



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA



**UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA**

Hipofosfatemia X-linkată la copil

Protocol clinic național

PCN-436

Chișinău 2024

**Aprobat la ședința Consiliului de Experți al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova
din 30.09.2024, proces-verbal nr. 3
Aprobat prin Ordinul MS al RM nr. 1088 din 23.12.2024 Cu privire la aprobarea Protocolului
clinic național „Hipofosfatemia X-linkată la copil”**

CUPRINS

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT	3
SUMARUL RECOMANDĂRILOR	3
PREFAȚĂ	5
A. PARTEA ÎNTRDUCTIVĂ	5
A. 1. Diagnosticul: Hipofosfatemie X linkată	5
A. 2. Codul bolii (CIM 10):	5
A. 3. Utilizatorii protocolului	5
A.4. Obiectivele protocolului:	5
A. 5. Elaborat	6
A. 6. Data următoarei revizuirii	6
A. 7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului:	6
A. 8. Definițiile folosite în document	6
A. 9. Informația epidemiologică	7
B. 1. Nivel de asistență medicală primară	7
B. 2. Nivelul de asistență medicală specializată de ambulator	8
B. 3. Nivelul de asistență medicală spitalicească	8
C. 1. ALGORITME DE CONDUITĂ ÎN HXL	9
C. 1.1. Algoritm general de conduită a pacientului cu HXL	9
C. 2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICELOR ȘI A PROCEDURILOR	11
C. 2.1. Clasificarea [28]	11
C. 2.2. Conduita pacientului cu HXL[19,33].	11
C. 2.3. Supravegherea pacienților	21
C. 2.4. Complicațiile (subiectul protocoalelor separate) [2,12]	22
D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI	23
ANEXE	24
Anexa 1. Fișa standardizată d audit medical	24
Anexa 2. Informație pentru pacient cu hipofosfatemie X linkată	25
BIBLIOGRAFIE	28

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

AMP	Asistența medicală primară
AMSA	Asistența medicală specializată de ambulator
AMS	Asistența medicală spitalicească
BCR	Boală cronică renală
CMF	Centrul Medicilor de Familie
CS	Centru de Sănătate
RMN	Rezonanță Magnetică Nucleară
FA	Fosfataza alcalină
HTA	Hipertensiune arterială
HXL	Hipofosfatemie X linkată
IMșiC	Institutul Mamei și Copilului
IMSP	Instituția Medico-Sanitară Publică
MS RM	Ministerul Sănătății al Republicii Moldova
PTH	Hormonul paratiroidian
RFG	Rata de filtrare glomerulară
rhGH	Hormonul de creștere uman recombinant
TmP/RFG	Reabsorbția tubulară maximală a fosfatului per rata de filtrare glomerulară
SN	Sindrom nefrotic
USG	Ultrasonografie
USMF	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
AD	Autosomal dominant
AR	Autosomal recesiv
F6F23	Factorul de creștere a fibroblastelor-23

SUMARUL RECOMANDĂRILOR

- Hipofosfatemia X linkată (XLH) este o maladie genetică rară de pierdere renală de fosfat și cel mai frecvent tip de rahitism hipofosfatic ereditar cauzată de pierderea funcției mutațiilor în gena omologul endopeptidazei de reglare a fosfatului, legată de X (PHEX), care duce la niveluri serice în exces ale factorului de creștere a fibroblastelor hormonului de reglare a fosfatului 23 (FGF23) [17,25].
- Prevalența HXL pentru populația pediatrică la nivel mondial constituie 3,9 – 5 cazuri la 100.000 de născuți vii, fiind 1,4 la 100.000 pentru Marea Britanie și la 1,7 la 100.000 pentru Norvegia.
- La copii, diagnosticul de hipofosfatemie X linkată (HXL) trebuie analizat în cazul prezenței semnelor clinice și/sau radiologice de rahitism, retard în creștere și niveluri serice de fosfați sub intervalul de referință asociate vârstei cu pierderea renală de fosfați și în absența hipovitaminozei D sau hipocalciemiei (**grad B, recomandare moderată**); [17].
- Se recomandă ca fiecare membru al familiei din prima generație a unui pacient cu HXL să fie investigat pentru HXL (**grad C, recomandare slabă**);
- Se recomandă evaluare inițială a diagnosticului în HXL (**grad B, recomandare moderată**):
 - Evaluarea clinică detaliată, inclusiv semne de rahitism, retard de creștere, anomalii dentare și semne de craniosinostoză și/sau hipertensiune intracraniană
 - Evaluarea radiologică pentru diagnosticul și evaluarea gradului de rahitism și a leziunilor produse de osteomalacie
 - Teste biochimice, inclusiv nivelurile serice de fosfat, calciu, fosfataza alcalină, hormonul paratiroidian, precursorilor vitaminei D, 1,25(OH)₂25(OH), creatinina cât și nivelurile urinare de calciu, fosfat și creatinină prin utilizarea unui test de urină pentru calcularea reabsorbției tubulare maxime a fosfatului per rata de filtrare glomerulară (TmP/RFG) și raportul calciu/creatinină urinară.

- Se recomandă ca pierderea tubulo-renală neselectivă de fosfat (ceea ce sugerează sindromul renal Fanconi) să fie exclusă prin depistarea bicarbonatului anormal, pierderi de aminoacizi, glucoză și/sau acid uric în urină și proteinurie cu masă moleculară mică (**grad B, recomandare moderată**);
- Se recomandă confirmarea diagnosticului clinic de HXL prin analiza genetică a Genei PHEX la copii și adulți (**grad B, recomandare moderată**);
- În caz dacă analiza genetică nu este disponibilă, nivelurile plasmatice crescute a factorului de creștere a fibroblaștilor 23 (FGF23) și/sau antecedentele familiale pozitive pentru HXL susțin diagnosticul de HXL (**grad B, recomandare moderată**);
- Se recomandă consilierea genetică a pacienților cu HXL, în special în perioada de tranziție copil-adult și cuplurilor care planifică o sarcină (**grad B, recomandare moderată**);
- Metodele de detectare a mutațiilor PHEX pot fi aplicate diagnosticului genetic de preimplantare sau prenatal. (**grad C, recomandare slabă**);
- Se recomandă tratamentul copiilor cu fenotip de HXL cu administrarea fosforului oral (săruri de fosfat) și vitamina D activă (Calcitriolum sau Alphacalcidolum*) imediat ce diagnosticul este stabilit (**grad B, recomandare moderată**);
- Se recomandă pentru prevenirea nefrocalcinozei, de menținut nivelul de calciurie în limitele normale și evitarea dozelor mari de suplimente de fosfat; se recomandă măsuri care scad concentrația urinară de calciu, excreția și/sau cristalizare, dacă este necesar, inclusiv aportul regulat de apă, administrarea de citrat de potasiu și limitarea aportului de sodiu (**grad B, recomandare moderată**);
- Terapia convențională în HXL constă în terapia combinată cu fosfat și analogi activi ai vitaminei D (Alphacalcidolum*, sau Calcitriolum). Preparatele cu fosfat nu trebuie prescrise fără analogi de vitamina D, deoarece fosfatul singur provoacă hiperparatiroidismul secundar și, prin urmare, pierderea renală a fosfatului [10].
- Tratamentul convențional la copii include [10]:
- ✓ Dozele inițiale de fosfat elementar variază de la 20 până la 60 mg/kg greutate corporală pe zi (0,7–2,0 mmol/kg) în patru până la șase doze divizate, în funcție de severitatea bolii.
- ✓ Calcitriolum trebuie administrat într-o doză inițială de 20–30 ng/kg greutate corporală pe zi, în una sau două doze, sau Alphacalcidolum* o dată pe zi la o doză inițială de 30-50ng/kg pe zi.
- Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) în 2018, a acordat autorizarea anticorpilor monoclonali anti-FGF23 Burosumabum* [anterior KRN23 (38)] [4] pentru tratamentul HXL la copii. La sfârșitul anului 2020, autorizația a fost extinsă pentru adolescenți și adulți cu semne radiografice de boală osoasă, indiferent de starea de creștere [27].
- Ghidurile Europene recomandă dacă este disponibil, inițierea tratamentului cu Burosumabum* în următoarele situații: copiii cu hipofosfatemie X linkată (HXL) ≥ 1 an și la adolescenții cu sistemul musculo-scheletic în creștere: dovezi radiologice de patologie osoasă și boală refractară la terapia convențională sau complicații legate de terapia convențională sau incapacitatea pacientului de a adera la terapia convențională. (**grad B, recomandare moderată**)
- Nu se recomandă tratamentul de rutină cu hormonul de creștere uman recombinant (rhGH) pentru pacienții cu HXL (**grad C, recomandare slabă**);
- Colaborarea multidisciplinară cu experți din domeniile cum ar fi: neurologie, endocrinologie, reumatologie, stomatologie, chirurgie, ortopedie, ORL, fizioterapie este necesară pentru asigurarea intervenției precoce și gestionarea complicațiilor potențiale pe măsură ce boala progresează.
- Se recomandă ca copiii cu HXL să fie evaluați cel puțin o dată la fiecare 3 luni în timpul perioadelor de creștere rapidă sau după inițierea terapiei (**grad C, recomandare slabă**).

PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova (MS RM), constituit din reprezentanții secției Nefrologie pediatrică a IMSP IMȘIC, colaboratorii Departamentului Pediatrie a USMF „Nicolae Testemițanu”.

Protocolul național este elaborat în conformitate cu sursele științifice contemporane privind conduita pacientului cu hipofosfatemie X linkată. Recomandările și algoritmi expuși corespund principiilor medicinei bazate pe dovezi și va servi drept baza pentru elaborarea protocoalelor instituționale. La recomandarea MS RM, pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

A. PARTEA ÎNTRDUCTIVĂ

A. 1. Diagnosticul: Hipofosfatemie X linkată

Sinonime: Rahitism hipofosfatic X-Linkat (XLHR); Rahitism rezistent la vitamina D X-Linkat; Rahitism hipofosfatic, legat de gena PHEX.

Exemple de formulare a diagnosticului clinic:

1. Hipofosfatemie X linkată.
2. Rahitism hipofosfatic X linkat.

A. 2. Codul bolii (CIM 10): E 83.3 Tulburări de metabolism al fosforului

A. 3. Utilizatorii protocolului:

- Prestatorii serviciilor de AMP (medicii de familie și asistentele medicului de familie)
- Prestatorii serviciilor de AMSA (secțiile consultative raionale și municipale/medici pediatri, medici nefrologi, asistenți medicali).
- Prestatorii serviciilor de AMS (secțiile de pediatrie ale spitalelor raionale și municipale, spitalele de boli pediatrice municipale și republicane/medici pediatri, medici nefrologi, asistenți medicali).

Notă: Protocolul la necesitate poate fi utilizat și de alți specialiști.

A.4. Obiectivele protocolului:

1. Depistarea precoce a pacienților cu HXL.
2. A optimiza tratamentul și supravegherea pacienților cu HXL.
3. A reduce rata complicațiilor la pacienții cu HXL.

Clase de recomandare și nivele de evidență

Clasa I	Condiții pentru care există dovezi și/sau acord unanim asupra beneficiului și eficienței unei proceduri diagnostice sau tratament	Este recomandat/este indicat
Clasa II	Condiții pentru care dovezile sunt contradictorii sau există o divergență de opinie privind utilitatea/ eficacitatea tratamentului sau procedurii	
Clasa IIa	Dovezile/opiniile pledează pentru beneficiu/eficiență	Ar trebui luat în considerare
Clasa IIb	Beneficiul/eficiența sunt mai puțin concludente	Ar putea fi luat în considerare
Clasa III	Condiții pentru care există dovezi și/sau acordul unanim că tratamentul nu este util/eficient, iar în unele cazuri poate fi chiar dăunător	Nu este recomandat

Nivel de evidență A	Date provenite din mai multe studii clinice randomizate
Nivel de evidență B	Date provenite dintr-un singur studiu clinic randomizat sau studiu clinic non-randomizat de amploare
Nivel de evidență C	Consensul de opinie al experților și/sau studii mici, studii retrospective, Registre

A. 5. Elaborat: 2024

A. 6. Data următoarei revizuirii: 2029

A. 7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului:

Numele	Funcția deținută
<i>Ninel Revenco</i>	dr. hab. șt.med., prof. univ., Șef Departament Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Angela Ciuntu</i>	dr. hab. șt.med., prof. univ., Departament Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Svetlana Beniș</i>	dr. med., conf. univ., Departament Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Valeriu Gavriliuța</i>	medic pediatru-nefrolog, șef secție Nefrologie IMSP IM și C

Recenzenți

Numele	Funcția deținută
<i>Jana Bernic</i>	dr. hab. șt.med., prof. univ., USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Petru Martalog</i>	dr. hab. șt.med., conf. univ., USMF „Nicolae Testemițanu”

Protocolul a fost examinat, avizat și aprobat de:

Denumirea	Numele
Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Ninel Revenco</i> , dr. hab. șt.med., prof. univ., șef Departament
Comisia științifico-metodică de profil Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Ninel Revenco</i> , dr. hab. șt.med., prof. univ., președinte
Catedra de medicină de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Ghenadie Curocichin</i> , dr. hab. șt.med., prof. univ., șef, catedră
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Bacinschi Nicolae</i> , dr. hab. șt.med., prof. univ. șef catedră
Catedra de medicină de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Anatolie Vișnevschi</i> , dr. hab. șt.med., prof.univ., șef catedră
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	<i>Dragoș Guțu</i> , director general
Compania Națională de Asigurări în Medicină	<i>Ion Dodon</i> , director general
Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate	<i>Valentin Mustea</i> , director
Consiliul de Experți al Ministerului Sănătății	<i>Aurel Grosu</i> , dr. hab. șt. med., prof. univ., președinte

A. 8. Definițiile folosite în document:

Hipofosfatemia X linkată (HXL) este o maladie genetică rară de pierdere renală de fosfat și cel mai frecvent tip de rahitism hipofosfatic ereditar cauzată de pierderea funcției mutațiilor în gena omologul endopeptidazei de reglare a fosfatului, legată de X (PHEX), care duce la niveluri serice în exces ale factorului de creștere a fibroblastelor hormonului de reglare a fosfatului 23 (FGF23) [17].

Termenul pentru hipofosfatemia X linkată a fost revizuit în 2023 (*Nosology of Genetic Skeletal Disorders is hypophosphatemic rickets, PHEX-related* [Unger et al 2023] [35].

Alți termeni care au fost folosiți pentru a se referi la hipofosfatemia X linkată includ:

Rahitismul hipofosfatic dominant X linkat (XLHR)

Rahitism X linkat (XLR)

Rahitism rezistent la vitamina D

Rahitism hipofosfatemice rezistent la vitamina D (HPDR)

Fosfat Diabet (un termen mai general care se referă la condițiile renale de pierdere a fosfatului)

Rahitismul hipofosfatemice familial

Recomandare: nu poartă un caracter obligatoriu. Decizia va fi luată de medic pentru fiecare caz individual.

A. 9. Informația epidemiologică

HXL este cea mai frecventă formă de rahitism hipofosfatemice ereditară [28] cu o incidență estimată de 1 la 20 000 până la 25 000 de născuți vii și o prevalență raportată variind de la 1 la 20 000 la 1 la 60 000 de persoane [29]. Incidență de 3,9 la 100.000 de născuți vii și o prevalență variind de la 1,7 la 100.000 de copii în Norvegia și până la 5,80 la 100.000 de persoane în Japonia [17]. Alte studii raportează că HXL este cea mai frecventă cauză a hipofosfatemiei ereditare și a rahitismului de etiologie genetică cu prevalență de 15–48 cazuri la 1 milion de populație. Incidența HXL este estimată ~1 la 20.000–70.000, ce se încadrează în noțiunea de boală rară (<1 în 2000) [5,6,25].

B. PARTEA GENERALĂ

B. 1. Nivel de asistență medicală primară

Descriere	Motive	Pași
1. Profilaxia HXL C.2.2.2	Profilaxia permite prevenirea deformărilor osoase, menținerea creșterii, evitarea complicațiilor renale.	Standard/Obligativ: Identificarea copiilor suspecti la HXL, indiferent de forma clinică cu modificări scheletice de rahitism cu deformarea membrelor inferioare în forma – O (genu varum): • Anamneza familială; • Evaluarea periodică a creșterii și dezvoltării scheletului; • Simptome clinice (caseta 4).
2. Diagnosticul		
2.1. Diagnosticul preliminar al HXL C.2.3.1, C.2.3.2	Diagnosticul precoce a HXL permite inițierea precoce a tratamentului, prevenind astfel evoluția nefavorabilă a afecțiunii și reducând riscul de complicații.	Standard/Obligativ: • Anamneza (caseta 3) • Examenul obiectiv (caseta 4, tabelul 1) • Examenul de laborator (caseta 6, tabelul 2) • USG sistemului urinar selectiv la copil cu antecedente familiale pozitive (tabelul 2) La necesitate: ✓ Fosfataza alcalină
Referirea la consultațiile specialiștilor și/sau la spitalizare C.2.3.3, C.2.3.4.		Standard/Obligativ: • Toți copii cu suspiciune la HXL necesită consultația medicului specialist nefrolog pediatru și ortoped, neurolog etc. • Evaluarea criteriilor de spitalizare (caseta 7)
3. Tratamentul		
3.1. Monitorizarea tratamentului simptomatic C.2.3.5.	Tratamentul se va efectua în comun cu medicii specialiști (nefrolog, ortoped, endocrinolog etc) pentru managementul hipofosfatemiei.	La necesitate: • Regimul și alimentația (caseta 8) • Recomandări pentru stilul de viață (caseta 9) • Tratament simptomatic (caseta 10)
4. Supravegherea C.2.3.	Va permite depistarea semnelor de progresare a modificării scheletice rahitice cu deformarea membrelor inferioare în forma – O și nefrocalcinosa.	Standard/Obligativ: • Supravegherea se va efectua în comun cu medicul specialist nefrolog-pediatru (caseta 18); • Evaluarea copiilor diagnosticați cu HXL cel puțin o dată la fiecare 3 luni în timpul perioadelor de creștere rapidă sau după inițierea terapiei.

**B. 2. Nivelul de asistență medicală specializată de ambulator
(medici pediatri, medici nefrolog/secțiile consultative raionale, municipale și IMSP IMșiC)**

Descriere	Motive	Pași
1. Profilaxia HXL C.2.2.	Profilaxia permite prevenirea deformărilor osoase, menținerea creșterii, evitarea complicațiilor renale.	Recomandabil: • USG sistemului urinar • Radiografia membrelor inferioare (Tabelul 2)
2. Diagnosticul		
2.1. Confirmarea patologiei reno-urinare C.2.3.1, C.2.3.2	Diagnosticul precoce a bolii permite inițierea tratamentului, contribuind astfel la prevenirea instalării progresive a complicațiilor.	Standard/Obligativ: • Anamneza (caseta 3) • Examenul obiectiv (tabelul 1, caseta 4) • Examenul de laborator (tabelul 2) • USG sistemului urinar (tabelul 2) • Radiografia membrelor inferioare • Consultația ortopedului (caseta 5) • Diagnosticul diferențial (tabelul 5, algoritmele C.1.1.) Recomandabil: • Consultația altor specialiști (stomatolog, medicului ortoped, neurolog) • Analiza biochimică a sîngelui: PTH
Selectarea metodei de tratament: staționar/ambulator C.2.3.3., C.2.3.4., C.2.3.5.	Pacienții cu HXL necesită tratament conservativ simptomatic și specific	Standard/Obligativ: • Evaluarea criteriilor de spitalizare (caseta 7, algoritmele C.1.1)
3. Tratamentul		
3.1. Tratament simptomatic C.2.3.5.	Tratamentul se va efectua în comun cu medicii specialiști (nefrolog, ortoped, endocrinolog, stomatolog etc) pentru managementul hipofosfatemiei și complicațiilor asociate.	La necesitate: • Tratament simptomatic; (caseta 10, algoritmele C.11.)
4. Supravegherea C.2.4.	Va permite depistarea semnelor de progresare a bolii, aprecierea gradului de dezabilitate.	Standard/Obligativ: • Supravegherea se va efectua în comun cu medicul de familie conform planului întocmit (caseta 17)

B. 3. Nivelul de asistență medicală spitalicească

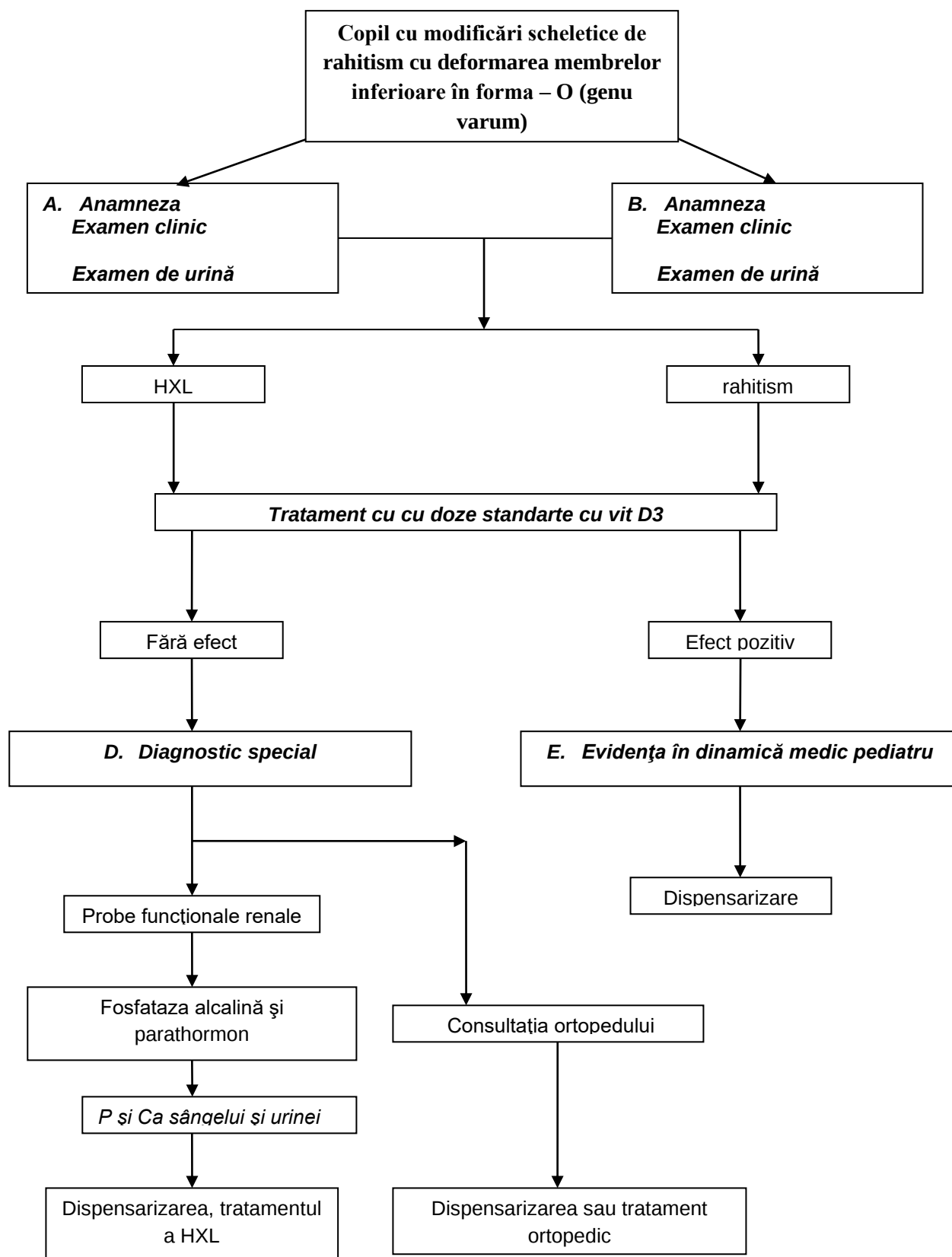
Descriere	Motive	Pași
1. Diagnosticul		
Confirmarea HXL C.2.3.1, C.2.3.2	Diagnosticul precoce al HXL și inițierea tratamentului.	Standard/Obligativ: • Anamneza (caseta 3, 6) • consult medico-genetic • Examenul obiectiv (caseta 4) • Examenul de laborator (tabelul 2)) • USG sistemului urinar (tabelul 2) • Examenul radiologic: (tabelul 2) -Radiografia membrelor inferioare -Radiografia pumnului -Neurosonografia. • Scintigrafia renală • Consultația ortopedului (caseta 5)

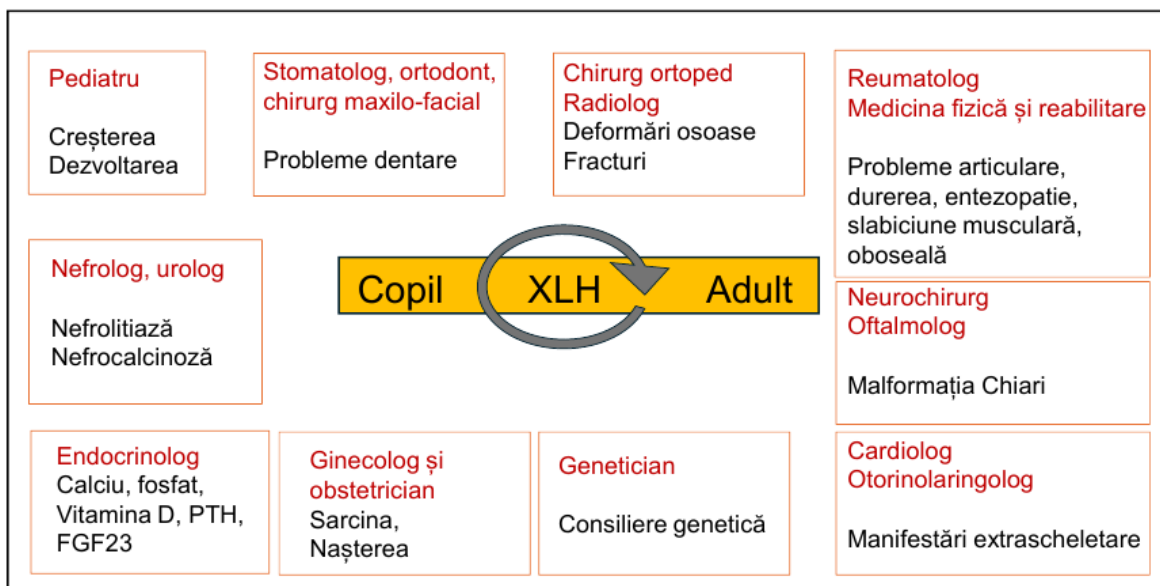
		• Diagnostic și diagnostic diferențial (<i>caseta 6, tabelul 2,5, algoritmele 1.1.</i>) Recomandabil: • Consultația altor specialiști (pediatru, genetician, chirurg, ortoped) (<i>caseta 6, algoritmele C.1.1.</i>) -Ortopantomograma - RMN cerebral
2. Tratamentul		
2.1. Selectarea metodei de tratament C.2.3.3., C.2.3.4., C.2.3.5.		Standard/Obligativ: • Indicații pentru tratamentul specific (<i>caseta 11, algoritmele C.1.1.</i>)
2.2. Tratamentul HXL C.2.3.5.	Prima etapă a tratamentului conservativ este indicat cu scopul de a restabili și a îmbunătăți funcția renală. Durata acestui tratament este apreciată individual.	Standard/Obligativ: <i>Tratament simptomatic (caseta 10):</i> ✓ vitamina D și analogi activi; ✓ săruri de fosfat. Recomandabil: ✓ Tratament cu rhGH (<i>caseta 12</i>); ✓ Tratament ortodontic (<i>caseta 14</i>); ✓ Tratament ortopedic (<i>caseta 13</i>); ✓ Tratamentul deficienței de auz (<i>caseta 15</i>);
3. Externarea și supravegherea C.2.3.5., C.2.4.	Externare cu referire la nivelul primar pentru tratament și supraveghere.	Standard/Obligativ: • Evaluarea criteriilor de externare (<i>caseta 17</i>) • Eliberarea extrasului care obligativ va conține: ✓ Diagnosticul precizat desfășurat ✓ Rezultatele investigațiilor efectuate ✓ Tratamentul efectuat ✓ Recomandări explicite pentru pacient ✓ Recomandări pentru medicul de familie.

C. 1. ALGORITME DE CONDUITĂ ÎN HXL

C. 1.1. Algoritm general de conduită a pacientului cu HXL

Figura 1. Model de îngrijire multidisciplinar centrat pe pacientul cu XLH [19]





C. 2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICELOR ȘI A PROCEDURILOR

C. 2.1. Clasificarea [28]

Caseta 1. Clasificarea după varianta genetică:
- Rahitism hipofosfatemic X-linkat dominant. - Rahitism hipofosfatemic autosomal-dominant. - Rahitism hipofosfatemic ereditar cu hipercalciurie autosomal-recesiv.

Caseta 2. Clasificarea după tabloul clinic:

- Forma comună de rahitism vitaminorezistent hipofosfatemic - Osteomalacie cu hipofosfatemie vitamino-D-rezistent - Hipofosfatemie asimptomatică a femeilor

C. 2.2. Conduita pacientului cu HXL[19,33].

C. 2.2.1. Anamneza

Caseta 3. Tabloul clinic:
I. Rahitism hipofosfatemic X-linkat dominant - se evidențiază în al doilea an de viață, când copilul începe să meargă; - modificări scheletice de rahitism cu deformarea membrelor inferioare în forma – O (genu varum) - statură mică; - tonus muscular scăzut; - întârzieri ale mersului și tulburări de mers (mersul legănat, mers de rață) - reducerea ritmului de creștere a membrelor cu menținerea relativă a creșterii trunchiului, ce determină o scădere disproporțională în înălțime și constituie unul din principalele simptome ale HXL. - dureri osoase, articulare și musculare care afectează frecvent membrele inferioare, au o prevalență ridicată la copii cu HXL; - anomalii ale formei capului (craniostenoză, craniosinostoza); - dezvoltarea anormală a dinților: afectarea mineralizării dentine, smalțul dentar anormal, apariția spontană de abcese dentare în absența unor leziuni cauzale; II. Rahitism hipofosfatemic ereditar cu hipercalciurie - se evidențiază în al doilea an de viață, când copilul începe să meargă, nesiguranță în deplasare; - modificări scheletice rahitice cu deformarea membrelor inferioare în forma – O (genu varum); - în anamneză frecvent tubulopatie familială; III. Rahitism hipofosfatemic autosomal-dominant - se evidențiază în al doilea an de viață, când copilul începe să meargă, nesiguranță în deplasare; - talie joasă; - modificări scheletice rahitice cu deformarea membrelor inferioare în forma – O (genu varum);

C. 2.2.2. Manifestările clinice

Caseta 4. Examenul obiectiv general [19]
• Stigme de disemбриogeneză (hiperterolism ocular, anomalii de dezvoltare a pavilionului urechii, microanomalii ale degetelor membrelor superioare și inferioare, sindactilie); • Hipotonie musculară; • Adinamie; • Paliditatea tegumentelor; • Disfuncții cerebrale; • Întârzierea dezvoltării psihomotorii; • Talie joasă; • Lipsa dinților sau reținerea erupției dentare; • La copii mai mari dureri în oasele gambei; • Modificări osoase care interesează coloana vertebrală, deformații consecutive a membrelor inferioare; • Osteomalacie la adulți și la copii școlari;

Tabelul 1. Caracteristici clinice la copii cu HXL [17]

Vârsta	Manifestări clinice
De la 6 luni până la 1 an	Deformări ale membrelor inferioare Craniosinostoză Afectarea creșterii [†]
De la 1 an până la 2 ani	Mers legănat Deformări progresive ale membrelor inferioare Întârziere în dezvoltarea motorie grosieră Întârziere în mers Lărgirea metafizei distale articulațiilor radiocarpene și talocrurale
De la 3 ani sau mai mult	Abces dentar Malpoziție dentară
Copii mai mari	Durere osoasă Pierderea auzului

XLH, hipofosfatemie legată de cromozomul X. † Apare și la vârste mai înaintate.

C. 2.2.3. Investigații paraclinice [11].

Tabelul 2. Investigațiile paraclinice la pacienții cu HXL

	Vârsta pacientului	
	< 5 ani	5-18 ani
Teste biochimice		
Hemoleucograma	+	+
Ca, P în ser	+	+
Creatinina în ser	+	+
Ca, P în urină	+	+
Creatinina în urină	+	+
TmP/RFG	+	+
RFG	+	+
25(OH) vitamina D	+	+
1,25(OH) ₂ vitamina D	+	+
PTH	+	+
FA	+	+
FGF23 (în caz de istoric familial neagrav)	+	+

Metode imagistice		
USG sistemului reno-urinar	+	+
Radiografia membrelor inferioare	+	+
Radiografia pumnului	+	+
Ortopantomograma	-	+
RMN cerebral	+	+
Neurosonografia	+	+

Evaluarea multidisciplinară [1,11].

- Medic neurolog;
- Medic endocrinolog;
- Medic reumatolog;
- Stomatolog;
- Chirurg ortoped;
- Medic specialist ORL;
- Reabilitolog;
- Psiholog.

Caseta 5. Recomandări pentru diagnostic [1,18,19,34].

Examen clinic	Anamneza amplă (anamneza vieții, eredocolaterală, istoricul bolii) <u>Examenul clinic include:</u> • înălțimea și viteza de creștere, semne sau rahitism (deformarea membrelor, toracelui etc), distanța intermaleolară și intercondiliană; • trăsături dismorfice, circumferința și forma capului, craniosinostoză, semne de hipertensiune intracraniană (oftalmoscopie dacă este posibil); • greutatea și tensiunea arterială (în special la pacienții care primesc suplimente de fosfați); • examen dentar, mobilitate, dezvoltare motorie și funcție musculară; • sensibilitate osoasă, gama de mișcare a articulațiilor, examinarea coloanei vertebrale etc; • evaluarea auzului; • evaluarea pielii; • măsurarea tensiunii arteriale; • examen neurologic; • examen dentar; • examen ortopedic; • examen oftalmologic.
Probe biochimice	Se recomandă dozarea de: • calciu plasmatic (ionizat sau ajustat cu albumină), fosfat, ALP (specific osului), creatinina, RFG • PTH, 25(OH)vitamina D, 1,25(OH) 2D • Calciurie timp de 24 de ore (sau raportul calciu/creatinină în urină) <u>În scopuri de diagnostic diferențial:</u> • TmP/GFR (de preferință dimineața devreme, creatinina urinară și plasmatică jeun și fosfat) • Bicarbonatul, acid uric, glucozurie, aminoacidurie, proteinurie cu masă moleculară mică <u>Optional (interpretați cu precauție):</u> • FGF23, intact sau c-terminal
Examen imagistic	Se recomandă: • Radiografia extremităților inferioare și încheieturii mâinii (inclusiv vârsta osoasă): valoarea inițială + repetarea după indicații clinice, luând în considerare

	expunerea la radiații • Ecografia renală (obligatoriu +se repetă la fiecare 1-2 ani în timpul supravegherii) <u>Nerecomandat în XLH:</u> • Densitometrie osoasă (DXA)
Evaluare genetică	Se recomandă: • Consiliere genetică • Testarea PHEX cu o singură genă • Dacă rezultatul este negativ sau altă cauză genetică este mai probabilă: panou cu mai multe gene

Diagnostic pozitiv [21,23]

Semne clinice ale rahitismului rezistent la tratamentul cu vitamina D obișnuită:

- Îndoire progresivă a membrelor inferioare;
- Scădere a vitezei de creștere în înălțime după ce copilul începe să meargă;
- Edemarea epifizelor;
- Șanțul Harrison (un canal orizontal la capătul inferior al pieptului cauzat de tragerea oaselor osteomalacice spre interior de către diafragm);
- Rozariu rahitic (articulații costocondrale vizibil proeminente);
- **Craniosinostoză și/sau craniotabes (înmuierea osului craniului);**
- **Abcese dentare.**

Constatări radiografice [21]

- Rahitismul la copiii în creștere;
- Metafizele pot fi lărgite, uzate sau în formă de cupă (cel mai adesea afectează membrele inferioare, dar poate fi implicată orice metafiză); înclinarea excesivă a membrelor la adulți poate indica prezența rahitismului în timpul creșterii scheletice;
- Rozariul rahitic sau mărgelile coastelor din cauza mineralizării slabe a scheletului care duce la creșterea excesivă a cartilajului articulației costocondrale;
- Fracturi de insuficiență;
- Zone mai libere sau pseudofracturi;
- Calcificarea tendoanelor, ligamentelor și capsulelor articulare la adulți;
- Oasele dense din punct de vedere radiografic (spre deosebire de rahitismul legat de deficiența de vitamina D sau de nutriție, calcipenic sau osteomalacie). Osteoscleroza difuză poate fi observată în special în scheletul axial în stadiul târziu.

Constatări de laborator [21]

- **Concentrație scăzută de fosfat seric pentru vârstă** (deși indivizii cu manifestări mai ușoare pot fi normofosfatemici)
- **Fosfatază alcalină (ALP) ridicată pentru vârstă** (ALP specifică oaselor sau ALP totală în absența bolii hepatice) este un indicator biochimic al rahitismului/osteomalaciei.
- **Reducerea reabsorbției tubulare a fosfatului corectată pentru rata de filtrare glomerulară (TmP/GFR).**
- Valorile normale în funcție de vârstă pentru TmP/GFR sunt prezentate în Tabelul 3.
- Reabsorbția tubulară a fosfatului (TRP) trebuie calculată astfel:
 - $TRP = 1 - [(fosfatul\ din\ urină \div fosfatul\ plasmatic) \times (creatinina\ plasmatică \div creatinina\ urinară)]$
- Pentru cei cu $TRP < 0.86$, TmP/GFR poate fi calculat direct astfel:
 - $TmP/GFR = TRP \times fosfatul\ plasmatic$

Notă: Istoric, metoda bazată pe nomogramă descrisă de Walton & Bijvoet [1975] a fost folosită pentru a determina TmP/GFR. Cu toate acestea, poate supraestima valorile la copii [Alon & Hellerstein 1994].

Tabelul 3. Valorile normale în funcție de vârstă pentru TmP/GFR [21].

Vârsta	Sexul	Valori mg/dL	Valori mmol/l
Nou-născut	Băieți/Fete	3,6-8,6	1,43-3,43
3 luni	Băieți/Fete	3,7-8,25	1,48-3,30
6 luni	Băieți/Fete	2,9-6,5	1,15-2,60
2-15 ani	Băieți/Fete	2,9-6,5	1,15-2,44

Notă: Pentru calcularea TRP, urina ar trebui colectată imediat după noapte pe nemâncate.

Tabelul 4. Rezumatul modificărilor paraclinice caracteristice pentru diagnosticul HXL [17].

Descoperiri radiologice	Descoperiri biochimice	Descoperiri genetice
Lărgirea metafizei Eroziunea metafizei Metafiza mărită Deformități ale oaselor lungi Aspect de "os în os"	<i>Teste de sânge</i> Scădere a fosforului Creștere a fosfatazei alcaline Niveluri normale sau crescute ale hormonului paratiroidian Niveluri scăzute sau normale de 1,25(OH)2D Nivel crescut al factorului de creștere fibroblastică 23 (FGF23) <i>Testul de urină</i> Scăderea TmP/RFG	<i>Secvențiere Sanger</i> MLPA <i>Secvențiere de generație NEXT</i> Deleție Variație de tip missense Variație de tip nonsense Variație de tip splicing Variație de tip frameshift

XLH, hipofosfatemia X-lincată; TmP/GFR, rata maximă de reabsorbție tubulară a fosfatului per rata de filtrare glomerulară; MLPA, amplificarea probei dependente de ligatură multiplă

Caseta 6. Indicații pentru consultația ortopedului-pediatru

- Toți copiii suspecți la HXL indiferent de forma clinică cu modificări scheletice de rahitism cu deformarea membrelor inferioare în forma – O (genu varum)

C.2.2.4. Diagnosticul diferențial [7,33,37,38]

Diagnostic diferențial

Rahitismul nutrițional. Modificările radiografice asociate cu formele nutriționale și ereditare ale rahitismului sunt similare. Totuși, osul apare osteopenic în rahitismul nutrițional, calcipenic și cel cauzat de deficiența de vitamina D, în timp ce osul este dens în hipofosfatemia legată de cromozomul X (HXL). Slăbiciunea musculară este adesea mai pronunțată în rahitismul nutrițional. Abcese dentare, calcificarea ligamentelor spinale sunt specifice HXL. Formele de rahitism hipocalcemic și cauzate de deficiența de vitamina D pot fi diferențiate de HXL prin testare biochimică.

- În **rahitismul cauzat de deficiența de vitamina D**, concentrația serică de 25-hidroxivitamina D este scăzută și concentrația de calciu poate fi scăzută sau normală.

- În **rahitismul hipofosfatic**, concentrațiile serice de 25-hidroxitamina D și calciu sunt normale. Deficiența concomitentă de vitamina D ar trebui corectată înainte de stabilirea diagnosticului de HXL. **Notă:** Tulburările genetice ale metabolismului vitaminei D care pot imita rahitismul nutrițional din punct de vedere clinic, radiografic și biochimic (dar care pot fi diferențiate de XLH în toate cele trei domenii) includ cele asociate cu variante patogene în CYP2R1, CYP3A4, CYP27B1 și VDR [19]. **Rahitismul hipofosfatic.** Diferitele forme de rahitism hipofosfatic sunt diferențiate de HXL prin prezența hipercalcemiei (HXL netratată este asociată cu calciu urinar normal) sau prin prezența unor nivele ridicate de 1,25-dihidroxitamina D (HXL este asociată cu nivele serice scăzute sau inadecvat de normale de 1,25-dihidroxitamina D) și nivele inadecvat normale sau ridicate de factor de creștere fibroblastic 23 (FGF23) (Tabelul 5). Modul de moștenire, caracteristicile clinice și radiografice, testarea genetică moleculară ajută suplimentar la diferențierea diferitelor forme de rahitism hipofosfatic ereditar fără hipercalcemie, dintre care HXL este cea mai comună cauză [21].

Tabelul 5. Diagnosticul diferențial al HXL [15,21,30,37].

Gene	Tulburare	Mod de moștenire	Comentariu
CLCN5	Boala Dent tip 1	XL	Hipofosfatemie și hipercalcemie. FGF23 suprimat. 1,25-dihidroxitamina D poate fi ↑, normală sau scăzută din cauza disfuncției tubulare proximale. Proteinurie cu greutate moleculară mică
OCRL	Boala Dent tip2 Sindromul Lowe		
DMP1	Rahitism hipofosfatic autosomal recesiv	AR	Pierdere renală de fosfat fără hipercalcemie.
ENPP1	OMIM 241520; 613312		
EHADH GATM HNF4A NDUF6	Sindromul renotubular Fanconi (tipuri 1-5) (OMIM PS134600)	AD AR	Transportul tubular proximal renal este afectat, inclusiv fosfat, glucoză și proteine cu greutate moleculară mică.
FAM20C	Sindromul Raine, formă mai ușoară (OMIM 259775)	AR	Hipofosfatemie. Activitatea scăzută a DMP1 duce la producția crescută de FGF23. Modificări scheletice osteosclerotice.
FGF23	Rahitism hipofosfatic autosomal dominant (ADHR) (OMIM 193100)	AD	Pierdere renală de fosfat fără hipercalcemie. Debutul poate fi întârziat; rar, pierderea de fosfat se rezolvă mai târziu în viață. Forma activă completă a proteinelor este stabilizată, ducând la acțiune prelungită sau ameliorată a FGF23. ADHR este mult mai rar comparativ cu XLH.
FGFR1	Displazia osteoglofonică	AD	Displazie scheletică severă.
INPL	Opsismodisplazia (OMIM 258480)	AR	Hipofosfatemie și niveluri mai

			mici decât cele așteptate ale 1,25-dihidroxivitaminei D. Producție crescută de FGF23 din os anormal.
GNAS	Displazia fibroasă/ Sindromul McCune-Albright	Nu este de natură moștenită	Rahitism hipofosfatic. Displazia fibroasă a oaselor; pubertate precoce. Supraproducția de FGF23 de către osul displazic fibros duce la pierderea renală de fosfat.
HRAS KRAS NRAS	Sindromul hipofosfatemiei cutaneo-scheletice (OMIM 163200)	Nu este de natură moștenită	Hipofosfatemie este frecventă, biochimic greu diferențiată de cea observată în XLH. Multipli nevi cutanați; dovezi radiologice ale displaziei fibroase. FGF23 este cauza pierderii de fosfat.
KL	Rahitism hipofosfatic cu hiperparatiroidism	AR	Hipofosfatemie; nivel normal al 1,25-dihidroxivitaminei D Hiperparatiroidism. Creștere a alfa-klotho și a FGF23
PTH1R	Displazia metafizară, tip Jansen (OMIM 156400)	AD	Statură foarte mică, displazie scheletică mai pronunțată. Hipofosfatemie; hiper calciurie Creștere a 1,25-dihidroxivitaminei D. Osteopenie, Nefrolitiază/nefrocalcinoza proeminent.
SLC34A3	Rahitismul hipofosfatic ereditar cu hiperkaliemie (OMIM 241530)	AR	Hipofosfatemie; hiper calciurie Creștere a 1,25-dihidroxivitaminei D. Osteopenie. Nefrolitiază/nefrocalcinoza proeminent.

AD = autosomal dominant; AR = autosomal recesiv; FGF23 = factor de creștere fibroblastică 23; MOI = mod de moștenire; XL = legată de cromozomul X

C. 2.2.5. Tratamentul HXL [8,10,16,17,24,32,33]

Caseta 7. Criterii de spitalizare a copiilor cu HXL[2,17]

- Toți copiii cu suspexie la HXL cu complicații (scăderea funcției renale, HTA, SN, BCR)

Caseta 8. Regimul și alimentația în HXL [10]

- Regimul general este divers;
- Dieta va corespunde necesităților fiziologice de vârstă și în conformitate cu starea funcțională a rinichilor;
- În alimentația copilului se permit terciuri cu unt, zahăr, dulceață, supă de legume, pireu de

legume, lămâie cu zahăr, fructe proaspete, fructe, legume, mors, cartofi, varză, caise uscate, stafide. Se vor exclude din alimentație produsele extractive și picante (carne de porc, cafea, cacao, ciocolată, citrice, produse sărate);

- Regim hidric optimal.

Caseta 9. Recomandări pentru stilul de viață [10]

• Se recomandă activitate fizică susținută și adaptată capacităților pacientului cu hipofosfatemie X-linkată. Toate sporturile sunt permise cu excepția cazurilor în care există contraindicații individuale; activitățile aerobe sunt de preferat, deoarece cele anaerobe ar putea cauza prea mult efort asupra scheletului (**grad D, recomandare slabă**)

Caseta 10. Recomandări cu referire la tratamentul copiilor cu HXL [10,17,20,24,31,33].

- Se recomandă copiilor cu fenotip manifest de hipofosfatemie X linkată (HXL) cu tratament combinat cu săruri de fosfor oral și analogi activi ai vitaminei D imediat ce diagnosticul este stabilit (**grad B, recomandare moderată**)
- Se recomandă o doză inițială de 20–60 mg/kg/zi (0,7–2,0 mmol/kg/zi) de fosfor elementar la sugari și copii preșcolari, care trebuie ajustată în funcție de ameliorarea rahitismului, creșterii, nivelurilor fosfatazei alcaline (FA) și hormonului paratiroidian (PTH) (**grad C, recomandare moderată**)
- Se recomandă ca suplimentele cu fosfat să fie luate cât mai frecvent posibil, de exemplu, de 4-6 ori pe zi la pacienții tineri cu niveluri ridicate de FA. Frecvența poate fi redusă la 3-4 ori pe zi când FA s-a normalizat (**grad B, recomandare moderată**)
- Se recomandă creșterea progresivă a dozei suplimentelor de fosfat în cazuri de răspuns clinic insuficient, dar evitarea dozelor >80mg/kg zilnic (pe baza fosforului elementar) pentru a preveni disconfortul gastrointestinal și hiperparatiroidismul. Dacă aceste reacții adverse sunt prezente, tratamentul trebuie ajustat prin scăderea dozei și/sau creșterea prizelor de administrare (**grad B, recomandare moderată**)
- Se recomandă utilizarea de doze mici la pacienții cu fenotipuri ușoare, de exemplu, sugarii diagnosticați prin screeningul familiilor (**grad B, recomandare moderată**)
- Se recomandă o doză inițială de Calcitriolum de 20–30 ng/kg zilnic sau Alphacalcidolum* de 30–50 ng/kg zilnic. Alternativ, tratamentul poate fi început empiric la 0,5 μg zilnic de Calcitriolum sau 1 μg de Alphacalcidolum* la pacienții > 12 luni și ajustate pe baza răspunsurilor clinice și biochimice (**grad B, recomandare moderată**)

Dozele trebuie fi ajustate pentru a menține nivelurile PTH în intervalul normal si pentru a evita hipercalciuria.

- Pentru a preveni nefrocalciniza, se recomandă menținerea nivelului de calciurie în limite normale și evitarea dozelor mari de suplimente de fosfat;
- Se recomandă măsuri care scad concentrația urinară de calciu, excreția și/sau cristalizare, dacă este necesar, inclusiv aportul regulat de apă, administrarea de citrat de potasiu și limitarea aportului de sodiu (**grad B, recomandare moderată**)
- În caz de hiperparatiroidism secundar, se recomandă:
 - Pacienții care urmează tratament convențional cu niveluri crescute de PTH trebuie gestionati prin creșterea dozei de substanță activă de vitamina D și/sau scăderea dozei de suplimente orale de fosfat (**grad B, recomandare moderată**)
 - Tratamentul cu calcimimetice trebuie luat în considerare la pacienții cu hiperparatiroidism secundar persistent în ciuda măsurilor menționate mai sus (**gradul C, recomandare slabă**).
 - Cinacalcetum trebuie utilizat cu prudență în HXL, deoarece poate fi asociat cu reacții adverse severe, și anume, hipocalcemie și creșterea intervalului QT (**grad A, recomandare puternică**)

- Paratiroidectomia trebuie luată în considerare în caz de hiperparatiroidism terțiar (hiperparatiroidism hipercalcemic persistent) în ciuda terapiei active optimizate cu vitamina D și Cinacalcetum (**grad B, recomandare moderată**)
- Se recomandă suplimentarea cu analogi activi ai vitamina D (Colecalciferolum sau Ergocalciferolum) în cazul deficitului de vitamina D (**grad C, recomandare slabă**)
- Nu se recomandă suplimentarea de rutină cu calciu la copiii cu HXL, ci o evaluare zilnică dietetică a aportului de calciu (**grad C, recomandare slabă**)
- Se recomandă ca inițierea tratamentului să fie discutat într-o echipă multidisciplinară. De asemenea se recomandă ca suplimentarea cu vitamina D activă să fie redusă sau oprită dacă pacienții sunt imobilizați pentru o perioadă lungă de timp; terapia trebuie reluată de îndată ce pacientul reia mersul (**grad C, recomandare slabă**)

Caseta 11. Tratamentul cu anticorp monoclonal la copiii cu HXL [10,13,14,22,26].

- Burosumabum* este un anticorp monoclonal care se leagă de FGF23 și inhiba activitatea acestuia.
- Ghidurile Europene recomandă dacă este disponibil, inițierea tratamentului cu Burosumabum* în următoarele situații: copiii cu hipofosfatemie X linkată (HXL) ≥ 1 an și la adolescenții cu sistemul musculo-scheletic în creștere, cu dovezi radiologice de patologie osoasă și boală refractară la terapia convențională sau complicații legate de terapia convențională; sau incapacitatea pacientului de a adera la terapia convențională, presupunând că o monitorizare adecvată este posibilă (**grad B, recomandare moderată**)
- La copii, se recomandă o doză inițială de Burosumabum* de 0,4 mg/kg, administrată subcutanat la fiecare 2 săptămâni (**grad B, recomandare moderată**)
- Se recomandă titrarea treptată a Burosumabum* începând cu 0,4 mg/kg pentru a crește nivelurile de fosfat seric la intervalul de referință normal pentru vârstă, până la o doză maximă de 2,0 mg/kg (doză maximă totală 90 mg) (**grad B, recomandare moderată**)
- Burosumabum* nu trebuie ajustat mai frecvent de 4 săptămâni (**grad B, recomandare moderată**)
- Se recomandă monitorizarea nivelurilor de fosfat seric în perioada de titrare dintre administrări, ideal la 7-11 zile după ultima injecție, pentru a detecta hiperfosfatemia; după atingerea unei stări de echilibru, care poate fi presupusă după 3 luni de administrarea a unor doze stabile, nivelurile de fosfat seric a jeun trebuie evaluate de preferință direct înainte de administrări pentru a detecta subdozarea (**grad C, recomandare slabă**)
- Doza trebuie întreruptă dacă nivelul fosfatului seric a jeun este peste limita superioară a valorii de referință. Burosumabum* poate fi reluat la aproximativ jumătate din doza anterioară atunci când concentrația serică de fosfat este sub limitele normale (**grad B, recomandare moderată**);
- Se recomandă ca Burosumabum* să nu fie administrat în asocieră cu tratamentul convențional, atunci când nivelurile de fosfat a jeun sunt în limitele normale de referință, legate de vârstă înainte de inițierea tratamentului sau în prezența insuficienței renale severe (**grad B, recomandare moderată**)

Caseta 12. Recomandări pentru administrarea hormonului de creștere [10].

Nu se recomandă tratamentul de rutină cu hormonul de creștere uman recombinant (rhGH) pentru pacienții cu hipofosfatemie X linkată (HXL) (**grad C, recomandare slabă**)
 Copiii cu statură mică ar putea fi luați în considerare pentru terapia cu rhGH, cu condiția că nivelurile de fosfatază alcalină și hormon paratiroidian sunt bine controlați (**grad C, recomandare slabă**)

Caseta 13. Recomandări pentru managementul ortopedic la copiii cu HXL [9,10].

- Nu se recomandă utilizarea ghipsurilor sau branțurilor pentru gestionarea deformării membrelor

inferioare la copiii cu hipofosfatemie X linkată (HXL) (**grad B, recomandare moderată**)

- Se recomandă importanța exercițiilor cu greutate, menținerea mobilității articulare și creșterea forței și rezistenței (**grad C, recomandare slabă**)
- Se recomandă fizioterapia după intervenție chirurgicală sau în caz de scădere a amplitudinii de mișcare, slăbiciune musculară, oboasă, instabilitate sau decondiționare fizică (**grad C, recomandare slabă**)
- Se recomandă ca tratamentul chirurgical selectiv să fie efectuat numai la copii la care tratamentul medical a fost maximizat timp de cel puțin 12 luni (**grad B, recomandare moderată**)
- Se recomandă ca intervenția chirurgicală să fie efectuată de chirurg cu experiență în boli metabolice osoase (**grad B, recomandare moderată**)
- Se recomandă că, deformarea persistentă (deviația axei mecanice Zona 2 sau mai mare) în ciuda tratamentului medical optimizat și/sau a prezenței simptomelor, care interferează cu funcționarea, ar trebui luată în considerare pentru tratamentul chirurgical (**grad C, recomandare slabă**)
- Se recomandă ca vârsta copilului să fie considerată un factor important în procesul de luare a deciziilor: tehnicile de creștere ghidată depind de potențialul de creștere rămas al copilului și, prin urmare, trebuie efectuate cu cel puțin 2-3 ani înainte de maturitatea scheletică (vârsta de 14 ani la fete și 16 ani la băieți), în timp ce complicațiile asociate osteotomiei se reduc atunci când intervenția chirurgicală este efectuată mai târziu în copilărie sau după maturitatea scheletului (**grad C, recomandare moderată**)
- Se recomandă ca tratamentul chirurgical de urgență, cum ar fi fixarea fracturii, la necesitate (**grad B, recomandare moderată**)
- Se recomandă ca, după intervenția chirurgicală, să fie efectuate evaluări clinice și funcționale regulate, inclusiv radiografie, la 12 luni după operație sau mai devreme dacă deformarea osoasă se înrăutățește și/sau există îngrijorare clinică. Evaluările ulterioare ar trebui să urmeze intermitent până la maturitatea scheletului (**grad C, recomandare moderată**)

Caseta 14. Recomandări pentru managementul sănătății dentare[10].

La copii și adulți cu manifestări orale în curs de desfășurare, se recomandă tratamentul cu analogi activi ai vitaminei D și fosfat pentru a îmbunătăți mineralizarea dentinei, a reduce numărul de abcese dentare și a reduce severitatea parodontitei (**grad B, recomandare moderată**)

La copii, pe lângă îngrijirea preventivă standard, se recomandă vizite la stomatolog la fiecare 6 luni și se recomandă sigilarea fisurilor cu compozit de rășină fluidă atât pe dinții temporari, cât și pe dinții permanenți, de îndată și cât de des este necesar. (**grad C, recomandare slabă**)

Se recomandă o investigație clinică amănunțită care să evidențieze necrozele pulpare (modificări de culoare, fistulă, umflături, abcese, sau durere) și efectuarea radiografiei retrocoronale și/sau periapicale sau ortopantomograme pentru a căuta camere pulpare mărite și pierderea osoasă periapicală, în funcție de examinările clinice (**grad B, recomandare moderată**)

Se recomandă optimizarea tratamentului medical convențional al HXL înainte de inițierea tratamentului ortodontic (**grad C, recomandare slabă**)

Caseta 15. Recomandări pentru managementul auzului[10]

Se recomandă informarea pacienților și familiile că pot apărea probleme de auz și că orice suspiciune de deficiență de auz ar trebui investigată amănunțit (**gradul C, recomandare slabă**)

Se recomandă tratamentul deficienței de auz în mod similar cu alte cauze de pierdere a auzului periferic, cu aparate auditive, prevenirea expunerii la zgomot și evitarea medicamentelor ototoxice (**grad C, recomandare slabă**)

Caseta 16. Recomandări pentru managementul complicațiilor neurochirurgicale[10].

Se recomandă o evaluare neurologică de bază anuală, dar nu se recomandă în continuare investigații la pacienții asimptomatici cu HXL (**grad C, recomandare slabă**)

Se recomandă ca pacienții și familiile lor să fie informate că din punct de vedere neurochirurgical pot apărea complicații care trebuie raportată și abordată prompt (**grad C, recomandare slabă**)

Se recomandă o evaluare completă cu oftalmoscopie și imagistică a creierului sau craniului la orice pacient cu HXL care prezintă o morfologie craniană sugestivă de craniosinostoză sau simptome clinice de hipertensiune intracraniană, compresia trunchiului cerebral inferior sau compresia cordonului cervical superior (sugerând malformația de tip Chiari 1) (**grad C, recomandare slabă**)

C. 2.3. Supravegherea pacienților**Caseta 17. Recomandări pentru evidența pacienților cu HXL[10,13,14,22,32].****Frecvența și stabilirea vizitelor**

Se recomandă ca îngrijirea pacientului să fie asigurată de către echipe multidisciplinare organizate de către un expert în boli metabolice osoase (**grad C, recomandare slabă**)

Se recomandă ca copiii cu hipofosfatemie X linkată (HXL) să fie evaluați cel puțin o dată la fiecare 3 luni în timpul fazelor de creștere rapidă (copil și pubertate) sau după inițierea terapiei (**grad C, recomandare slabă**)

Se recomandă ca pacienții care prezintă un răspuns pozitiv la tratament și/sau o stare stabilă, să fie evaluați cel puțin la fiecare 6 luni (**grad C, recomandare slabă**)

Evidența copiilor cu HXL (grad C, recomandare moderată)

Se recomandă măsurarea înălțimii, greutatei, circumferinței capului (până la vârsta de 5 ani), tensiunea arterială

Se recomandă calcularea indexului masei corporale și viteza creșterii anuale

Se recomandă monitorizarea formei capului, istoricul cefaleelor, a abceselor dentare sau a celulitei maxilo-faciale, dureri osoase, oboseală și nivelul activității fizice

Se recomandă evaluarea ortopedică a sistemului musculoscheletal în cazul deformărilor membrelor inferioare

Se recomandă aprecierea unei posibile pierderi a auzului, deformare a coloanei vertebrale și scoliozei, craniosinostozei, malformația Chiari 1 și/sau hipertensiune intracraniană și dismorfism maxilar

Se recomandă evaluarea vârstei osoase pentru aprecierea potențialul de creștere la copii > 5 ani cu tulburări de creștere

Recomandări și monitorizare

Se recomandă vizita la stomatolog de două ori pe an după erupția dentară pentru a prevenirea și tratamentul infecțiilor dentare și parodontitei (**grad B, recomandare moderată**)

Se recomandă monitorizarea nivelurilor sanguine ale fosfatazei alcaline, calciului, fosforului, creatininei, hormonului paratiroidian (PTH) și a vitaminei D 25(OH) (**grad B, recomandare moderată**).

Se recomandă măsurarea nivelurilor urinare de calciu și creatinină pentru a calcularea raportului calciu/creatinină la pacienții tratați convențional sau cu Burosumabum* (**grad B, recomandare moderată**)

La pacienții tratați cu Burosumabum* se recomandă monitorizarea nivelurilor serice de fosfat a jeun (**grad B, recomandare moderată**) împreună cu reabsorbția maximă tubulară a fosfatului raportată la rata de filtrare glomerulară (TmP/RFG) (**grad C, recomandare slabă**) la fiecare 2 săptămâni în timpul primei luni de tratament și la fiecare 4 săptămâni pentru următoarele 2 luni și ulterior după necesitate.

Se recomandă măsurarea nivelurilor de fosfat seric a jeun la 4 săptămâni după ajustarea dozei (**grad B, recomandare moderată**) și măsurarea nivelurilor serice de vitamina D 1,25(OH)₂ la fiecare 6 luni evaluate concomitent cu excreția urinară a calciului. (**grad B, recomandare moderată**)

Se recomandă evaluarea severității bolii prin radiografia mâinii stângi și/sau genunchilor la copiii care nu răspund satisfăcător la tratament sau ale căror deformări osoase se agravează în ciuda tratamentului medical, la copii care ar putea avea nevoie de operație ortopedică, la copii care acuză dureri osoase inexplicabile sau la adolescenți cu deformări ale membrelor inferioare persistente la vârsta de tranziție. Radiografiile ar trebui să fie standardizate în poziția anterioare-posterioară în ortostatism (pentru a evalua deformările membrelor, alinierea articulațiilor și calitatea osului) **(grad B, recomandare moderată)**

La pacienții sub tratament convențional sau cu Burosumabum*, se recomandă USG renală cel puțin o dată la 2 ani la pacienții fără nefrocalcinosis, și anual la pacienții cu nefrocalcinosis și/sau hipercalcemie persistentă **(grad B, recomandare moderată)**

Se recomandă RMN craniană în cazul prezenței unei morfologii care sugerează craniosinostoză sau semne clinice de hipertensiune intracraniană **(grad C, recomandare slabă)**

Se recomandă o ortopantomogramă dentară (radiografia maxilară, mandibulară și dentară) la vârsta de 5 ani. Radiografiile trebuie repetate la necesitate; radiografiile retrocoronale și periapicale și tomografia computerizată cu fascicul conic pot fi utilizate pentru a detecta și monitoriza infecții endodontice, parodontale sau periimplantare **(grad C, recomandare slabă)**

Se recomandă luarea în considerare a testului de mers de 6 minute și evaluarea calității vieții dacă sunt disponibile facilități la pacienții cu vârsta de la 5 ani la intervale anuale sau la fiecare 2 ani **(gradul C, recomandare slabă)**

C. 2.4. Complicațiile (subiectul protocoalelor separate) [2,12]

Caseta 18. Complicațiile HXL	
Endocrinologice	Hiperparatiroidism secundar Hiperparatiroidism terțiar Obezitatea Retard de creștere
Nefrologice	Hipercalcemia Nefrocalcinosis Nefrolitiază
Neurochirurgicale	Craniosinostoză simptomatică Malformația Arnold-Chiari simptomatică Siringomielia medulară
Stomatologice	Abcese spontane recurente cu fistule gingivale Celulită maxilo-facială
Oftalmologice	Proptoza Edem papilar
Ortopedice	Genu varum/valgum Deformări ale membrelor inferioare
Otorinolaringologice	Hipoacuzie (mai frecvent de tip neurosenzorială)
Reumatologice	Osalgii Artralгии Mialgii

D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

D.1. Prestatori de AMP	Personal: • medic de familie • asistent medical/asistentă medicală de familie • medic în laborator Aparate, utilaj: • USG (CMF) • laborator clinic pentru aprecierea hemogramei și urinei sumare. Medicamente pentru prescriere: • vitamina D și analogi activi; • săruri de fosfat. Medicamente conform Normelor minime de dotare a trusei medicului de familie (Secțiunea 16, Anexă nr.1 „Norme de reglementare a Asistenței Medicale Primare din Republica Moldova” la Ordinul Ministerului Sănătății nr.695 din 13.10.2010.
D.2. Prestatori de AMSA	Personal: • medic pediatru • asistent medical/asistentă medicală • medic în laborator • medic specialist în radiologie și imagistică medicală • tehnician radiolog Aparate, utilaj: • USG • cabinet radiologic • instrumente pentru examen radiologic • laborator clinic standard Medicamente pentru prescriere: • vitamina D și analogi activi; • săruri de fosfat.
D.3. Prestatori de AMS (secții de nefrologie ale spitalelor municipale și republicane)	Personal: • medic nefrolog-pediatru • medic pediatru, genetic, surdolog, neurolog, oftalmolog, ortoped, stomatolog • medic specialist în radiologie și imagistică medicală • asistent medical/asistentă medicală • medic în laborator • tehnician radiolog Aparate, utilaj: • aparat de USG • cabinet radiologic • cabinet radioizotopic (pentru scintigrafie renală) • instrumente pentru examen radiologic • laborator clinic Medicamente: • vitamina D și analogi activi • săruri de fosfat; • anticorp monoclonal (IgG1) uman recombinant – Burosumabum* • Cinacalcetum • hormonul de creștere uman recombinant – rhGH

ANEXE

Anexa 1. Fișa standardizată de audit medical

Domeniul Prompt	Definiții și note
Denumirea IMSP evaluată prin audit	
Persoana responsabilă de completarea Fișei	Nume, prenume, parafa
Perioada de audit	DD-LL-AAAA
Numărul fișei medicale a bolnavului staționar f.300/e	
Mediul de reședință a pacientului	0 = urban; 1 = rural; 9 = nu se cunoaște
Data de naștere a pacientului	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscută
Genul/sexul pacientului	0 = masculin 1 = feminin 9 = nu este specificat
CONSULTAREA	
Data debutului simptomelor	Data (DD: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
Data stabilirii diagnosticului	Data (DD: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
Adresarea primara a pacientului	
- Asistenta medicala primara	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
- Asistenta medicala spitaliceasca	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
SCREENING	
Interviul clinic	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Parametrii paraclinici	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Data internării în spital	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscut
CRITERII DE SPITALIZARE	
Gravitatea stării generale,	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Parametrii paraclinici	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Vârsta copilului	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
DIAGNOSTICUL	
Aprecierea manifestărilor clinice și a dereglărilor comcomitente	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Aprecierea parametrilor esențiali	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Evaluarea parametrilor specifici	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Efectuarea diagnosticului diferențiat	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Comorbidități	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
TRATAMENTUL	
Alimentația și particularitățile alimentației în dependență de vârstă	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Terapia medicamentoasă	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Tratamentul adjuvant și a comorbidităților	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Precizarea programului terapeutic	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Stabilirea parametrilor de eficiența a tratamentului	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
MONITORIZARE ȘI MEDICAȚIE	
Data externării	Include si data transferului la alt spital. (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
	Data externării (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = Necunoscută
Prescrierea tratamentului la externare	nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Calitatea și durata tratamentului de susținere	nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Supravegherea pacientului la medicul de familie	0= da; 1= nu;
Supravegherea pacientului la medicul specialist	0= da; 1= nu;

Anexa 2. Informație pentru pacient cu hipofosfatemie X linkată

(Ghid pentru pacienți, părinți)

Acest ghid descrie asistența medicală și tratamentul copiilor cu HXL. În ghid se explică indicațiile adresate pacienților cu HXL, dar și familiilor acestora, părinților și tuturor celor care doresc să cunoască cât mai mult despre această maladie. Ghidul vă va ajuta să înțelegeți mai bine opțiunile de îngrijire și tratament al HXL. Nu sunt descrise în detalii maladia, analizele și tratamentul necesar. Despre acestea veți afla de la medicul de familie.

Hipofosfatemia X-linkata (XLH) este o patologie genetică rară, progresivă, caracterizată prin niveluri scăzute de fosfat în sânge. Nivelurile de fosfat sunt scăzute deoarece fosfatul este procesat anormal în rinichi, determinând pierderea fosfatului prin urină, rezultatul fiind rahitismul. XLH este de obicei diagnosticată în perioada copilăriei, în primele 18 luni de viață când copilul începe să își lase greutatea pe membrele inferioare.

Caracteristicile includ picioare deformate, statură mică, deformări scheletale, deficiențe funcționale, oboseală, dureri osoase, dureri dentare severe și uneori pierderea auzului. XLH este cauzată de mutații a genei X-linkate (denumită și PHEX-phosphate regulating endopeptidase homolog X-linked, phosphate regulating endopeptidase homolog X-linked sau X-linked hypophosphatemia protein) iar moștenirea este dominantă X.

Semne clinice la care trebuie să atragă atenția părinții în primii doi ani de viață a copiilor:

- ✓ deformarea membrelor inferioare în forma – O
- ✓ statură mică;
- ✓ tonus muscular scăzut, nesiguranță în deplasare.
- ✓ întâzieri ale mersului și tulburări de mers (mersul legănat, mers de rață)
- ✓ dureri osoase, articulare și musculare care afectează frecvent membrele inferioare.
- ✓ dezvoltarea anormală a dinților, erupție dentară întârziată.
- ✓ fracturi osoase frecvente.
- ✓ probleme de auz, copilul nu răspunde la adresare.

Pacienții cu HXL necesită tratament cu preparate de vitamina D și suplimente cu fosfat care vor fi indicate doar de către medicul dumneavoastră.

Alimentația zilnică a acestor copii trebuie să includă cât mai multe alimente bogate în fosfor și vitamina D.

Ce este fosforul?

Fosforul este un mineral esențial implicat în sute de activități celulare în fiecare zi. Structura scheletică și organele vitale, inclusiv creierul, inima, rinichii și ficatul, de exemplu, se bazează pe fosfor pentru a menține organismul să funcționeze corect. Fosforul este al doilea cel mai abundent element din corpul uman (după calciu). Reprezintă aproximativ 0,5% din corpul unui sugar și aproximativ 1% din corpul unui adult.

Fiind un mineral natural care se găsește în cantități mari în mediul înconjurător, obținem fosfor în primul rând din alimente bogate în fosfor, dar și în cantități mici din apa pe care o bem. În organism, aproximativ 85% din fosfor este stocat în oase, dar este prezent și în țesutul muscular și în sânge în cantități mai mici.

Care sunt semnele deficienței de fosfor?

- ✓ Oasele slabe, fracturile osoase frecvente în rândul copiilor
- ✓ Osteoporoza
- ✓ Pofta de mâncare scăzută
- ✓ Dureri articulare și musculare
- ✓ Cariile dentare
- ✓ Amorteală și furnicături în membre
- ✓ Anxietate
- ✓ Pierderea sau creșterea în greutate
- ✓ Creștere oprită și alte probleme de dezvoltare
- ✓ Probleme de concentrare

Ce alimente sunt bogate în fosfor și ne pot ajuta să ne creștem aportul?

Vei găsi acest mineral esențial în majoritatea alimentelor bogate în proteine, inclusiv în unele semințe, fasole, carne, pește, lapte și ouă (deși cerealele și unele legume îl oferă și ele).

Potrivit Fundației Naționale pentru Rinichi, suntem mai capabili să absorbim fosforul natural din alimentele de origine animală decât din alimentele vegetale.

Alimentele cele mai bogate în fosfor:

- ✓ Semințe de floarea soarelui - ¼ cană: 388 miligrame
- ✓ Lapte de oaie - 1 cană: 387 miligrame
- ✓ Somon conservat - 85g : 322 miligrame
- ✓ Brânză - 1/4 cană: 189 până la 306 miligrame (în funcție de sortiment)
- ✓ Boabele de teff - 1 cană gătită: 302 miligrame
- ✓ Quinoa — 1 cană gătită: 281 miligrame
- ✓ Brânză de vaci - 1 cană: 276 miligrame
- ✓ Carne de pui- 1 cană: 262 miligrame
- ✓ Iaurt - 1 cană: 245 miligrame
- ✓ Cartofi — 1 bucată mare cu coajă: 220 miligrame
- ✓ Fasole roșie/albă - 1/4 cană: 202 până la 216 miligrame
- ✓ Fasole mung — 1 cană gătită: 200 miligrame
- ✓ Fasole Adzuki - 1/4 cană: 187 miligrame
- ✓ Ton - cutie de 85g: 184 până la 242 miligrame
- ✓ Tofu - 1/2 cană: 239 miligrame
- ✓ Carne de curcan - 85g: 182 până la 227 miligrame
- ✓ Fasole neagră - 1/4 cană: 170 miligrame
- ✓ Carne de vită hrănită cu iarbă - 85g: 173 miligrame
- ✓ Ciuperci Portobello - 1 cană: 163 miligrame
- ✓ Migdale - ¼ cană: 162 miligrame
- ✓ Orez brun — 1 cană gătit: 150 miligrame
- ✓ Linte- 100g crudă: 370miligrame
- ✓ Năut- 100g gătit: 150miligrame
- ✓ Ovăz- 100g: 500miligrame
- ✓ Semințe de dovleac, in, susan, chia- 100g: între 700-1200milograme.

Suplimente și dozare

Potrivit USDA, aportul zilnic recomandat de fosfor depinde de vârstă și sex:

- ✓ Sugari 0-6 luni: 100 miligrame pe zi
- ✓ Sugari 7-12 luni: 275 miligrame
- ✓ Copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 3 ani: 420 miligrame
- ✓ Copii 4-8 ani: 500 miligrame
- ✓ Adolescenți 9-18 ani: 1.250 miligrame

Ce este vitamina D?

Vitamina D promovează absorbția calciului în organism și menține concentrații serice adecvate de calciu și fosfat pentru a permite mineralizarea normală a oaselor și pentru a preveni contracția involuntară a mușchilor care duce la crampe și spasme.

Vitamina D este un nutrient necesar organismului pentru construirea și menținerea sănătății oaselor.

Vitamina D, denumită și **calciferol** este un tip de vitamina solubilă în grăsimi, care este prezentă în mod natural doar în câteva alimente, disponibilă ca supliment alimentar.

Este un hormon steroid produs din colesterol atunci când pielea umană este expusă la soare. Din acest motiv, vitamina D este adesea descrisă ca „vitamina soarelui”.

Un nivel adecvat de vitamina D este necesar pentru creșterea și remodelarea oaselor, prevenind rahitismul la copii.

Alimente bogate în vitamina D:

Hering și sardine, ton, ouă, ciuperci, lapte, ficat de vită.

Ce este calciu?

Calciu este un element esențial pentru sănătate. Ba mai mult, calciul este cel mai abundent mineral din corp. Acesta contribuie decisiv la formarea oaselor și dinților și joacă un rol important în sănătatea inimii, funcția musculară și transmiterea nervoasă.

Potrivit specialiștilor, doza zilnică recomandată de calciu este:

- ✓ sugari: 200-260 mg
- ✓ copii între 1 și 3 ani: 700 mg
- ✓ copii între 4 și 8 ani: 1000 mg
- ✓ copii și adolescenți între 9 și 18 ani: 1.300 mg

Alimente cele mai bogate în calciu:

Există mai multe alimente bogate în calciu, atât lactate, cât și vegetale sau de proveniență animală. Parmezanul este în topul alimentelor bogate în calciu, alături de tofu.

100 g de parmezan conțin 1184 mg de calciu.

100 g de tofu conțin 683 mg de calciu.

100 g sardine conțin 382 mg de calciu.

100 g migdale crude conțin 264 mg de calciu.

100 g de iaurt conțin 199 mg de calciu.

100 g de smochine uscate conțin 162 mg de calciu.

100 g de pătrunjel conțin 138 mg de calciu

100 g de spanac conțin 136 mg de calciu.

100 g de kale conțin 132 mg de calciu.

100 g de fasole ochi negru conțin 128 mg de calciu.

100 g de lapte conțin 125 mg de calciu.

Supravegherea copiilor se efectuează de medicul nefrolog, ortoped, oculist, neurolog etc.

Periodic 1 dată în 6 luni cu efectuarea examenului clinic, obiectiv, examinări paraclinice.

- Se recomandă măsurarea înălțimii, greutatei, circumferinței capului (până la vârsta de 5 ani), tensiunea arterială;
- Se recomandă calcularea indexului masei corporale și viteza creșterii anuale;
- Se recomandă evaluarea vârstei osoase pentru aprecierea potențialului de creștere la copii > 5 ani cu tulburări de creștere;
- Se recomandă monitorizarea nivelurilor sanguine ale fosfatazei alcaline, calciului, fosforului, creatininei, RFG, hormonului paratiroidian (PTH) și a vitaminei D 25(OH);
- Se recomandă măsurarea nivelurilor urinare de calciu și creatinină pentru a calcula raportul calciu/creatinină la pacienții tratați convențional sau cu Burosumabum*;

Colaborarea multidisciplinară cu medicii neurologi, endocrinologi, reumatologi, stomatologi, chirurghi ortopedici, specialiști ORL, fizioterapeuți, neurologi și psihologi de-a lungul vieții a pacienților cu XLH, la necesitate, vizitele regulate, structurate de urmărire sunt necesare pentru a asigura intervenția precoce și gestionarea complicațiilor potențiale pe măsură ce boala progresează.

Respectați regimul și recomandările medicului și prezentați-vă la control la timp. Toate aceste măsuri sunt direcționate către menținerea cât mai îndelungată a funcțiilor renale a copilului D-voastră și prevenirea dezvoltării complicațiilor grave.

BIBLIOGRAFIE

1. Ackah SA, Imel EA. Approach to Hypophosphatemic Rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Dec 17;108(1):209-220. doi: 10.1210/clinem/dgac488.
2. Arango Sancho P. Complications of Phosphate and Vitamin D Treatment in X-Linked Hypophosphataemia. *Adv Ther.* 2020 May;37(Suppl 2):105-112. doi: 10.1007/s12325-019-01170-7. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32236871.
3. Baroncelli GI, Mora S. X-Linked Hypophosphatemic Rickets: Multisystemic Disorder in Children Requiring Multidisciplinary Management. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Aug 6;12:688309. doi: 10.3389/fendo.2021.688309.
4. Beck-Nielsen SS, Mughal Z, Haffner D, Nilsson O, Levtchenko E, Ariceta G, de Lucas Collantes C, Schnabel D, Jandhyala R, Mäkitie O. FGF23 and its role in X-linked hypophosphatemia-related morbidity. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 Feb 26;14(1):58. doi: 10.1186/s13023-019-1014-8.
5. Bloudeau, L., Linglart, A., Flammier, S. et al. X-linked hypophosphatemia, obesity and arterial hypertension: data from the XLH21 study. *Pediatr Nephrol.* 2023; 38, 697–704
6. 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(4):1587–97. doi: 10.1172/JCI72829
7. Cianferotti, L. et al. The clinical use of vitamin D metabolites and their potential developments: a position statement from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the International Osteoporosis Foundation (IOF). *Endocrine.* 2015; 50, 12–26.
8. Dahir K, Roberts MS, Krolczyk S, Simmons JH. X-Linked Hypophosphatemia: A New Era in Management. *J Endocr Soc.* 2020 Oct 14;4(12):bvaa151. doi: 10.1210/jendso/bvaa151. Erratum in: *J Endocr Soc.* 2021 Apr 20;5(5):bvab054.
9. Glorieux FH, Bonewald LF, Harvey NC, van der Meulen MCH. Potential influences on optimizing long-term musculoskeletal health in children and adolescents with X-linked hypophosphatemia (XLH). *Orphanet J Rare Dis.* 2022 Jan 31;17(1):30. doi: 10.1186/s13023-021-02156-x.
10. Haffner D, Emma F, Eastwood DM, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(7):435-455.
11. Haffner D, Leifheit-Nestler M, Grund A, Schnabel D. Rickets guidance: part II-management. *Pediatr Nephrol.* 2022 Oct;37(10):2289-2302. doi: 10.1007/s00467-022-05505-5.
12. Hawley S, et al. Higher prevalence of non-skeletal comorbidity related to X-linked hypophosphataemia: a UK parallel cohort study using CPRD. *Rheumatology.* 2021;60:4055–62.
13. Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP, Munns CF, Ward LM, Nilsson O, Simmons JH, Padidela R, Namba N, Cheong HI, Pitukcheewanont P, Sochett E, Högl W, Muroya K, Tanaka H, Gottesman GS, Biggin A, Perwad F, Mao M, Chen CY, Skrinar A, San Martin J, Portale AA. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2019 Jun 15;393(10189):2416-2427. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30654-3
14. Insogna, K.L.; Briot, K.; Imel, E.A.; Kamenická, P.; Ruppe, M.D.; Portale, A.A.; Weber, T.; Pitukcheewanont, P.; Cheong, H.I.; Jan de Beur, S.; et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial Evaluating of Burosumab, an Anti-FGF23 Antibody, in Adults With X-Linked Hypophosphatemia: Week 24 Primary Analysis. *J. Bone Miner. Res.* 2018;33, 1383–1393
15. Juan Guillermo Córdenas-Aguilera et al. Expert consensus on evidence-based recommendations for the diagnosis, treatment, and follow-up of X-linked hypophosphatemic rickets (XLH). *Revista Colombiana de Nefrología*, 2024; vol. 11, Nurm.

16. Kathryn Dahir,¹ Mary Scott Roberts,² Stan Krolczyk,² and Jill H Simmons X-Linked Hypophosphatemia: A New Era in Management. *J Endocr Soc.* 2020 Dec 1; 4(12): bvaa151.
17. Kento Ikegawa, Yukihiro Hasegawa. Presentation and Diagnosis of Pediatric X-Linked Hypophosphatemia. *Endocrines* 2023; 4, 128–137
18. Lambert AS, Zhukouskaya V, Rothenbuhler A, Linglart A. X-linked hypophosphatemia: Management and treatment prospects. *Joint Bone Spine.* 2019 Nov;86(6):731-738. doi: 10.1016/j.jbspin.2019.01.012.
19. Laurent MR, De Schepper J, Trouet D, Godefroid N, Boros E, Heinrichs C, Bravenboer B, Velkeniers B, Lammens J, Harvengt P, Cavalier E, Kaux JF, Lombet J, De Waele K, Verroken C, van Hoeck K, Mortier GR, Levtchenko E, Vande Walle J. Consensus Recommendations for the Diagnosis and Management of X-Linked Hypophosphatemia in Belgium. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Mar 19;12:641543. doi: 10.3389/fendo.2021.641543.
20. Lecoq AL, Chaumet-Riffaud P, Blanchard A, Dupeux M, Rothenbuhler A, Lambert B, Durand E, Boros E, Briot K, Silve C, Francou B, Piketty M, Chanson P, Brailly-Tabard S, Linglart A, Kamenický P. Hyperparathyroidism in Patients With X-Linked Hypophosphatemia. *J Bone Miner Res.* 2020 Jul;35(7):1263-1273. doi: 10.1002/jbmr.3992.
21. Michaël R Laurent, MD, PhD, Pol Harvengt, PhD, Geert R Mortier, MD, PhD, and Detlef Böckenhauer, MD, PhD. X-Linked Hypophosphatemia. Last Update: December 14, 2023.
22. Mughal MZ, Baroncelli GI, de Lucas-Collantes C, Linglart A, Magnolato A, Raimann A, Santos F, Schnabel D, Shaw N, Nilsson O. Burosumab for X-linked hypophosphatemia in children and adolescents: Opinion based on early experience in seven European countries. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Jan 31;13:1034580. doi: 10.3389/fendo.2022.1034580.
23. Munns CF, Maguire EP, Williams A, Wood S, Biggin A. Craniosynostosis in Patients With X-Linked Hypophosphatemia: A Review. *JBMR Plus.* 2023 Mar 14;7(5):e10728. doi: 10.1002/jbm4.10728.
24. Munns CF, Yoo HW, Jalaludin MY, Vasanwala R, Chandran M, Rhee Y, But WM, Kong AP, Su PH, Numbenjapon N, Namba N, Imanishi Y, Clifton-Bligh RJ, Luo X, Xia W. Asia-Pacific Consensus Recommendations on X-Linked Hypophosphatemia: Diagnosis, Multidisciplinary Management, and Transition From Pediatric to Adult Care. *JBMR Plus.* 2023 May 1;7(6):e10744. doi: 10.1002/jbm4.10744.
25. Nasser Al-Daghri, et al. Interdisciplinary management of FGF23-related phosphate wasting syndromes: a Consensus Statement on the evaluation, diagnosis and care of patients with X-linked hypophosphatemia *Nature Reviews Endocrinology* 2022;vol.18, p.366–384
26. Padidela R, Cheung MS, Saraff V, Dharmaraj P. Clinical guidelines for burosumab in the treatment of XLH in children and adolescents: British paediatric and adolescent bone group recommendations. *Endocr Connect.* 2020; 9(10):1051–6. doi: 10.1530/EC-20-0291
27. Park PG, Lim SH, Lee H, Ahn YH, Cheong HI, Kang HG. Genotype and Phenotype Analysis in X-Linked Hypophosphatemia. *Front Pediatr.* 2021 Aug 9;9:699767. doi: 10.3389/fped.2021.699767.
28. Pettifor JM. What's new in hypophosphatemic rickets? *Eur J Pediatr.* 2008;167(5):493-499
29. Rafaelsen S, Johansson S, Ræder H, Bjerknes R. Hereditary hypophosphatemia in Norway: a retrospective population-based study of genotypes, phenotypes, and treatment complications. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(2):125-136]
30. Raimann A, et al. Multidisciplinary patient care in X-linked hypophosphatemic rickets: one challenge, many perspectives. *Wien Med Wochenschr.* 2020;170:116–23.
31. Romagnoli C, Iantomasi T, Brandi ML. Impact of X-Linked Hypophosphatemia on Muscle Symptoms. *Genes (Basel).* 2022 Dec 19;13(12):2415. doi: 10.3390/genes13122415.
32. Saraff V, Nadar R, Högl W. New Developments in the Treatment of X-Linked Hypophosphatemia: Implications for Clinical Management. *Paediatr Drugs.* 2020 Apr;22(2):113-121. doi: 10.1007/s40272-020-00381-8.

33. Smith S, Remington T. Recombinant growth hormone therapy for X-linked hypophosphatemia in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Oct 7;10(10):CD004447. doi: 10.1002/14651858.CD004447.pub3.
34. Trombetti, A., Al-Daghri, N., Brandi, M.L. et al. Interdisciplinary management of FGF23-related phosphate wasting syndromes: a Consensus Statement on the evaluation, diagnosis and care of patients with X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Endocrinol*. 2022; 18, 366–384
35. Unger S, Ferreira CR, Mortier GR, Ali H, Bertola DR, Calder A, Cohn DH, Cormier-Daire V, Girisha KM, Hall C, Krakow D, Makitie O, Mundlos S, Nishimura G, Robertson SP, Savarirayan R, Sillence D, Simon M, Sutton VR, Warman ML, Superti-Furga A. Nosology of genetic skeletal disorders: 2023 revision. *Am J Med Genet A*. 2023;191:1164-209.
36. Ward LM, Glorieux FH, Whyte MP, Munns CF, Portale AA, Högl W, Simmons JH, Gottesman GS, Padidela R, Namba N, Cheong HI, Nilsson O, Mao M, Chen A, Skrinar A, Roberts MS, Imel EA. Effect of Burosumab Compared With Conventional Therapy on Younger vs Older Children With X-linked Hypophosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Jul 14;107(8):e3241-e3253. doi: 10.1210/clinem/dgac296.
37. Xu T, Tao X, Zhang Z, Yue H. Clinical and genetic characteristics of 29 Chinese patients with X-linked hypophosphatemia. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Aug 19;13:956646. doi: 10.3389/fendo.2022.956646.
38. Laurent MR, Harvengt P, Mortier GR, et al. X-Linked Hypophosphatemia. 2012 Feb 9 [Updated 2023 Dec 14]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83985/>.