



ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА
МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

ЕНДОКРИННИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

ENDOCRINE DISEASES

Редакционна колегия

Проф. д-р М. Боянов, дмн, гл. редактор

Чл. кор. проф. д-р Цв. Танкова, дмн

Доц. д-р И. Цинликов, дм

Доц. д-р К. Тодорова, дм

Оригинални статии, литературни обзори и реферати
на чуждестранни научни медицински публикации в областта на:
ЕНДОКРИНОЛОГИЯ И БОЛЕСТИ НА ОБМЯНАТА

Списанието се обработва в БД
БЪЛГАРСКА МЕДИЦИНСКА ЛИТЕРАТУРА

Ендокр. забол.
Endokr. zabol.

Год. LII

2023

Брой 1

СЪДЪРЖАНИЕ

КЛИНИЧНИ ПРЕПОРЪКИ

Препоръки за поставяне на диагнозата и лечението на Х-свързаната хипофосфатемия в Белгия (част 2)	3
--	---

ОБУЧИТЕЛЕН МАТЕРИАЛ

Лекции на Ендокринното общество, 2021 Session Recordings, CEU, 2021 Нарушения във фосфатния метаболизъм (част 1)	22
Лекции на Ендокринното общество, 2021 Session Recordings, CEU, 2021 Нарушения във фосфатния метаболизъм (част 2)	26

Списанието и издателят не носят отговорност за изложените в публикациите авторски мнения и становища, както и за достоверността на представените от авторите данни.

Авторите запазват всички некомуercialни права върху публикуваните си текстове.

The journal and the publisher are not legally responsible for the author opinions and statements expressed in their publications, as well as for the accuracy and sources of data, to which authors refer in their publications.

Authors retain all the intellectual property rights on their own publications, except the publishing and commercial rights.

ЕНДОКРИННИ ЗАБОЛЯВАНИЯ 1/2023

ISSN 0324-1475 УДК 616.4

Уредник *д-р М. Боянова*

Стилова редакция и корекция *И. Митева, В. Цъклева*

Страниране *О. Маркова*

Корица и фотография *Д. Големанова*

Централна медицинска библиотека

1431 София, ул. "Св. Г. Софийски" № 1

<https://cml.mu-sofia.bg/>

e-mail: m.vankova@cml.mu-sofia.bg

ПРЕПОРЪКИ ЗА ПОСТАВЯНЕ НА ДИАГНОЗАТА И ЛЕЧЕНИЕТО НА Х-СВЪРЗАНАТА ХИПОФОСФАТЕМИЯ В БЕЛГИЯ (ЧАСТ 2)¹

Laurent MR, De Schepper J, Trouet D et al. Consensus Recommendations for the Diagnosis and Management of X-Linked Hypophosphatemia in Belgium. Front Endocrinol, 2021, 12:641543

Х-свързаната хипофосфатемия (XLH) е най-честата генетична форма на хипофосфатемичния рахит и остеомалация. Инактивираща мутация в гена PHEX води до повишаване нивата на фибробластния растежен фактор 23 (FGF23), което предизвиква повишена загуба на фосфати през бъбреците и смутена минерализация на костите и зъбите. Неотдавна бяха публикувани международни препоръки за поведение при Х-свързаната хипофосфатемия (2011 и 2019 г.). Последните препоръки са от 2021 г. и са създадени от експерти в Белгия.

Пациентите с Х-свързана хипофосфатемия трябва да бъдат лекувани от мулдисциплинарен екип, включващ: педиатър; ендокринолог, който да се заеме с лечението след завършване на пубертета; зъболекар; ортопед; рентгенолог. Водещо място заема експертът по метаболитни костни болести. От него се очаква да постави правилната диагноза и да даде указания за лечението.

При деца с по-тежки клинични форми на Х-свързана хипофосфатемия или рефрактерни на лечение с конвенционалните схеми с фосфор и аналог на активния метаболит на витамин D, може да се проведе лечение с инхибитор на FGF23 – burosumab. Лечението с този медикамент води до по-добри резултати, сравнено с конвенционалното лечение, включващо само суплементация на фосфор и аналог на активния метаболит на витамин

D. Burosumab може да се използва и при възрастни пациенти с тази диагноза, въпреки че растежът е завършен, за намаляване на честотата на псевдофрактурите.

РТН-МЕДИИРАНА ХИПЕРФОСФАТУРИЯ

Тук се включват всички нарушения, водещи до повишено ниво на паратхормона (PTH) – първичен, вторичен и третичен хиперпаратиреоидизъм, както и всички форми, при които действието на витамин D е компрометирано. При първичен хиперпаратиреоидизъм нивото на FGF23 е повишено.

Всъщност първичният хиперпаратиреоидизъм и Х-свързаната хипофосфатемия могат да имат сходна биохимична констелация – повишен паратхормон, повишено ниво на FGF23, нефролитиаза, хипофосфатемия. Първичният хиперпаратиреоидизъм обаче лесно се различава по това, че се съчетава с хиперкалциемия и хиперкалциурия и липсват данни за остеомалация или рахит. При първичния хиперпаратиреоидизъм нивото на $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ е високо нормално или повишено, а при Х-свързаната хипофосфатемия нивото на $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ е намалено.

Макар и рядко, в клиничната практика се срещат и пациенти с нефамилна форма на Х-свързана хипофосфатемия (няма други членове на семейството с тази диагноза). В тези

¹Част I е публикувана в Ендокр. забол., 2022, 51 (1):28-32.

ЛЕКЦИИ НА ЕНДОКРИННОТО ОБЩЕСТВО, 2021 SESSION RECORDINGS, CEU, 2021**НАРУШЕНИЯ ВЪВ ФОСФАТНИЯ МЕТАБОЛИЗЪМ (ЧАСТ 1)**

Clinical Endocrinology Update. Suzanne M. Jan de Beur, MD. Disorders of Phosphate. Session Recordings. Endocrine Society. 2021

КЛИНИЧНИ "ПЕРЛИ" ЗА ПРАКТИКАТА

Хипофосфатемията може да се дължи на широк спектър от причини.

Затова при изясняване на хипофосфатемични състояния винаги започваме с лабораторния минимум – общ и йонизиран калций, фосфор, креатинин, 25(OH)D, алкална фосфатаза и паратхормон.

При изследване на серумното ниво на фосфора пробата трябва да се вземе на гладно. Това е първата „клинична перла“, която е много важна за практиката. Нивото на фосфора се влияе много от диетата, особено ако тя е богата на фосфор. Второто най-важно изследване при пациент с хипофосфатемия е измерването на тубулната реабсорбция на фосфора (TRP). Нормално тя е между 82 и 95% (средно > 85%), а при пациент с хипофосфатемия би трябвало да е даже над 95% (в опита на организма да задържи всички наличен фосфор). Максималната TRP е 100%. Така, ако TRP е повишена, трябва да мислим за нарушена абсорбция на фосфора на нивото на тънките черва. Ако е намалена, причината за хипофосфатемията е в бъбрека. Това е втората „клинична перла“ – без това измерване не можем да поставим сигурна и точна диагноза. При хипофосфатемия, дължаща се на бъбречна загуба на фосфора, TRP е под 82%. Ако хипофосфатемията е остро настъпила, например при спешни състояния, критично болни пациенти, тогава причината вероятно е трансцелуларен пренос на фосфор и измер-

ване на TRP изобщо не се налага, тъй като клиничната ситуация е достатъчна, за да ориентира лекаря. Третото важно изследване по пътя към правилната диагноза е да се измери нивото на 1,25(OH)₂D. Това ще ни помогне да разграничим откъде идва проблемът – от паратхормонните жлези (ако паратхормонът е повишен; тук ни помага калций – ако е в норма, особено в долната половина на нормата, вероятно не става дума за първичен хиперпаратиреоидизъм; помага ни и клиничната картина, вкл. остеодегистометричния „подпис“ на хиперпаратиреоидизма) или от повишено ниво на FGF23. В първия случай, при първичен хиперпаратиреоидизъм, 1,25(OH)₂D ще е нормален – в горната половина на нормата или повишен, а във втория случай – на FGF23-медирана хипофосфатемия – 1,25(OH)₂D ще е намален или нормален, но в долната половина на нормата. Това е и третата „клинична перла“.

ФОСФОР – ПРЕПРАТКИ КЪМ БИОХИМИЯТА, ФИЗИОЛОГИЯТА И КАЛЦИЕВО-ФОСФОРНАТА ОБМЯНА

Фосфорът е от критично значение за организма. Той е необходим при скелетното развитие както при деца и юноши, така и при възрастни. Фосфорът е неизменна част от костната минерализация. Участва в изграждането на клетъчните мембрани. Фосфорът е част от структурата на нуклеотидите, а те – част от дезоксирибонуклеиновата киселина

ЛЕКЦИИ НА ЕНДОКРИННОТО ОБЩЕСТВО, 2021 SESSION RECORDINGS, CEU, 2021**НАРУШЕНИЯ ВЪВ ФОСФАТНИЯ МЕТАБОЛИЗЪМ (ЧАСТ 2)**

Clinical Endocrinology Update. Suzanne M. Jan de Beur, MD. Disorders of Phosphate. Session Recordings. Endocrine Society. 2021

ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА НА FGF23-МЕДИИРАНИТЕ ФОРМИ НА ХИПОФОСФАТЕМИЯ С БЪРЕЧНА ЗАГУБА НА ФОСФОР**Синдромите с повишено ниво на FGF23**

са:

- Х-свързаният хипофосфатемичен рахит – причинява се от инактивираща мутация в RHEX гена; това е и една от най-честите наследствени причини за рахит;

- тумор-индуцираната остеомалация – това е една от придобитите форми на хипофосфатемия и следователно трябва да се търси при възрастни пациенти с хронична хипофосфатемия;

- автозомно-доминантен хипофосфатемичен рахит (ADHR) – причинява се от мутация в гена за FGF23; срещат се и по-леки фенотипни изяви, така че е възможно диагнозата да се забави или изявата на болестта да настъпи и в по-зряла възраст. При по-богата фамилна анамнеза и когато лекарят се колебае дали не става дума за генетично заболяване, би могъл да направи и генетичен анализ, в който да се включи генът за FGF23 (и евентуално RHEX генът).

- автозомно-рецесивен хипофосфатемичен рахит (засегнати могат да бъдат няколко гени: DMP1, ENPP1, Fam2c);

- синдром на фиброзна дисплазия/синдром на McCune-Albright – причиняват се от постзиготна, активираща соматична мутация в GNAS гена.

Тук спадат и някои крайно редки генетични синдроми, при които мутация в рецептора

за FGF23 причинява тежки костни деформации, както и множество други малформации, изразен лицев дисморфизъм и т.н. Те са обект на неонатологията.

МОЖЕ ЛИ ДА ИМА ХИПОФОСФАТЕМИЯ, ХИПЕРФОСФАТУРИЯ И НОРМАЛЕН FGF23

Това са състоянията, с които трябва да се направи диференциалната диагноза – състояния, при които дефектът е в самия бъбрек. Тук основно трябва да се изключи наследственият хипофосфатемичен рахит с хиперкалциурия (HHRH). Пациентът може да има и нормално ниво на FGF23. Много по-важно при тези пациенти е не нивото на FGF23, а много типичната констелация, включваща остеопения/ниска костна минерална плътност, **хиперкалциурия, високо нормално или повишено ниво на $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ и ниско ниво на паратхормона (PTH). Паратхормонът е понижен и причината не е, че подобен на него пептид се произвежда от нетипично място (PTHrP), както би било при малигнената хиперкалциемия, а защото чувствителността на бъбреците към действието на паратхормона е повишена.**

Наследственият хипофосфатемичен рахит с хиперкалциурия (HHRH) всъщност представлява група заболявания, характеризиращи се с един общ белег – **повишена чувствителност на бъбреците към действието на паратхормона**. Засегнати са гените SLC34A3, SLC34A1 и SLC9A3R1, като мутации в посочените гени водят до фенотипно сход-