25(OH)D, kolekalsiferol; ALP, alkalen fosfataz; Ca, serum kalsiyum düzeyi; FGF23, fibroblast büyüme faktörü 23; GD: geçeri; değli P: serum fosfat düzeyleri; PTH, paratiroid hormon; TMP/GFR, glomerüler filtrasyon hızına göre maksimum renal tübüler fosfat geri emilimi; UCa, idrar kalsiyum atılımı; UP, idrar fosfat atılımı; VDR, D vitamini reseptörü. Veri kaynağı: ref. 16. ^aCave: D vitamini eksikliğinin prevalansının sağlıklı çocuklarda %50'ye kadar olduğu bildirilmiştir. ^bD düzeyinin düzeltilmesinden sonra normal ancak düzeltme öncesinde yalancı düşüklük tespit edilir. ^cPTH orta derece yükselmiş olabilir. ^dSerum fosfat konsantrasyonuna göre azalmış. ^eKronik böbrek hastalığının evresine göre değişen şekilde.



Şekil 1: Raşitizm ile başvuran hipofosfatemik çocuklarda tanı algoritması.

vitamini tedavisi gibi diğer faktörlerden de etkilenir (19-23). Bu nedenle iFGF23 düzeyleri özellikle tedavi almayan hastalarda anlamlı olarak bilgi verir. iFGF23 düzeyleri hipofosfatemik raşitizmin diğer formlarında da yükselmiştir (Tablo 1) ve normal aralık kullanılan yöntemle göre farklılık gösterir. Serum kalsiyum düzeyi genellikle düşük normal aralıktadır ve idrar kalsiyum atılımı, 1,25(OH)₂ vitamin D sentezinin bozulması ve bunun sonucu olarak bağırsaktan kalsiyum emiliminin azalması nedeniyle düşüktür (19-23).

Kalsiyopenik raşitizmin aksine paratiroid hormon (PTH) düzeyleri genellikle normal/normal aralığın üst sınırındadır veya hafif artmıştır. Dolaşımdaki 1,25(OH)₂ vitamin D düzeyleri düşüktür veya hipofosfatemi ile uyumsuz şekilde normaldir (19-23).

Genotip-fenotip ilişkisi

XLH kliniği tüm mutasyon taşıyan bireylerde görüldüğü gibi şiddeti aile üyeleri arasında bile büyük değişkenlik gösterebilir ve klinik ağırlık olarak iki cinsiyet arasında belirgin bir fark yoktur. PHEX geninde çok sayıda inaktive edici mutasyonun XLH'ye neden olduğu gösterilmiştir ve genotip-fenotip ilişkisi belirgin değildir (24, 25).

İleri tetkikler

Hastalar tanı anında yaşlarına göre XLH'de görülen komplikasyonların varlığı ve şiddeti açısından değerlendirilmelidir (Tablo 2). Küçük çocuklarda işitme değerlendirmesi

veya oral muayene gibi dinamik testler veya spesifik araştırmaların yapılması bazen uygun olmayabilir ve çocuk 3-5 yaşına gelene kadar ertelenebilir. XLH'de tanı anında değerlendirilmesi gereken parametreler ve komplikasyonlara yönelik çalışmalar Tablo 2'de verilmiştir (1).

XLH için önerilen tanı kriterleri

(Şekil 2'de belirtilen kanıt düzeylerine göre verilmektedir.)

- Çocuklarda; D vitamini veya kalsiyum eksikliği olmaksızın klinik ve/veya radyolojik raşitizm bulguları ve büyüme yavaşlaması olan ve renal fosfat kaybına bağlı hipofosfatemisi (yaşa özel referans aralığına göre) tespit edilen hastalarda XLH tanısı düşünülmelidir (düzey B, orta derece öneri).
- Erişkinlerde renal fosfat kaybına bağlı serum fosfat düzeylerinin yaşa özel referans aralığının altında olması halinde; geçmiş hikayesinde veya tanı anında alt ekstremitelerde deformite varlığı ve/veya klinik ve/veya radyolojik osteomalazi bulguları (psödofraktür, erken osteoartrit ve entesopatiler) tespit edilen hastalarda XLH tanısı düşünülmelidir (düzey B, orta derece öneri).
- XLH tanısı alan hastanın birinci derece akrabalarının da XLH açısından araştırılması önerilir. Babadan oğula geçmediği göz önünde bulundurulmalıdır (düzey D, zayıf derece öneri).

Tablo 2: Tanı anında XLH'li hastalarda yaş gruplarına göre değerlendirilmesi gereken parametreler

Değerlendirme	Hastanın yaşı		
	<5 yaş	5-18 yaş	Erişkin
Klinik			
Büyüme eğrisi	✓	✓	✓
Raşitizm ve/veya bacak deformitesi bulguları	✓	✓	✓
İntermalleolar ve interkondiler mesafe ölçümü	✓	✓	✓
Baş çevresi ve kafatası şekli	✓	✓	-
Nörolojik muayene (kraniyosinostoz ve spinal stenoz sonlanımları için)	✓	✓	✓
İşitme ölçümü	-	✓	✓
Dental ve oral muayene (>3 yaş)	✓	✓	✓
Kas-iskelet fonksiyonu (yürüme)	-	✓	-
Biyokimya			
Kan: kalsiyum, fosfat ve kreatinin	✓	✓	✓
Spot idrar: kalsiyum, fosfat ve kreatinin	✓	✓	✓
TmP/GFR	✓	✓	✓
Hesaplanan GFR	✓	✓	✓
25(OH) vitamin D	✓	✓	✓
1,25(OH) ₂ vitamin D	✓	✓	✓
PTH	✓	✓	✓
ALP (çocuk) ve BAP (erişkin)	✓	✓	✓
İntakt FGF23 (aile öyküsünün negatif olması durumunda)	✓	✓	✓
Görüntüleme			
El bileği ve/veya diz ve/veya ayak bileği radyografileri (raşitizm)	✓	✓	-
Standardize, iyi pozisyon verilmiş anterior- posterior ayakta ekstremite hizalanması radyografisi (mümkünse düşük dozlu teknikler kullanılarak)	✓	✓	✓
Dental ortopantomogram (İhtiyaç halinde)	-	✓	✓
Beyin MRG (Kraniosinostoz veya kafa içi basınç artışı bulgusu varsa)	✓	✓	✓
Renal ultrasonografi (nefrokalsinozis)	✓	✓	✓

- Tanı anında yapılması önerilen tetkikler şunlardır (düze B, orta derece öneri):
 - o Raşitizm, büyüme geriliği, dental anomaliler, kraniyosinostoz ve/veya intrakraniyal hipertansiyon bulguları dahil olmak üzere ayrıntılı klinik değerlendirme
 - o Raşitizm ve osteomalazinin radyolojik olarak değerlendirmesi ve derecelendirilmesi
 - o Serum fosfat, kalsiyum, alkalen fosfataz, paratiroid hormon, 25(OH) vitamin D, 1,25(OH)₂ vitamin D ve kreatinin düzeyleri dahil olmak üzere biyokimyasal testler ile glomerüler filtrasyon hızına göre maksimum

tubüler geri emilim (TmP/GFR) ve İdrar Ca/Cre oranının hesaplanması için spot idrarda kalsiyum, fosfat ve kreatinin düzeyleri

- Non-selektif renal tubüler fosfat kaybının (renal Fanconi sendromunun) dışlanması için; idrarda anormal bikarbonat, aminoasit, glukoz ve/veya ürik asit atılımına ve düşük moleküler ağırlıklı proteinüriye bakılması önerilir (düze B, orta derece öneri).
- Çocuklarda ve erişkinlerde klinik XLH tanısının, mümkünse PHEX geninin genetik analizi ile doğrulanması önerilir (düze B, orta derece öneri).

Toplam kanıt kalitesi	Fayda veya zarar üstünlüğü	Fayda ve zarar dengeli
Düzye A • Girişim: iyi tasarlanmış ve yürütülmüş çalışmalar, uygun popülasyonlar üzerinde yapılan meta-analizler • Tanı: uygun popülasyonların bağımsız altın standart çalışmaları	Güçlü öneri	Zayıf öneri (fayda ve zarar dengesine dayalı)
Düzye B Minör kısıtlamalarla yapılan çalışmalar veya tanı çalışmaları; birçok gözlemsel çalışmadan gelen tutarlı bulgular	Orta derecede öneri	
Düzye C Tek veya birkaç gözlemsel çalışma veya tutarsız bulguları veya majör kısıtlamaları olan birçok çalışma		
Düzye D Uzman görüşü, vaka raporları, ilk ilkelere çıkarım yapma	Zayıf öneri (düşük kaliteli kanıtlara dayalı)	Hiçbir öneri yapılamaz
Düzye X Doğrulama çalışmalarının yapılamadığı ve fayda veya zararın açık bir şekilde üstün olmadığı istisnai durumlar	Orta derecede öneri	Güçlü öneri

Resim 2: Kanıt düzeylerinin ve önerilen derecesinin belirlenmesi 'Amerikan Pediatri Akademisi derecelendirme matrisi'ne göre yapılmıştır (26).

- Genetik analiz mevcut değil ise; yüksek plazma iFGF23 düzeyleri ve/veya XLH açısından pozitif aile öyküsü tanıyı destekler (düzye C, orta derece öneri).
- *PHEX* gen analizinin XLH açısından negatif sonuç vermesi halinde; diğer kalıtsal veya edinsel hipofosfatemi nedenlerinin değerlendirilmesi önerilir (düzye B, orta derece öneri).
- XLH hastalarına özellikle çocukluktan erişkin bakıma geçişte ve gebelik planlayan ailelerde genetik danışmanlık verilmesi önerilir (düzye C, orta derece öneri).
- XLH veya *PHEX* mutasyonları için pre-implantasyon genetik veya prenatal tanı yöntemleri kullanılabilir. Ancak öneriler ülkeye özgü etik ve yasal standartlara göre uyarlanmalı ve uygun genetik danışmanlık çerçevesinde anlatılmalıdır (düzye D, zayıf öneri).
- Tanı anında XLH komplikasyonlarını tanıma ve değerlendirmeye yönelik yapılması gereken ileri tanısal yaklaşımlar Tablo 2'de verilmiştir (düzye D, orta derece öneri).

Çocuklarda konvansiyonel tedavi

Fosfat tedavisi

XLH hastalarında konvansiyonel tedavi önerileri Tablo 3'de verilmiştir. XLH'de fosfat tedavisi her zaman aktif D vitamini ile birlikte verilmelidir. Tek olarak verilen oral fosfat takviyeleri sekonder hiperparatiroidizme neden olarak renal fosfat kaybını artırır. Tedavi dozları yaş ve fenotipin şiddetine göre değişmektedir ve optimal oral fosfat dozu-na ilişkin bir uzlaş bulunmamaktadır. Ancak fenotipin şiddeti temelinde elementer fosfora dayalı günlük 20–60 mg/kg vücut ağırlığı şeklinde başlangıç dozları önerilir (7, 8).

Erken tedavi daha iyi sonlanım ile ilişkilidir. Çocuklarda tedavi hedefi; ALP düzeylerinin normal aralığa gelmesi ve radyolojik raşitizm bulgularının düzelmesidir. Tedavi aynı zamanda büyümeyi hızlandırır, kemik ağrısını azaltır, bacak deformitelerini tedrici olarak düzeltir ve diş sağlığını iyileştirir. Kemik bulguları gelişmeden tanı almış süt çocuklarında tedavinin amacı raşitizmin önlenmesidir (17, 18). Ancak tedavi başarısızlığı ya hastalığın ağırlığı, ya da tedaviye uyum ve yan etkilerle ilişkili olarak sıklıkla görülmekte ve uzun dönemde, XLH'li çocukların yaklaşık üçte ikisi deforme cerrahisine ihtiyaç duymaktadır.

Serum fosfat düzeyleri oral alım sonrasında hızlı artar, ancak 1,5 saat içinde başlangıç düzeylerine döner. Dolayısıyla stabil kan düzeylerinin korunabilmesi için fosfat, özellikle ALP düzeyleri yüksek küçük hastalarda, günde 4-6 kez olacak şekilde mümkün olduğu kadar sık verilmelidir. Ancak, adolesanlarda sık kullanıma uyum problemi olması nedeni ile 2-3 doz/gün uyumu arttırabilir. XLH'de konvansiyonel tedavi ile açlık fosfat düzeyleri normalleşmesi gibi bir tedavi hedefi yoktur (17, 18).

Fosfat takviyeleri sodyum bazlı ve/veya potasyum bazlı tuzlar içeren oral çözeltiler, kapsüller veya tabletler şeklinde mevcuttur. Mevcut fosfat tuzlarının fosfor içeriklerinde farklılıklar olması nedeni ile, tedavi dozları elementer fosfora göre belirlenmelidir. Ayrıca, dental problemlere yatkınlık nedeniyle bu hastalarda glukoz bazlı tatlandırıcılar içeren oral fosfat çözeltileri dikkatli kullanılmalıdır. Fosfat, intestinal sistemden emilimin azalması nedeniyle süt gibi yüksek kalsiyum içerikli gıdalar veya kalsiyum desteği ile birlikte verilmemelidir (17, 18).

D vitamini ve aktif D vitamini tedavisi

Aktif D vitamini (kalsitriol veya al fakalsidol) tedavisi oral fosfat takviyelerine ek olarak, kalsitriol eksikliğinin giderilmesi, sekonder hiperparatiroidizmin önlenmesi ve bağırsaktan fosfat emiliminin artırılması için verilir. Optimum doz hastadan hastaya değişir, ancak, genellikle erken çocukluk ve puberte gibi büyümenin hızlı olduğu dönemlerde daha yüksek doza ihtiyaç duyulur. Tedavi dozu; serum ALP ve PTH düzeyleri ile idrar kalsiyum atılımına göre ayarlanır. Yüksek dozlarda aktif D vitamini büyümeyi ve kemik iyileşmesini hızlandırırken, hiperkalsiüri ve nefrokalsinozis riskinde artışa neden olur. Aktif D vitamini dozunun yetersiz olduğu durumlarda ise; azalmış intestinal kalsiyum emilimine bağlı düşük idrar kalsiyum atılımı, persistan raşitizm ve yüksek ALP ve/veya PTH düzeyleri görülür. Kalsitriol günde bir veya iki doz olarak verilebilir, buna karşılık al fakalsidol daha uzun yarı ömrü nedeniyle günde bir kez verilmelidir. Eşdeğer al fakalsidol dozu, kalsitriol

dozunun 1,5-2,0 katıdır. Bu fark kalsitriolün oral biyoyararlanımının al fakalsidolden kabaca iki kat fazla olmasından kaynaklanır. Tek doz kullanılması halinde akşam verilmesi veya yüksek dozun akşam verilmesi; gıda alımını takiben aşırı kalsiyum emilimini ve dolayısıyla hiperkalsiüriyi önleme açısından yardımcı olabilir. Sağlıklı çocuklarda olduğu gibi XLH'li çocuklarda da 25(OH) vitamin D düşüklüğü doğal D vitamini takviyesiyle düzeltilmelidir (18, 27).

Besinlerle alınan kalsiyumun yaşa göre normal aralıkta olması yeterlidir. Kalsiyum desteği, kemik kitlesi ve mineral içeriğinin genellikle normal olması ve potansiyel hiperkalsiüri riski nedeniyle önerilmez.

Konvansiyonel tedaviye bağlı yan etkiler

Fosfat ve aktif D vitamini tedavisi kalsiüriyi ve fosfatüriyi artırarak nefrokalsinozise neden olabilir. XLH hastalarının %30-70'inde nefrokalsinozis geliştiği ve aktif D vitamini dozundan çok, fosfat dozlarının nefrokalsinozis gelişimi

Tablo 3: XLH çocukluk çağı konvansiyonel tedavi önerileri

Çocuklarda tedavi önerileri

- Aşikâr XLH fenotipi olan çocukların tedavisine tanı konar konmaz oral fosfor (fosfat tuzları) ve aktif D vitamini (kalsitriol veya al fakalsidol) kombinasyonu ile başlanması önerilir (düzey B, orta derece öneri).
- Süt çocuğu ve okul öncesi çocuklarda başlangıç fosfat dozu; 20–60 mg/kg /gün (0,7–2,0 mmol/kg/gün) elementer fosfor içerecek şekilde verilmesi ve dozun; raşitizm, büyüme ve ALP ve PTH düzeylerindeki değişimlere göre ayarlanması önerilir (düzey C, orta derece öneri).
- Fosfat desteğinin mümkün olduğu kadar sık, ALP düzeyleri yüksek küçük hastalarda günde 4-6 kez alınması önerilir. Sıklık, ALP normal aralığa geldiğinde günde 3-4 keze düşürülebilir (düzey B, orta derece öneri).
- Klinik yanıtın yetersiz olduğu durumlarda; fosfat dozunda tedrici olarak gastrointestinal yan etkiler ve hiperparatiroidizmin göz önünde bulundurularak artış yapılması, ancak günlük >80 mg/kg (elementer fosfora göre) çıkılması önerilir. Bu etkilerin görülmesi halinde tedavi dozunun azaltılması ve/veya sıklığın artırılması şeklinde düzenleme yapılmalıdır (düzey C, orta derece öneri).
- Aile taramasından tanı almış veya asemptomatik hafif olgularda düşük tedavi dozları kullanılması önerilir (düzey C, orta derece öneri).
- Kalsitriol için başlangıç dozu 20–30 ng/kg/gün ya da al fakalsidol için 30–50 ng/kg/gün'dür. Alternatif olarak >12 ay hastalara tedaviye ampirik olarak 0,5 µg/gün kalsitriol veya 1 µg/gün al fakalsidol ile başlanabilir ve klinik ve biyokimyasal yanıtlara göre doz ayarlaması yapılabilir (düzey C, orta derece öneri).
- Nefrokalsinozisin önlenmesi için; idrar kalsiyum atılımının normal sınırlarda tutulması ve yüksek dozda fosfat desteğinden kaçınılması önerilir. Gerekli olması halinde idrar kalsiyum düzeyini, atılımını ve/veya kristalizasyonunu azaltacak; düzenli su tüketimi, potasyum sitrat uygulaması ve sodyum tüketiminin azaltılması gibi önlemlerin alınması önerilebilir (düzey C, orta derece öneri).
- Sekonder hiperparatiroidizm önlenmesine yönelik öneriler:
 - Konvansiyonel tedavi alan ve PTH düzeyleri yükselmiş hastalarda aktif D vitamini dozunun artırılarak ve/veya oral fosfat dozunun azaltılarak düzenleme yapılması önerilir (düzey C, orta derece öneri).
 - Fosfat veya aktif D vitamini doz ayarlamalarına rağmen devam eden sekonder hiperparatiroidizmi olan hastalarda kalsimimetik tedavisi düşünülebilir (düzey D, zayıf öneri). Sinakalset hipokalsemi ve QT aralığında uzama gibi ciddi yan etkiler ile ilişkilendirildiği için XLH'de dikkatli kullanılmalıdır (düzey X, güçlü öneri).
 - Aktif D vitamini ve sinakalset tedavisi optimizasyonuna rağmen tersiyer hiperparatiroidizm (persistan hiperkalsemik hiperparatiroidizm) durumunda paratiroidektomi düşünülmelidir (düzey C, orta derece öneri).
- D vitamini eksikliği olan hastalara kolekalsiferol veya ergokalsiferol ile D vitamini desteği yapılması önerilir (düzey C, zayıf öneri).
- XLH'si olan çocukların besinlerden günlük aldığı kalsiyum yeterli olması durumunda rutin kalsiyum desteği önerilmez (düzey D, zayıf öneri).
- Tedavi planlarının cerrahi öncesinde multidisipliner ekip tarafından tartışılması önerilir; aktif D vitamini desteğinin hastaların uzun dönem immobilize kalmaları halinde azaltılması veya kesilmesi; hasta tekrar yürümeye başlar başlamaz tedaviye tekrar başlanması önerilir (düzey D, zayıf öneri).

ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. İdrar kalsiyum atılımını azaltmada hidroklorotiyazid kullanılabilir. Potasyum sitrat özellikle idrar sitrat düzeyleri düşük olan hastalarda kalsiyum çökmesini önleyebilir, ancak, idrarın alkalileşmesi fosfat çökmesi riskini artırır. Bu nedenle potasyum sitrat XLH'de dikkatli kullanılmalıdır.

Sekonder hiperparatiroidizm; paratiroid hücrelerinin FGF23 ve fosfat tedavisi ile uzun süreli uyarılmasından ve özellikle aktif D vitamini tedavisi almayan hastalarda 1,25(OH)₂ vitamin D düzeylerinin düşük olmasından veya aktif D vitamini-fosfat tedavi dengesinin fosfat yönüne kaymasından kaynaklanmaktadır. PTH yüksekliği fosfatüriyi ve kemik rezorpsiyonunu artırarak raşitizmi kötüleştirir. Bunun aksine; aktif D vitamini-fosfat tedavisi aktif D vitamini lehine kaydığına ise; PTH baskılanması kemik döngüsünü azaltarak raşitizmin iyileşmesini ve büyümeyi bozabilir. Dolayısıyla tedaviler PTH düzeylerini normal aralıkta (çocuklarda ve erişkinlerde 10-65 pg/mL) tutacak şekilde ayarlanmalıdır. XLH hastalarında kalsimimetik (sinakalset) kullanımının, serum PTH ve FGF23 düzeylerini azalttığı ve TmP/GFR'yi arttırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle, PTH düzeyleri kalsitriol doz artımına ve fosfat doz azaltımına rağmen yüksek seyrederse sinakalset kullanımı yakın izlem ile düşünülebilir. Ancak sinakalsetin bu endikasyon için ruhsatlı olmadığı ve yan etkileri -hipokalsemi ve QT aralığında uzama- göz önünde bulundurulmalıdır. Bugüne kadar Burosumab'ın persistan hiperparatiroidizmi geri döndürebildiğine dair bir kanıt bulunmamıştır. Bu nedenle tersiyer hiperkalsemik hiperparatiroidizm olan hastalarda paratiroidektomi düşünülmelidir.

Büyüme hormonu

XLH'de konvansiyonel tedaviye rağmen hastaların %60'ının final boyları kısadır. XLH'de büyüme hormonu tedavisinin; 3 yıllık tedavi döneminde tedavi almayanlara göre büyüme hızında belirgin düzelleme sağladığı, ancak final boylar üzerinde anlamlı etkisinin olmadığı görülmüştür. Buna karşılık başka bir çalışmada tedavinin final boyu anlamlı olarak artırdığı gösterilmiştir (141-143). Ancak her iki çalışmanın da hasta sayıları kesin etkiyi göstermek için yeterli olmayabilir. Ayrıca büyüme hormonu tedavisi serum fosfat ve PTH düzeylerinde geçici bir artış ile ilişkilendirilmiştir.

Erişkinlerde konvansiyonel tedavi

Erişkin XLH'li hastalara semptomlarının olması halinde veya belirtilen durumlarda tedavi önerilir: Kas iskelet ağrısı, psödofraktür, dental sorunlar, planlı ortopedik veya dental cerrahi yapılacak veya serum kemiğe spesifik ALP düzeylerinde artış ile birlikte biyokimyasal osteomalazi kanıtlarının olması.

Büyüme hormonu önerileri

- XLH'si olan hastalarda rekombinant insan büyüme hormonu (rhGH) ile rutin tedavi önerilmemektedir (düzey C, zayıf öneri).
- Boy kısalığı olan çocuklarda, alkalen fosfataz ve paratiroid hormon düzeylerinin iyi düzeyde kontrol altında olması şartıyla rhGH tedavisi düşünülebilir (düzey C, zayıf öneri).

Aktif D vitamini ve fosfat ile konvansiyonel tedavi; ağrı, osteomalazi, periodontit ve dental apse sıklığı açısından ağız sağlığında iyileşme sağlar, ancak işitme kaybını veya entesopatileri önlemez ya da iyileşme sağlamaz.

Ağız sağlığı dışında, asemptomatik erişkinlerde tedavinin olumlu etkileri yönünde az sayıda kanıt vardır. Günlük aktif D vitamini ve günde en az iki kez oral fosfat alımı çoğu erişkin için rahatsızlık vericidir ve potansiyel yan etkileri de bulunmaktadır.

Erişkinlerde genellikle önerilen aktif D vitamini günlük dozları kalsitriol için 0,50 ila 0,75 µg ve alfa-kalsidol için 0,75-1,5 µg'dır. Fosfat desteği sodyum veya potasyum bazlı tuzlar içeren oral çözeltiler, kapsüller veya tabletler şeklinde günlük 750-1.600 mg elementer fosfor içerecek şekilde 2-4 doza bölünmüş olarak verilmelidir. Gastrointestinal yan etkilerin önlenmesi için fosfor dozu kademeli olarak artırılmalıdır. Teorik olarak potasyum bazlı fosfat tuzlarının, sodyum bazlı preparatlarına kıyasla hiperkalsiürik etkisi daha az olabilir. Aktif D vitamininin akşam kullanımı intestinal kalsiyum emilimini azaltabilir ve akşam kullanım önerilir. D vitamini eksikliği genel toplumdaki gibi düzeltilmelidir. Tiyazid diüretiklerinin renal kalsiyum geri emilimini ve kemik mineralizasyonunu artırdığı ileri sürülmüştür ancak, bu tedavinin uzun dönem etkileri, çocuklarda tedavi bölümünde anlatıldığı gibi bilinmemektedir. Kalsiürinin azaltılması ve kilo kontrolünün desteklenmesi için normal kalsiyum alımı (günlük minimum 1 gr) ve düşük sodyumlu ve kalorili beslenme önerilir.

Gebelik kemik sağlığı için kritik bir dönemdir ve gebelik döneminde 25(OH) vitamin D düzeyleri izlenmeli ve eksiklik tedavi edilmelidir. Günlük 2000 mg'ye kadar çıkan fosfat dozları bu dönemde gerekebilir. Tedavi almakta olan hastalar normal tedavilerine devam eder. Konsepsiyon zamanında tedavi almayan XLH'li kadınlarda konvansiyonel tedavi başlanması önerilmektedir (1). Tedavi alan tüm gebe kadınlarda yakın biyokimyasal izlem yapılmalıdır. Emzirme sırasında tedaviye devam edilmesi de kemik kaybını engellediği için önemlidir.

Ortopedik işlemler genellikle deformitenin düzeltilmesi (hem açılal hem de torsiyonel) ve patolojik kırıkların tedavisi için endikedir. Erişkinlerde deformitelerin medikal tedavi ile iyileşme ihtimali düşüktür, bu nedenle cerrahi tedaviye ihtiyaç vardır. Ortopedik cerrahi yapılan hastalarda uzun dönemli yatak istirahati ve/veya immobilizasyonu öngörülüyorsa artmış kemik rezorpsiyonuna bağlı hiperkalsiüri ve/veya hiperkalseminin önlenmesi için tedavinin kesilmesi gerekebilir.

Erişkinlerde konvansiyonel tedavi önerileri

- XLH'si olan semptomatik erişkinlerde osteomalaziye ve ilişkili problemleri azaltmak ve ağız sağlığını düzeltmek için aktif D vitamini ile birlikte oral fosfor (fosfat tuzları) tedavisi önerilir (düzey B, orta derece öneri).
- Gebe ve emziren kadınlara gerekirse aktif D vitamini ile birlikte fosfat tedavisi önerilir (düzey D, zayıf öneri).
- XLH'si olan asemptomatik erişkinlerde rutin tedavi önerilmez (düzey C, orta derece öneri).
- Çocuklarda kullanılandan daha düşük aktif D vitamini ve oral fosfat dozları kullanılması önerilir (düzey C, orta derece öneri). Fosfat için günlük 750–1600mg (elementer fosfora göre) ve kalsitriol için 0,50–0,75 µg ve al fakalsidol için 0,75–1,5 µg doz aralıkları önerilir (düzey C, zayıf öneri).
- Uzun dönemli immobilizasyonu öngörülen hastalarda hiperkalsiüri ve hiperkalseminin önlenmesi için aktif D vitamini dozlarının azaltılması önerilir (düzey D, zayıf öneri).
- Belirgin PTH artışı olan hastalarda fosfat tedavisinin kesilmesi önerilir (düzey C, orta derece öneri).
- Aktif D vitamininin sekonder hiperparatiroidizmi olan erişkin hastalara, dikkatli izlem şartıyla, fosfat desteği olmadan verilmesi düşünülebilir (düzey D, zayıf öneri).
- D vitamini eksikliği durumunda hastalara D vitamini (kolekalsiferol veya ergokalsiferol) desteği verilmesi önerilir; aynı zamanda normal kalsiyum alımı sağlanmalıdır (düzey C, zayıf öneri).

XLH hastalarında izlem

Hastaların metabolik kemik hastalıkları konusunda uzman hekim tarafından organize edilen multidisipliner bir ekip tarafından düzenli aralıklarla görülmesi önerilir. XLH'nin klinik, biyokimyasal ve radyolojik özellikleri hastadan hastaya değişiklik gösterir. Bu nedenle hastanın tedavi ve izlemi; klinik belirtiler, tıbbi öykü, gelişim basamakları değerlendirilerek bireyselleştirilmelidir. Hasta; yerel sağlık çalışanları (aile hekimleri ve/veya pediyatristler), radyolog, ortopedik cerrah, fizik tedavi uzmanı, romatolog ve diş hekiminin de dahil olduğu bir ekip tarafından takip ve tedavi edilmelidir. Ek olarak hastanın bireysel gereksinimleri temelinde izlemde, beyin cerrahisi, kulak burun boğaz ve göz uzmanları ile ortodontist, diyetisyen, sosyal hizmet uzmanı ve psikoloğa da ihtiyaç duyulabilir (Tablo 3).

Klinik izlem (1)

Çocuklarda; raşitizm bulguları ve şiddeti, boy ve büyüme hızına ek olarak interkondiler ve/veya intermalleoler mesafe her ziyarette değerlendirilmelidir. Uygun konvansiyonel tedavi ile raşitizm bulgularında düzelme görülür ve ekstremitelerde deformitelerde azalma sağlanarak, tedavinin okul öncesi yaşta çocuklarda başlanması durumunda; 2-3 yılda boyda ~1 SD artış olur. Alt ekstremitelerde deformiteleri ve bacak eğrilikleri yalnızca klinik ölçümler ile tam olarak değerlendirilemez ve radyografik değerlendirme gereklidir. Önemli ekstremitelerde deformiteleri olan hastalar metabolik kemik hastalıkları konusunda deneyimli bir ortopedik cerrah tarafından değerlendirilmelidir. Böyle bir değerlendirilmede; ekstremitelerde uzunluğu yanı sıra, hem koronal hem de sagittal plandaki değişimler ile alt ekstremitelerde torsiyon profili değerlendirilmelidir. Uygulanabilen (>5-6 yaş) hastalarda 6 dakikalık yürüme testi (6DYT) ile yıllık değerlendirme yapılması XLH'nin kemik ve kaslar üzerindeki fonksiyonel sonuçlarının tayini açısından faydalı olabilir. Kemik ve eklem ağrısı, engel teşkil eden durumlar ve çabuk yorulma sorgulanmalıdır.

Hastalarda; dişler çıktıktan sonra en az yılda iki kez diş muayenesi, 12 yaş civarında ortodontik değerlendirme ve

erişkin bakıma geçişte genişletilmiş dental değerlendirme yapılması önerilir. Dental apse ve akut oral enfeksiyon epizodu (maksillofasiyal selülit) her ziyarette sorgulanıp kaydedilmelidir ve bunlar, diş mineralizasyonundaki bozulmanın dolaylı belirteçleri olarak kabul edilir.

Beş yaş altı çocuklarda baş çevresi artışının yetersiz olması, anormal kafa şekli veya baş ağrısı ve kusma gibi kafa içi basıncı artışı bulguları dahil nörolojik semptomların varlığında kraniyosinostoz düşünülmelidir. Ayrıca, lordoz, kifoz ve/veya skolyoz açısından klinik olarak değerlendirilme yapılmalıdır.

Biyokimyasal izlem (1)

Serum ALP düzeyi çocuklarda ve erişkinlerde raşitizm ve osteomalazinin güvenilir biyobelirtecidir. Kemiğe spesifik ALP çocuklarda, serum total ALP düzeylerinin ~%80–90'ını teşkil ettiği için tanı ve takipte total ALP kullanılabilir. Ancak erişkinlerde dolaşımdaki ALP'nin ~%50'sinin hepatositlerden kaynaklanması nedeni ile kemik spesifik ALP (BAP) ölçülmelidir. Tedavinin yetersiz geldiği durumlarda ALP düzeyleri yükselir ve idrar kalsiyum düzeyleri genellikle düşüktür. Bunun aksine raşitizm iyileşmesi görüldüğünde ALP düzeyleri normalleşme eğilimi gösterir ve idrar kalsiyum düzeyleri artmaya başlar.

Oral fosfat takviyesi sekonder hiperparatiroidizme yol açabildiği için PTH düzeyleri düzenli olarak ölçülmelidir. Baskılanmış PTH düzeyleri aktif D vitamini dozunun fosfat dozuna göre yüksek olduğuna işaret eder. Serum ve idrar kalsiyum düzeylerinin ölçülmesi aktif D vitamini güvenliğinin değerlendirilmesi açısından gereklidir. Özellikle küçük çocuklarda spot idrar örnekleri tercih edilir. Alternatif olarak büyük hastalarda 24 saatlik idrarda kalsiyum ölçümü yapılabilir.

Radyolojik izlem (1)

Tedaviye rağmen, devam eden klinik raşitizm ve biyokimyasal ALP yüksekliği olan hastalarda radyolojik değerlendirme önerilir. Entesopati, osteoartrit ve psödofraktürler

Tablo 3: XLH'si olan çocukların ve erişkinlerin (tedavi alan ve almayan) izlemine yönelik önerilerin özeti

Muayene	0-5 yaş	5 yaşından puberte başlangıcına (9-12 yaş) kadar	Puberte ^a	Erişkinler
Ziyaretlerin sıklığı	1-3 ayda bir	3-6 ay	3 ay	6-12 ay
Boy, kilo, IMD ve ICD	✓	✓	✓	✓
Baş çevresi ve kafatası şekli	✓	GD	GD	GD
Raşitizm, ağrı, sertlik ve yorgunluk varlığı	✓	✓	✓	✓ ^b
Nörolojik muayene (kraniosinostoz ve spinal stenoz sonlanımları)	✓	✓	✓	✓
Kas-iskelet fonksiyonu, 6DYT ^c	Uygun değil	Yılda bir kez	Yılda bir kez	Yılda bir kez
Ortopedik muayene	Anlamlı bacak deformitesi varlığında	Yılda bir kez	Yılda bir kez	Yılda bir kez ^d
Dental muayene	Diş çıkması sonrasında yılda iki kez	Yılda iki kez	Yılda iki kez	Yılda iki kez
İşitme testi	Uygun değil	8 yaşından itibaren: işitme problemi olması durumunda işitme değerlendirmesi		
Serum ALP (çocuklar), BAP (erişkinler), kalsiyum, fosfat, PTH ve kreatinin düzeyleri; eGFR	✓	✓	✓	✓
25(OH) vitamin D düzeyleri	Yılda bir kez	Yılda bir kez	Yılda bir kez	Yılda bir kez
İdrar kalsiyum/kreatinin oranı ^e	Konvansiyonel tedavi ve Burosumab tedavisi sırasında 3-6 ayda bir			
Açlık serum fosfat düzeyleri ve TmP/GFR	<ul style="list-style-type: none"> Burosumab tedavisi sırasında: İlk ayda 2 haftada bir, sonraki 2 ayda 4 haftada bir ve sonrasında uygun görülen şekilde Titrasyon dönemi: Hiperfosfateminin saptanması için enjeksiyonlar arasında, ideal olarak son enjeksiyondan 7-11 gün sonra Kararlı durum sağlandıktan sonra (3 aylık stabil doz sonrasında): yetersiz dozun saptanması için tercihen enjeksiyonlardan önce (çocuklarda) ya da sonraki enjeksiyondan önceki son haftada (erişkinler) Yeni doz ayarlamasından 4 hafta sonra da ölçülür 			
1,25(OH) ₂ vitamin D düzeyleri	Burosumab tedavisi alan hastalarda 3-6 ayda bir (U _{ca} ile birlikte analiz edilir)			
Kan basıncı	Yılda iki kez	Yılda iki kez	Yılda iki kez	Yılda iki kez
Renal ultrasonografi	Konvansiyonel tedavi veya Burosumab tedavisi sırasında 1-2 yılda bir			
Sol el bileği ve/veya alt ekstremitte radyografileri	<ul style="list-style-type: none"> Tedavi ile bacak deformitesinde düzelme olmazsa (çocuklar) Cerrahi endikasyon varsa Lokalize persistan kemik ağrısı olanda bölge odaklı şekilde Boy kısalığı durumunda (kemik yaşı değerlendirilmesi için) 		Persistan alt ekstremitte deformiteleri olan	GD
Dental ortopantogram	Uygun değil		Klinik endikasyon dahilinde	
Fundoskopi ve beyin MRG	Kafa şekil bozukluğu, baş ağrısı veya nörolojik belirti varsa	Rekürrent baş ağrısı, okul/kognitif performansta azalma veya nörolojik belirti varsa		
Kardiyak ultrasonografisi	Persistan kan basıncı yüksekliği (>95. persentil) varlığında			
YK ^g	Uygun değil		Mümkünse 2 yılda bir	

6DYT, 6 dakika yürüme testi; ALP, alkalin fosfataz; BAP, kemiğe spesifik alkalin fosfataz; eGFR, tahmini glomerüler filtrasyon hızı; ICD, interkondiler mesafe (referans değerler burada verilmiştir); IMD, intermalleoler mesafe; GD, geçerli değildir; PTH, paratiroid hormon; YK, yaşam kalitesi; TmP/GFR, glomerüler filtrasyon hızına göre maksimum renal tubüler fosfat geri emilim oranı. ^aBu muayeneler aynı zamanda erişkin bakıma geçiş zamanında da yapılmalıdır. ^bOsteomalazi, psödo-kırıklar, osteoartrit ve entesopati varlığı da araştırılmalıdır. ^cMümkünse. ^dSemptomatik hastalarda. ^eNormalin üst sınırı (mg/mg): ≤6 ay; <0.8, 7-12 ay; <0.6, 1-3 yaş; <0.53, 3-5 yaş; <0.39, 5-7 yaş; <0.28, > 7 yaş; <0.21. Uluslararası kılavuzlara göre. ^gYaşa uygun ve hastalığa uygun YK ölçekleri kullanılarak.

düz radyografiler ve kemik sintigrafisi ile değerlendirilebilir. Mümkün olması halinde biplanar EOS sistemi ile radyolojik inceleme radyasyon maruziyetinin %50-80 daha düşük olması ve üç boyutlu görüntü sağlaması nedeni ile tercih edilir (28).

Renal ultrasonografi nefrokalsinozis taramasında tercih edilir.

Diğer dış veya kraniyal görüntülemeler hastanın semptom ve bulgularına göre ihtiyaç halinde yapılır. Kemik mineral yoğunluğu değerlendirilmesinin kullanılan yöntemlerinin kısıtlılıkları ve osteomalaziye değerlendirmede yetersiz kalmaları nedeniyle izlemde önerilmez.

XLH'li çocuklarda Burosumab

XLH tedavisinde Burosumab kullanımı; Şubat 2018'de Avrupa İlaç Kurumu (EMA) tarafından radyografik kemik hastalığı bulgusu olan ≥ 1 yaş çocuklarda ve büyümesi devam eden adolesanlarda, Avrupa Birliği'nde koşullu kullanımı için ruhsatlandırılmıştır (29). Nisan 2018'de ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) Burosumab'a XLH'si olan erişkinlerin ve ≥ 1 yaş çocukların tedavisinde kullanımı için onay vermiş olup, onayı Eylül 2019'da altı ay ve üstü olarak genişletmiştir (30). Bu kararlar, Burosumab'ın ağır XLH'si olan çocuklarda ve XLH ve/veya osteomalaziye bağılı kemik ağrısı olan erişkinlerde yapılan çalışmaların sonuçlarına göre verilmiştir. İngiltere Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü'nün (NICE) hazırladığı ekonomik modele göre; uzun dönem hastalık sonlanımı dikkate alındığında, Burosumab'ın maliyet açısından da avantajlı olduğunu belirterek Ulusal Sağlık Hizmetleri'nde (NHS) kullanımını önermiştir. Amerika Eczane Fayda Yönetimi Organizasyonu (PBM) Express Scripts, XLH için gereken cerrahi müdahaleleri ve uzun dönem komplikasyonları göz önünde bulundurarak, benzer genetik hastalıkların tedavi maliyetlerine göre, Burosumab tedavi maliyetinin makul düzeyde olduğunu konusunda görüş belirtmiştir.

Primer sonlanma noktaları olarak; serum fosfat düzeyleri, TmP/GFR, çocuklarda radyografi görüntülerine göre raşitizm bulgularının ve erişkinlerde radyografi görüntüleri ve kemik histomorfometrisine göre osteomalazinin şiddeti seçilmiştir. Çocuklarda Burosumab dozu başlangıçta, ampirik olarak fosfat düzeylerini 3,4 ila 5,0 mg/dL aralığını hedefler şekilde titre edilmiş, buna karşılık erişkin hastalarda sabit vücut ağırlığına göre bir doz seçilmiştir.

Uzlaşma raporu hazırlandığı sırada yalnızca yetkili mercilere sunulan ve hakem incelemeli dergilerde yayınlanan veriler mevcuttu, ancak, şu anda faz III çalışma sonucu da yayınlamış durumdadır (31-35). Ancak hastalığın bazı hastalardaki şiddeti ile EMA ve FDA'nın onay vermesini sağlamış cesaret verici bulgular düşünülerek başlangıç önerileri sunulmuştur.

Faz III 1-12 yaş arası XLH'si olan 61 hastada yapılan klinik çalışmada; 64 haftalık tedavi süresinde Burosumab'ın raşitizm bulgularını düzeltme, TmP/GFR ve fosfat düzeylerini artırma konusunda konvansiyonel tedaviye üstün olduğu ve boy SDS'de anlamlı artış sağladığı görülmüştür (35). Ayrıca yapılan tüm faz II ve faz III çalışmalarda; Burosumab'ın 1,25(OH)₂ vitamin D düzeylerini arttırmada etkin ve raşitizm skorlarında azalma ile birlikte fiziksel kabiliyette anlamlı iyileşme (6DYT'deki yürüme mesafesi ile) ve hasta tarafından bildirilen ağrı ve fonksiyonel engellilikte anlamlı bir azalma sağladığı gösterilmiştir.

Burosumab ile gözlenen en yaygın yan etkiler; enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, baş ağrısı ve ekstremitte ağrısıdır.

İki haftalık dozların, serum fosfat düzeylerinin normalleşmesi ve radyolojik raşitizm iyileşmesi açısından dört haftalık dozlara üstün olduğu gösterilmiştir.

Konvansiyonel tedavi, etkisinin geçmesi ve açlık serum fosfat düzeylerinin yaşa göre normal aralığın altında olduğunun garantiye alınması için Burosumab'a başlanmadan en az 1 hafta önce kesilmelidir.

İlaç ruhsatlarında EMA 0,4 mg/kg ve FDA 0,8 mg/kg 2 haftada bir olacak şekilde başlangıç dozları onaylanmıştır. Uzlaşmada 0,4 mg/kg dozun da yeterli olabileceği göz önünde bulundurularak bu dozla başlanması önerilmiştir. Doz, açlık serum fosfat düzeylerinin yaşa göre normal aralığının alt sınırına ulaşacak şekilde 0,4 mg/kg doz artışları ile titre edilmeli ve maksimum 2,0 mg/kg'e (maksimum doz 90 mg) çıkılmalıdır. Pediyatrik çalışmalarda ortalama idame dozu 1 mg/kg vücut ağırlığı olmuştur.

Burosumab'ın ilaç yarı ömrü ~19 gün, doruk serum düzeyinin enjeksiyondan 7-11 gün sonra olduğu görülmüştür. Bu da serum fosfat düzeyleri ve TmP/GFR artışıyla paralellik göstermiş, dolayısıyla doğrudan bir farmakokinetik-farmakodinamik ilişkiyi desteklemiştir. Bu nedenle enjeksiyonlar arasındaki titrasyon döneminde, ideal olarak son enjeksiyondan 7-11 gün sonra hiperfosfatemiyi engellemek için açlık serum fosfat düzeylerinin izlenmesi önerilir. Elde edilen 3 aylık stabil doz sonrasında kararlı duruma geçildiği kabul edilerek; sonrasındaki izlemde hipofosfateminin saptanması için serum fosfat düzeylerinin enjeksiyonlardan önce bakılması önerilir. Burosumab dozunda 4 haftada birden daha kısa aralıklarla değişiklik yapılmamalı ve en az 2 aylık aralıklarla ayarlama yapılması önerilir.

Serum fosfat düzeylerinin yaşa göre tanımlanan normal sınırlar içerisinde olduğunda ya da şiddetli böbrek yetersizliği varlığında hiperfosfatemi gelişme riski olduğu için Burosumab başlanmamalıdır. Tedavide, yaşa göre normal referans aralığının alt sınırında bir açlık serum fosfat düzeyi hedeflenmesi, ektopik kalsifikasyon riskinin azaltılması açısından muhtemelen en güvenli yaklaşımdır.

XLH hastalarının izlem önerileri

Ziyaretlerin sıklığı ve içeriği

- Hasta bakımının metabolik kemik hastalıklarında uzman bir hekimin organize ettiği multidisipliner ekip tarafından sağlanması önerilir (düzey D, zayıf öneri).
- XLH'li çocukların hızlı büyüme (süt çocukluğu ve puberte) dönemlerinde ve tedavi başlangıcında en az 3 ayda bir görülmesi önerilir (düzey C, zayıf öneri).
- Tedaviye yanıtı iyi olan ve/veya stabil durumda olan hastaların en az 6 ayda bir görülmesi önerilir (düzey C, zayıf öneri).
- Erişkin hastaların medikal tedavi alıyorsa 6 ayda bir, tedavi almıyorsa yılda bir görülmesi önerilir (düzey C, orta derece öneri).

XLH'li çocukların izlemi (düzey C, orta derece öneri)

- Boy, kilo, baş çevresi (5 yaşına kadar), interkondiler ve intermalleoler mesafeler ve kan basıncı ölçülmesi önerilir.
- Vücut kitle indeksinin (VKI) ve yıllık boy uzama hızının hesaplanması önerilir.
- Kafa şekil bozukluğu, baş ağrısı, dental apse veya maksillofasiyal selülit, kemik ağrısı, yorgunluk ve fiziksel fonksiyon kapasitesinin sorgulanıp kaydedilmesi önerilir.
- Alt ekstremitte deformitesi (varum veya valgus ya da antero-posterior) varlığında ortopedik değerlendirme önerilir.
- İştih kaybı, omurga deformitesi, skolyoz, kraniyosinostoz, Chiari 1 malformasyonu ve/veya intrakraniyal hipertansiyon ve maksiller anomalilere yönelik bulguların araştırılması önerilir.
- Büyüme geriliği olan >5 yaş çocuklarda, büyüme potansiyelini değerlendirmeye yönelik kemik yaşı tayini önerilir.

XLH'li erişkinlerin izlemi (düzey C, orta derece öneri)

- Boy, kilo ve kan basıncı ölçülmesi ve VKI hesaplanması önerilir.
- Baş ağrısı, diş ve ağız bulguları (periodontal hastalık, dental apse veya maksillofasiyal selülit), kas-iskelet ağrısı, psödo-fraktürler, yorgunluk ve fiziksel fonksiyon durumunun sorgulanıp kaydedilmesi önerilir.
- İştih kaybı, entesopatiler, osteoartrit, omurga deformitesi ve skolyoz, kas güçsüzlüğü, hareket kısıtlılığı ile Chiari 1 malformasyonu ve/veya intrakraniyal hipertansiyon ile ilişkili bulguların sorgulanması önerilir.

Tüm hastalar için

- Diş enfeksiyonlarının ve periodontitin önlenmesi için dişlerin çıkması sonrasında yılda iki kez diş hekimi ziyareti önerilir (düzey C, orta derece öneri).

- Serum ALP (çocuklarda total ALP, erişkinlerde kemiğe spesifik ALP), kalsiyum, fosfat, kreatinin, PTH ve 25(OH) vitamin D düzeylerinin izlenmesi önerilir (düzey B, orta derece öneri). Konvansiyonel tedavi veya Burosumab tedavisi alan hastalarda idrar kalsiyum/kreatinin oranının izlemi önerilir (düzey B, orta derece öneri).
- Burosumab tedavisi alan hastalarda, tedavinin ilk ayında 2 haftada bir, sonraki 2 ayda 4 haftada bir ve sonrasında uygun izlem aralıklarında açlık serum fosfat düzeylerinin (düzey B, orta derece öneri) ve TmP/GFR'in (düzey B, zayıf öneri) izlenmesi önerilir; aynı zamanda doz ayarlamasından 4 hafta sonra açlık serum fosfat düzeyinin ölçülmesini (düzey B, orta derece öneri) ve 6 ayda bir de güvenlik parametresi olarak 1,25(OH)₂ vitamin D düzeyleri ile birlikte idrar kalsiyum atılımının ölçülmesi önerilir (düzey B, zayıf öneri).
- Tedaviye iyi yanıt vermeyen veya kemik deformiteleri medikal tedaviye rağmen kötüleşen, ortopedik cerrahiye gereksinim duyabilecek çocuklarda, açıklanamayan kemik ağrısı şikâyeti olan ya da persistan alt ekstremitte deformiteleri olan erişkin bakıma geçecek adolesanlarda hastalık şiddetinin sol el bileği ve/veya diz grafileri ile değerlendirilmesi önerilir. Grafiler ekstremitte deformitelerinin, eklem hizalanmasının ve kemik kalitesinin değerlendirilmesi için anterior-posterior ayakta uzun bacak grafileri (mümkünse düşük dozlu radyasyon kullanılarak) şeklinde çekilmelidir.
- Konvansiyonel tedavi veya Burosumab tedavisi alan hastalarda nefrokalsinozis yok ise; en az 2 yılda bir, ve nefrokalsinozis ve/veya hiperkalsiüri var ise yıllık aralıklarla renal ultrason yapılması önerilir (düzey C, orta derece öneri).
- Kraniyosinostozu işaret eden kafatası şekil bozukluğu veya intrakraniyal hipertansiyonun klinik bulguları olan hastalarda kraniyal MRG (mümkünse kafatasının görüntülenmesi için siyah kemik sekansı içeren şekilde) çekilmesi önerilir (düzey C, orta derece öneri).
- Yakın zamanda ağız/diş problemi yaşamış 5 yaşından büyük çocuklarda ve erişkinlerde dental ortopantomogram (üst ve alt çene ile diş radyografisi) çekilmesi önerilir. Radyografiler bireysel ihtiyaçlara göre endodontik, periodontal veya peri-implant enfeksiyonlarının saptanması ve izlenmesi için retrokoronal ve periapikal grafiler ile konik ışınli bilgisayarlı tomografi olarak tekrarlanabilir (düzey D, zayıf öneri).
- XLH'li hastaların kemik sağlığının değerlendirilmesinde rutin olarak DEXA veya periferik kantitatif bilgisayarlı tomografi (pQCT) yapılması önerilmemektedir (düzey C, orta derece öneri).
- Hastalara, yeni tedaviler dahil olmak üzere bilimsel keşifleri takip edebilmeleri, sosyal destek, okul ve meslek konusunda yardım almaları için, hasta destek gruplarının iletişim bilgilerinin verilmesi önerilir (düzey D, zayıf öneri).
- 5 yaşından itibaren 1-2 yıllık aralarla şartların uygun olması halinde 6 dakika yürüme testi (6DYT) ve yaşam kalitesi değerlendirmesinin yapılması önerilir (düzey D, zayıf öneri).

Tedavi alan hastalarda anlamlı olmadığı için serum FGF23 düzeyi takibi önerilmemektedir.

Burosumab tedavisi alan hastalarda açlık serum fosfat düzeyi ilacın etkinliğini gösterir ve hastalar tedavi titrasyonu sırasında hiperfosfatemi açısından izlenmelidir. Bazı hastalarda Burosumab tedavisi başlangıcında TmP/GFR'nin normalleşmesine rağmen kemiğin yüksek fosfat ihtiyacı nedeniyle fosfat düzeyleri normale dönmeyebi-

li. Bu durumda Burosumab dozunun artırılması kemik iyileşmesinde artış sağlamayabilir. Bu nedenle ilaç etkinliğinin ölçümü olarak TmP/GFR'nin açlık serum fosfat düzeyleri ile birlikte değerlendirilmesi önerilir. Serum 1,25(OH)₂ vitamin D düzeylerinde Burosumab tedavisi altında artış görülür; doz fazlalığının izlemi için düzeylerin 6 ayda bir ölçülmesi ve idrar kalsiyum atılımıyla birlikte analiz edilmesi önerilir.

Erişkin hastalarda Burosumab

Toplam 148 erişkin XLH hastasının dahil edildiği bir açık etiketli, kontrollü olmayan çalışmada ve bir randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada; Burosumab'ın kısa dönem tedavisi (6–12 ay) ile TmP/GFR ve 1,25(OH)₂ vitamin D düzeyleri arttığı ve serum fosfat düzeylerinin normal düzeylere geldiği görülmüştür. Ayrıca, osteomalazide iyileşme, aktif kırıkların ve psödofraktürlerin iyileşmesinde hızlanma ve Western Ontario ve McMaster Üniversiteleri Osteoartrit İndeksi (WOMAC) sertlik alt ölçeği ile ölçülen sertlikte anlamlı düzeyde azalma tespit edilmiştir. Bunun aksine WOMAC fiziksel fonksiyon alt ölçeğindeki ve Kısa Ağrı Envanteri skorundaki azalmalar plaseboya kıyasla istatistiksel anlama ulaşmamıştır.

Bugüne kadar XLH'li erişkinlerde yapılan tüm çalışmalar orta ve şiddetli etkilenmiş hastalarda gerçekleştirilmiştir. Bu da gerçek hayatta çoğunlukla hafif tutulumu olan hastalar olabileceği için sonuçların her hasta veya genel için yorumlanmasını güçleştirmektedir. Bildirilen yan etkiler pediyatrik çalışmalarda gözlenenlere (enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, baş ağrısı ve ekstremitte ağrısı) benzerdi. ABD'de FDA 4 haftada bir subkutan yoldan maksimum doz 90 mg olacak şekilde 1 mg/kg dozunda verilen Burosumab dozunu onaylamıştır. Burosumab tedavisi sırasındaki genel izlem Tablo 3'de verilmiştir. Burosumab'ın farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri nedeniyle; başlangıçta enjeksiyonlar arasındaki dönemde son enjeksiyondan 7-11 gün sonra hiperfosfatemiyi engellemek

XLH'li çocuklarda Burosumab önerileri

- Burosumab tedavisinin XLH'si olan ≥ 1 yaşında çocuklarda ve büyümesi devam eden adolesanlarda şu durumlarda düşünülmesi önerilir: konvansiyonel tedaviye rağmen aşikâr kemik hastalığının radyolojik bulgusu olan; ya da konvansiyonel tedaviyle ilişkili komplikasyonları olan; ya da konvansiyonel tedaviye uyum sağlayamayan ve yeterli izlemin bu tedavi ile yapılabileceği düşünülen hastalarda (düzey B, orta derece öneri).
- Çocuklarda Burosumab'ın başlangıç dozu olarak 2 haftada bir 0,4 mg/kg subkutan yoldan verilmesi önerilir (düzey B, orta derece öneri).
- Burosumab'ın açlık serum fosfat düzeylerini yaşa göre normal aralığın alt sınırına ulaşacak şekilde 0,4 mg/kg doz artışları ile titre edilerek maksimum 2,0 mg/kg'a (maksimum doz 90 mg) kadar çıkılması önerilir (düzey B, orta derece öneri).
- Burosumab doz ayarlaması 4 haftada birden daha sık yapılmamalıdır (düzey B, orta derece öneri).
- Açlık serum fosfat düzeylerinin titrasyon döneminde enjeksiyon aralarında, hiperfosfateminin saptanması için, ideal olarak son enjeksiyondan 7-11 gün sonra bakılması önerilir; 3 aylık stabil dozda kullanım sonrası kararlı durumun elde edildiği varsayılarak; dozun yeterliliğini saptamak için açlık serum fosfat düzeyleri tercihen enjeksiyonlardan hemen önce ölçülmelidir (düzey B, zayıf öneri).
- Açlık serum fosfat düzeyinin normal aralığın üzerine çıkması durumunda Burosumab kesilmelidir. Serum fosfat konsantrasyonu normal aralığın altına düştüğünde Burosumab önceki dozun yaklaşık yarısı dozunda yeniden başlanabilir (düzey B, orta derece öneri).
- Burosumab tedavisinin, açlık fosfat düzeylerinin yaşa göre normal aralıkta olduğu durumda veya ağır böbrek yetmezliği durumunda veya konvansiyonel tedaviyle birlikte verilmemesini öneriyoruz (düzey X, orta derece öneri).

Erişkinlerde Burosumab tedavisi önerileri

- Burosumab tedavisinin mevcut olması durumunda, şu özelliklere sahip XLH'li erişkinlerde tedavi önerilir: XLH ve/veya osteomalazi kaynaklı günlük aktiviteleri kısıtlayan persistan kemik ve/veya eklem ağrısı; psödofraktür veya osteomalazi-ilişkili kırıklar ve konvansiyonel tedaviye yetersiz yanıt veya yanıtızlık (düzey B, orta derece öneri).
- Aynı zamanda hastaların konvansiyonel tedaviyle ilişkili komplikasyon yaşamaları durumunda Burosumab tedavisinin düşünülmesi önerilir (düzey D, zayıf öneri).
- Burosumab başlangıç dozu olarak 4 haftada bir subkutan yoldan 1,0 mg/kg (maksimum doz 90 mg) verilmesi önerilir (düzey B, orta derece öneri).
- Başlangıçta açlık serum fosfat düzeylerinin enjeksiyonlar arasındaki dönemde, ideal olarak hiperfosfateminin saptanması için son enjeksiyondan 7-11 gün sonra izlenmesi önerilir; 3 aylık stabil dozdan sonra kararlı durumun elde edilmesini takiben serum fosfat düzeyleri doz yetersizliğinin saptanması için bir sonraki enjeksiyondan önceki hafta ölçülmelidir (düzey B, zayıf öneri).
- Açlık serum fosfat düzeyinin normal aralığın üstüne çıktığı durumda doz kesilmelidir. Serum fosfat konsantrasyonu normal aralığın altına düştüğünde Burosumab önceki dozun yaklaşık yarısı olacak şekilde yeniden başlanabilir (düzey C, orta derece öneri).
- Burosumab tedavisi; fosfat düzeyleri tedaviye başlamadan önce normal aralıkta olan veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda başlanmamalı ve konvansiyonel tedaviyle birlikte verilmemelidir (düzey X, orta derece öneri).

Kas-iskelet tedavisi önerileri

- Eklem ve kemik ağrısına, deformiteye, sertliğe, kas güçsüzlüğünü azaltmaya ve yürüme mesafesi ile fiziksel fonksiyonu iyileştirmeye yönelik müdahaleler önerilir.
Bu müdahaleler arasında; analjeziklerin kullanımı (örneğin, kısa dönemli non-steroidal antiinflatuvar ilaç (NSAİİ)), intra-artiküler eklem enjeksiyonları (dejeneratif değişikliklerin varlığında), fizik tedavi ve rehabilitasyon, fiziksel aktivite ve non-farmakolojik ağrı tedavisi dahil olmak üzere non-spesifik önlemler vardır (düzey D, zayıf öneri).

Dental sağlık yönetimi önerileri

- Devam eden ağız ve diş bulguları olan çocuk ve erişkinlerde, dentin mineralizasyonunu arttırmak, dental apse sayısını azaltmak ve periodontit şiddetini azaltmak için aktif D vitamini ve fosfat takviyesi ile tedavi önerilir (düzey B, orta derece öneri).
- Çocuklarda standart önleyici bakıma ek olarak 6 ayda bir dental muayene ile hem geçici hem de kalıcı dişlerdeki defekt ve fissürlerin hızlı ve sık aralıklarla akıcı reçine bileşimi ile kapatılması önerilir (düzey C, zayıf öneri).
- Pulpa nekrozunun araştırılması (renk değişiklikleri, fistül, şişlik, apse, selülit veya ağrı) ve klinik muayenedeki bulgulara göre genişlemiş pulpa boşluklarının ve periapikal kemik kaybının araştırılması için retrokoronal ve/veya periapikal radyografi veya ortopantomogram çekilmesini içeren kapsamlı bir klinik araştırma önerilir (düzey B, zayıf öneri).
- Ortodontik tedaviye başlamadan önce konvansiyonel medikal tedavinin optimize edilmesi önerilir (düzey C, orta derece öneri).
- Erişkinlerde, periodontal risk değerlendirmesi ve gerekirse supragingival ve subgingival debridmanı içeren destekleyici periodontal tedavi yapılması için yılda iki kez muayene önerilir (düzey B, orta derece öneri).
- Erişkinlerde, dental implant cerrahisinin medikal tedaviden 3-6 ay sonra gerçekleştirilmesi ve medikal tedaviye implant cerrahisini takiben en az 6 ay devam edilmesi önerilir; iyileşme süresi 6 aya kadar uzayabilir (düzey D, zayıf öneri).

İşitme yönetimi önerileri

- Hastalar ve ailelerine işitme sorunları görülebileceği ve işitme bozukluğuna dair herhangi bir şüphenin kapsamlı şekilde araştırılması gerektiğine dair bilgi verilmesi önerilir (düzey D, zayıf öneri).
- İşitme bozukluğunun periferik işitme kaybının diğer nedenlerine benzer şekilde; işitme cihazları, gürültü maruziyetinin önlenmesi ve ototoksik ilaçlardan kaçınılması yöntemleriyle tedavi edilmesi önerilir (düzey D, zayıf öneri).

Nöroşürjji komplikasyonlarının yönetimi önerileri

- Yıllık temel nörolojik değerlendirme önerilmekle birlikte asemptomatik XLH hastalarında daha ileri araştırma önerilmemektedir (düzey C, zayıf öneri).
- Hastalar ve ailelerine nöroşürjji komplikasyonlar görülebileceğine ve merkezi sinir sistemi disfonksiyonuna dair herhangi bir durumun hemen bildirilmesi ve hızlı müdahale edilmesi gerektiğine dair bilgi verilmesi önerilir (düzey C, zayıf öneri).
- Kraniyosinostoza işaret eden kafatası morfolojisi ya da intrakraniyal hipertansiyon, alt beyin sapı basısı veya üst servikal omurilik basısı (Chiari 1 malformasyonuna işaret eden şekilde) gösteren klinik belirtiler ile gelen her XLH hastasında fundoskopisi ve beyin veya kafatası görüntülemesini içeren tam bir değerlendirme önerilmektedir (düzey C, orta derece öneri).

Yaşam tarzı önerileri

- XLH hastalarında fiziksel aktivitenin hastanın becerisine göre desteklenmesi ve uyarlanması önerilir. Bireysel kontrendikasyonlar bulunmadığı sürece tüm sporlara izin verilir; anaerobik aktiviteler iskelette fazla gerilmeye yol açabileceği için aerobik aktiviteler tercih edilir (düzey D, zayıf öneri).
- Obezitenin önlenmesi ve tedavisinde genel toplum için kullanılan kılavuzlar izlenir (düzey D, zayıf öneri).

için, açlık serum fosfat düzeylerinin izlenmesi önerilir. Dozun kararlı duruma geldiği 3 ay stabil doz sonrasında doz yetersizliğinin saptanması için tercihen bir sonraki enjeksiyondan önceki hafta olmak üzere serum fosfat düzeylerinin ölçülmesini önerilir. Diğer açılardan kontrendikasyonlar ve hasta izlemindeki değişiklikler çocuk hastalar ile aynıdır.

Teşekkür: Desteklerinden ötürü Prof. Dr. Feyza Darendeliler, Prof. Dr. Bilgin Yüksel, Prof. Dr. Damla Gökşen, Prof. Dr. Fatih Süheyl Ezgü, Doç. Dr. Halil İbrahim Balcı, Prof. Dr. Hüseyin Onay, Prof. Dr. Leyla Tümer, Doç. Dr. Mehmet Nuri Özbek, Dr. Öğr. Üyesi Onur Buğdaycı, Prof. Dr. Şükran Darcan ve Prof. Dr. Zehra Aycan'a teşekkür ederim.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım-S.T.; Veri Toplama-S.T.; Veri Analizi/Yorumlama- S.T.; Yazı Taslağı- S.T.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- S.T.; Son Onay ve Sorumluluk- S.T.; Malzeme ve Teknik Destek- S.T.; Süpervizyon- S.T.

Makale, kaynakçada birinci sırada belirtilen Uzlaşısı Yazısından türemiş olarak kabul edilerek ve yorumlanarak oluşturulmuştur.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Acknowledgement: I would like thank to Prof. Dr. Feyza Darendeliler, Prof. Dr. Bilgin Yüksel, Prof. Dr. Damla Gökşen, Prof. Dr. Fatih Süheyl Ezgü, Doç. Dr. Halil İbrahim Balcı, Prof. Dr. Hüseyin Onay, Prof. Dr. Leyla Tümer, Doç. Dr. Mehmet Nuri Özbek, Dr. Öğr. Üyesi Onur Buğdaycı, Prof. Dr. Şükran Darcan ve Prof. Dr. Zehra Aycan for their contribution to my study.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- S.T.; Data Acquisition- S.T.; Data Analysis/Interpretation- S.T.; Drafting Manuscript- S.T.; Critical Revision of Manuscript- S.T.; Final Approval and Accountability- S.T.; Technical or Material Support- S.T.; Supervision- S.T.

The article was comprised of translation and interpretation from the Consensus Statement article indicated in the References as number 1

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR/REFERENCES

- Haffner D, Emma F, Eastwood DM, Duplan MB, Bacchetta J, Schnabel D, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphatemia. *Nat Rev Nephrol* 2019;15:435-55. [CrossRef]
- Beck-Nielsen SS, Brock-Jacobsen B, Gram J, Brixen K, Jensen TK. Incidence and prevalence of nutritional and hereditary rickets in southern Denmark. *Eur J Endocrinol* 2009;160:491-7. [CrossRef]
- Endo I, Fukumoto S, Ozono K, Namba N, Inoue D, Okazaki R, et al. Nationwide survey of fibroblast growth factor 23 (FGF23)-related hypophosphatemic diseases in Japan: prevalence, biochemical data and treatment. *Endocr J* 2015;62:811-6. [CrossRef]
- Rafaelsen S, Johansson S, Ræder H, Bjerkneset R. Hereditary hypophosphatemia in Norway: a retrospective population-based study of genotypes, phenotypes, and treatment complications. *Eur J Endocrinol* 2016;174:125-36. [CrossRef]
- Liu S, Zhou J, Tang W, Jiang X, Rowe DW, Quarleset LD. Pathogenic role of Fgf23 in Hypmic. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;291:E38-49. [CrossRef]
- Feng JQ, Clinkenbeard EL, Yuan B, White KE, Drezner MK. Osteocyte regulation of phosphate homeostasis and bone mineralization underlies the pathophysiology of the heritable disorders of rickets and osteomalacia. *Bone* 2013;54:213-21. [CrossRef]
- Carpenter TO, Insogna KL, Zhang JH, Ellis B, Nieman S, Simpson C, et al. Circulating levels of soluble klotho and FGF23 in X-linked hypophosphatemia: circadian variance, effects of treatment, and relationship to parathyroid status. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:E352-7. [CrossRef]
- Abe K, Ooshima T, Lily TS, Yasufuku Y, Sobue S. Structural deformities of deciduous teeth in patients with hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988;65:191-8. [CrossRef]
- Chaussain-Miller C, Sinding C, Septier D, Wolikow M, Goldberg M, Garabedianet M. Dentin structure in familial hypophosphatemic rickets: benefits of vitamin D and phosphate treatment. *Oral Dis* 2007;13:482-9. [CrossRef]
- 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. [CrossRef]
- Zivicnjak M, Schnabel D, Billing H, Staude H, Filler G, Querfeld U, et al. Age-related stature and linear body segments in children with X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatr Nephrol* 2011;26:223-31. [CrossRef]
- Haffner D, Waldeger S. In: Geary DF, Schaefer F, editors. *Pediatric Kidney Disease 2nd edn Ch 35*. Springer:Verlag Berlin Heidelberg; 2016.p.953-72. [CrossRef]
- Ruppe MD, Brosnan PG, Au KS, Tran PX, Dominguez BW, Northrup H. Mutational analysis of PHEX, FGF23 and DMP1 in a cohort of patients with hypophosphatemic rickets. *Clin Endocrinol* 2011;74:312-8. [CrossRef]
- Beck-Nielsen SS, Brixen K, Gram J, Brusgaard K. Mutational analysis of PHEX, FGF23, DMP1, SLC34A3 and CLCN5 in patients with hypophosphatemic rickets. *J Hum Genet* 2012;57:453-8. [CrossRef]
- Christie PT, Harding B, Nesbit MA, Whyte MP, Thakker RV. X-Linked hypophosphatemia attributable to pseudoxons of the PHEX gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3840-4. [CrossRef]
- Carpenter TO, Shaw NJ, Portale AA, Ward LM, Abrams SA, Pettifor JM. Rickets. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17101. [CrossRef]

17. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KL. A clinician's guide to X- linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res* 2011;26:1381-8. [CrossRef]
18. Linglart A, Bioso-Duplan M, Briot K, Chaussain C, Esterle L, Guillaume-Czitrom S, et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocr Connect* 2014;3:R13-30. [CrossRef]
19. Yamazaki Y, Okazaki R, Shibata M, Hasegawa Y, Satoh K, Tajima T, et al. Increased circulatory level of biologically active full- length FGF-23 in patients with hypophosphatemic rickets / osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4957-60. [CrossRef]
20. Souberbielle JC, Prié D, Piketty ML, Rothenbuhler A, Delanaye P, Chanson P, et al. Evaluation of a new fully automated assay for plasma intact FGF23. *Calcif Tissue Int* 2017;101:510-8. [CrossRef]
21. Carpenter TO, Olear EA, Zhang JH, Ellis BK, Simpson CA, Cheng D, et al. Effect of paricalcitol on circulating parathyroid hormone in X- linked hypophosphatemia: a randomized, double- blind, placebo- controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3103-11. [CrossRef]
22. Bettinelli A, Bianchi ML, Mazzucchi E, Gandolini G, Appiani AC. Acute effects of calcitriol and phosphate salts on mineral metabolism in children with hypophosphatemic rickets. *J Pediatr* 1991;118:372-6. [CrossRef]
23. 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. [CrossRef]
24. Whyte MP, Schranck FW, Armamento- Villareal R. X- Linked hypophosphatemia: a search for gender, race, anticipation, or parent of origin effects on disease expression in children. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4075-80. [CrossRef]
25. Gaucher C, Walrant- Debray O, Nguyen TM, Esterle L, Garabedian M, Jehan F. PHEX analysis in 118 pedigrees reveals new genetic clues in hypophosphatemic rickets. *Hum Genet* 2009;125:401-11. [CrossRef]
26. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2017;140: e20171904. [CrossRef]
27. Kiattisunthorn K, Wutyam K, Indranoi A, Vasuvattakul S. Randomized trial comparing pulse calcitriol and alfacalcidol for the treatment of secondary hyperparathyroidism in haemodialysis patients. *Nephrology* 2011;16:277-84. [CrossRef]
28. Melhem E, Assi A, El Rachkidi R, Ghanem I. EOS(®) biplanar X- ray imaging: concept, developments, benefits, and limitations. *J Child Orthop* 2016;10:1-14. [CrossRef]
29. European Medicines Agency. Crysvida. Annex I —summary of product characteristics. EMA https://www.ema.europa.eu/en/documents/product- information/crysvida- epar-product- information_en.pdf (2018).
30. US Food&Drug Administration. CRYSVITA (prescribing information). FDA.gov https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/61068s0001bl.pdf (2018).
31. Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA, Boot AM, Höglér W, Linglart A, et al. Burosumab therapy in children with X- linked hypophosphatemia. *N Engl J Med* 2018;378:1987-98. [CrossRef]
32. Carpenter TO, Imel EA, Ruppe MD, Weber TJ, Klausner MA, Wooddell MM, et al. Randomized trial of the anti- FGF23 antibody KRN23 in X- linked hypophosphatemia. *J Clin Invest* 2014;124:1587-97. [CrossRef]
33. Aono Y, Yamazaki Y, Yasutake J, Kawata T, Hasegawa H, Urakawa I, et al. Therapeutic effects of anti- FGF23 antibodies in hypophosphatemic rickets / osteomalacia. *J Bone Miner Res* 2009;24:1879-88. [CrossRef]
34. Insogna KL, Briot K, Imel EA, Kamenický P, Ruppe MD, Portale AA, et al. A randomized, double- blind, placebo- controlled, phase 3 trial evaluating the efficacy of burosumab, an anti- FGF23 antibody, in adults with X- linked hypophosphatemia: week 24 primary analysis. *J Bone Miner Res* 2018;33:1383-93. [CrossRef]
35. Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP, Munns CF, Ward LM, Nilsson O, et al. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphatemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2019;393(10189):2416-27. [CrossRef]