

Autosoom-dominantne hüpofosfateemiline rahhiit – haigusjuhu kirjeldus ja kirjanduse ülevaade

Kaisa Mallene¹, Karin Laas², Aare Saluste³, Kairit Joost⁴

Eesti Arst 2026;
105(6–7):322–325

Saabunud toimetusse:
12.03.2026
Avaldamiseks vastu võetud:
06.04.2026
Avaldatud internetis:
22.06.2026

¹ Tartu Ülikooli meditsiinivalkonna reumatoloogia eriala resident,
² Ida-Tallinna Kesksaigla reumatoloogiakeskus,
³ Ida-Tallinna Kesksaigla radioloogiakeskus,
⁴ Ida-Tallinna Kesksaigla geneetik

Kirjavahetajaautor:
Kaisa Mallene
kaisamallene@gmail.com

Võtmesõnad:
hüpofosfateemia, osteomalaatsia, luumurd, pärilik

Autosoom-dominantne hüpofosfateemiline rahhiit (ADHR) on harva esinev geneetiline haigus, mida põhjustavad *FGF23* (*fibroblast growth factor 23*) geenis esinevad heterosügootsed mutatsioonid. Haigus tekitab fosfaadivaeguse, mis omakorda viib rahhiidi või osteomalaatsia väljakujunemiseni. Kliiniliseks väljenduseks on enamasti muskuloskeletaalvalud, skeleti deformatsioonid või luumurrud. Artiklis on esitatud 45aastase patsiendi haigusjuhu kirjeldus ja kirjanduse ülevaade. Patsiendil esinesid hüpofosfateemisest osteomalaatsiast tingitud stressmurrud ning valusündroom, mis allus hästi suukaudsele ravile fosfaadi ja kolekaltsiferooliga. Haiguse haruldusest olenemata on äärmiselt tähtis varajane diagnoos ja õige ravi, selleks et vältida valu, luumurde ja parandada elukvaliteeti.

HAIGUSJUHT

45aastane varem terve naine hakkas 2021. aasta detsembris tundma parema sääre välispinnal valuaistingut, nagu oleks jala kuhugi vastu ära löönud. Traumat ei olnud eelnenud. Väliselt oli jalg lööbevaba ning nahavärvus muutuseta. Aja jooksul levis säärevalu hüppeliigese poole ning kuus kuud hiljem tekkis valu ka vasakusse jalga. Samal ajal esines valu rindkeres.

Perearst suunas patsiendi nii neuroloogi kui ka ortopeedi vastuvõtule. Elektroneurograafial (ENG) närvikahjustust ei tuvastatud ning alajäsemete veenide ultraheliuuring oli haigusliku leiuta. 2022. aasta novembriks oli valu ja kangus jalgades süvenenud, esines hommikuti kõndimise raskus ja süvenesid valud rindkere alaosas. Seetõttu suunati patsient mitmele täpsustavale uuringule. Valusündroomi etioloogia jäi ebaselgeks ka peaju ning skeletisüsteemi hõlmavate magnetresonantstomograafiliste (MRT) uuringute järel.

2023. aasta maikuuks olid patsiendi vaevused veelgi süvenenud – patsient kõndis valu tõttu küünarkarkudega. Reumatoloogi vastuvõtul tuvastatud objektiivse leiu alusel sai patsient kõndida nii kandadel kui ka varvastel, kuid hüpata sai vaid siis, kui hoidis lauast kinni. Samuti olid patsiendi sääre-

lihased palpatsioonil valusad ja tundusid hüpertroofilised.

Esmastes vereanalüüsides esines väljendunud hüpofosfateemia. Kaltsium, aluseline fosfataas (ALP) ning D-vitamiin olid referentsväärtustes (vt tabel 1). Elektroneuroloogia (ENMG) uuringul tuvastati jalgades raske närvikahjustus, mille põhjuseks võis olla säärelihaste turses tekkinud närvikompressioon, ning patsient suunati täpsustavatele uuringutele.

Röntgenuuringul ilmestus bilateraalselt pindluudes korteksit haarav luustruktuuri häirumine ilma periosti selge muutuseta. Samuti oli paremal sääreluus vertikaalsuunaline helendusjoon. Reieluu diafüüsis esines sarnane leid. Diferentsiaaldiagnostiliselt oli tegemist stress- või puudulikkusmurdudega (vt pilt 1). Diagnoosi täpsustamiseks suunati patsient positronemissioontomograafia (PET) uuringule ning edasiseks uurimiseks reumatoloogia statsionaari.

Reumatoloogilistel jätku-uuringutel tuvastati luutihedusuuringul reieluudes osteopeeniale viitav leid (vasaku reieluu Z-skoor –0,7; reieluukaela Z-skoor –1,1). PET-uuringul olid terves kehas osteomalaatsia tüüpi kolded. Tuumorile sobivat leidu ei täheldatud.

Tabel 1. Patsiendi vereanalüüside väärtused

	05.2023	07.2023	10.2023	Referentsväärtused
WBC (E9/L)	8,96	9,63	7,22	4,1–9,7
Hgb (g/L)	117	125	113	121–150
Plt (E9/L)	314	342	290	157–372
ESR (mm/h)	10			< 20
CRV (mg/L)	3,6	1,6	1,1	< 5
Ca ioniseeritud (mmol/L)	1,28	1,26	1,22	1,15–1,29
P (mmol/L)	0,50	0,53	0,73	0,8–1,5
ALP (U/L)	101	92		35–104
Vitamiin D (nmol/L)	51	45	84	> 50
PTH (pmol/L)		8,6	25,1	1,8–7,9
CK (U/L)	124			< 170
Transf-sR (mg/L)		4,26		1,71–4,13
Ferritiin (µ/L)			9	13–150
FGF23 (Synlab) (kU/L)		437		23,2–95,4

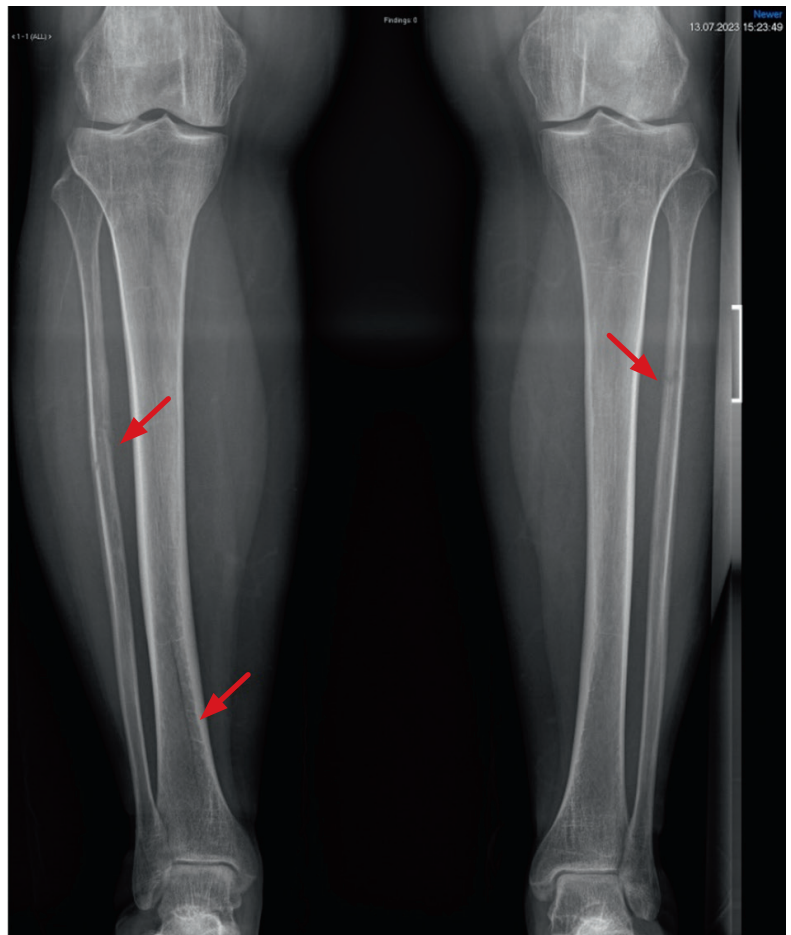
WBC – leukotsüüdid, Hgb – hemoglobiin, Plt – trombotsüüdid, ESR – erütrotsüütide settekiirus, CRV – C-reaktiivne valk, Ca – kaltsium, P – fosfaat, ALP – aluseline fosfataas, PTH – paratüreoidhormoon, CK – kreatiini kinaas, Transf-sR – transferrini lahustuva retseptori, FGF23 – fibroblastide kasvufaktor 23

Vereanalüüsidest püsis hüpofosfateemia, D-vitamiini tase oli langenud, kaltsium ja ALP püsisid referentsväärtustes. Lisaks esines paratüreoidhormooni (PTH) ja fibroblastide kasvufaktor 23 (FGF23) sisalduse tõus (vt tabel 1). 24 tunni uriinis oli liigne fosfaadi sisaldus (fosfatuuria).

Osteopeenia ja sääreluu murdude tõttu manustati patsiendile veenisisesi bisfosfonaati, mille järel tekkis kaltsiumi ja fosfaadi sisalduse vähenemine veres ning patsiendile määrati fosfaadi asendusravi. Selle foonil patsiendi enesetunne paranes, liikumisel kasutas ta kahe küünarkepi asemel ühte keppi. Analüüsidest jäi siiski püsima hüpofosfateemia ning PTH tõus (vt tabel 1), asendusraviks lisati kaltsitriool. Patsient suunati geneetiku vastuvõtule päriliku luuhaiguse kahtluse tõttu.

Geneetiliste uuringute käigus keskenduti osteopeeniaga seotud pärilikele ainevahetushaigustele (eeskätt Gaucher' tõbi ja alkaptonuuria) ning tehti päriliku hüpofosfateemiaga seotud geenide paneelanalüüs, mis hõlmas geneid *ALPL*, *PHEX*, *FGF23*, *DMP1*, *ENPP1*, *FAM20C*, *FGFR1*, *HRAS*, *KRAS*, *NRAS*, *CASR*, *SLC34A3* ja *SLC34A1*.

FGF23 geenist tuvastati heterosügootne haigusseoseline variant c.527G>A, mis on varasemast teadaolev haigusseoseline variant selles geenis. Seega andis geneetiline analüüs aluse *FGF23* geeniga seotud



Pilt 1. Röntgeniülesvõte sääreluudest. Punaste joontega on märgistatud stressfraktuurid.

hüpfosfateemilise rahhiidi diagnoosimiseks.

Fosfaadi asendusravi ja kaltsitrioolravi foonil paranes patsient hästi, valuravi enam ei vajanud, kõndimisel abivahendeid ei kasutanud, fosfaadi sisaldus veres oli normiväärtustes. Patsient jäi reumatoloogi jälgimisele.

KIRJANDUSE ÜLEVADE

Hüpfosfateemilised rahhiidid on haiguste grupp, mida iseloomustab madal fosfaadi tase seerumis ning liigne fosfaadi eritus uriiniga. See võib kujuneda ka sekundaarselt seoses muude haigustega (kaltsiumi ainevahetushäired, kasvavad, neerufunktsiooni halvenemine jt), põhjustades osteomalaatsiat ning skeleti- ja lihassüsteemi nõrkust ja valulikkust. Sekundaarse hüpfosfateemiaga võib kaasuda ka fibroblastide kasvufaktori FGF23 taseme tõus veres (1).

Primaarse hüpfosfateemia kujunemise aluseks on haigusseoselised muutused luu ainevahetusega seotud geenides, mis mõjutavad fosfori metabolismiga seotud radasid ja fosforüülimisprotsesse ning mille parandumisteed võivad olla erinevad (vt tabel 2).

FGF23 vahenduseta hüpfosfateemiline rahhiit kulgeb valdavalt koos hüperkaltsuuriaga. Sel puhul on veres tõusnud kaltsitriooli tase, mis omakorda suurendab kaltsiumi imendumist soolest ning hüperkaltsuuriat. FGF23 supressiooni ei esine ka pärilike renaalsete tubulopaatiate (Fanconi sündroomid) korral (2, 3).

X-liiteliselt ja autosoom-retsessiivselt päranduvad primaarse hüpfosfateemia haigusvormid avalduvad valdavalt lapseas, põhjustades jalgade *varus*-seisu, lühikest kasvu ning hammaste muutusi (3).

Dominantselt päranduvat haigusvormi põhjustavad haigusseoselised muutused FGF23 geenis, mis kodeerib samanimelist

valku (FGF23). Haigust põhjustavad selles geenis esinevad haigusseoselised variandid, mis pikendavad valgu eluiga (*gain-of-function variants*) (4, 5). Selliste variantide hulka kuulub ka kirjeldatud patsiendil tuvastatud geenivariant c.527G>A (valgus p.Arg176Gln).

ADHR võib avalduda igas eas ning selle kliiniline spekter on lai: võib kujuneda väljendunud hüpfosfateemiline rahhiit lapseas, aga lapseas võib vere fosforisisaldus olla ka referentsväärtuste piires ning hüpfosfateemia ja osteomalaatsia kujunevad alles täiskasvanueas (3). Vanim kirjanduses esitatud patsient sai esmase ADHRi diagnoosi 84aastaselt, kuid ADHRiga seostatavaid haigusnähtumeid esines eri eluetappidel ka varem (6). Suhteliselt hilisema avaldumisega (teisme- või täiskasvanueas) haigusvormide korral esineb luuvalu, lihasnõrkus ja pseudofraktuurid, kuid lapseeale iseloomulikke luudeformatsiooni haiguse hilisema avaldumise korral ei esine (7).

ADHRi puhul esineb vereanalüüsidest hüpfosfateemia, madal kaltsitriooli tase ning fosfatuuria. Kirjanduse andmetel esineb see haigus enamasti naistel, mõningatel juhtudel on selle avaldumist seostatud füsioloogilise stressiga, näiteks rasedusega. Ka rauavaegusaneemia võib olla ägenemise põhjuseks (1). Rauapuudulikkus indutseerib FGF23 ekspressiooni ja tingib hüpfosfateemia süvenemise (3). FGF23 tase ei ole pidevalt kõrge, vaid pigem seostub haiguse aktiivsusega (8).

Sellist laadi luuhaiguste kahtluse korral tuleks esmalt määrata kaltsiumi, fosfaadi, paratüreoidhormooni, ALP ja D-vitamiini tase veres (3). ALP on hea marker osteomalaatsia hindamiseks täiskasvanutel, eelistada tuleks ALP luu isotüüpi (1). FGF23 taset veres ei ole alati vaja määrata, kuid diferentsiaaldiagnostiliselt võib sellest siiski abi olla. Uriini ribaanalüüs koos uriini kaltsiumi ja fosfaadi määramisega aitab samuti diferentsiaaldiagnostikas. Tuleks teha tavalised röntgeniülesvõtted alajäsemetest ja muudest valupiirkondadest. Kompuutertomograafia (KT), MRT või PET on vajalik, kui on tuumori esile kutsutud haiguse kahtlus (3).

Süptomaatilistel ehk valuga, luumurdude ning väljakujunenud osteomalaatsiaga patsientidele peaks olema määratud asendusravi, ka nendele, kel on plaanis kirurgiline sekkumine. Raviks on fosfaat ja D-vitamiini aktiivsed metaboliidid. Need

Tabel 2. Geenid, milles haigusseoselised muutused võivad põhjustada primaarset hüpfosfateemiat

Hüpfosfateemia	Geen	Pärandumisteed
FGF23 vahendatud	<i>PHEX</i>	X-liiteline
	<i>FGF23</i>	Autosoom-dominantne
	<i>DMP1</i>	Autosoom-retsessiivne
	<i>ENPP1</i>	Autosoom-retsessiivne
	<i>FAM20C</i>	Autosoom-retsessiivne
FGF23 vahenduseta	<i>SLC34A3</i>	Autosoom-retsessiivne
	<i>SLC34A1</i>	Autosoom-retsessiivne

vähendavad luu- ja liigesekaebusi ning parandavad füüsilist võimekust. Kindlasti tuleks ravid patsienti olukordades, kui fosfaadi ja kaltsiumi vajadus on suurenenud, näiteks raseduse ajal. See on oluline ka loote skeleti kujunemise aspektist. Samuti vajab patsient asendusravi imetamise ajal. Ravi võiks kaaluda ka menopausi ajal, kui östrogeeni tase langeb ning luukvaliteet halveneb (9).

Fosfaati peaks selle asendusravi korral manustama mitu korda päevas (nt 3–5 korda), kuna fosfaadi tase langeb baasväärtuseni kõigest 1,5 tunni jooksul. Alati tuleb anda fosfaati koos aktiivse D-vitamiini metaboliidiga, et ära hoida sekundaarset hüperparatüreidismi. Liigne ravi võib põhjustada nefrokaltsinoosi ja neerupuudulikkust, mistõttu tuleb regulaarselt jälgida vereanalüüse (kreatiniin, parathormoon, kaltsium, fosfaat, D-vitamiin). (1) Fosfaadi-soolad võivad põhjustada düspepsiat ja kõhulahtisust, seega peab annuseid suurendama järk-järgult (3).

Hüpopofateemia ravis on olemas monokloonne antikeha burosumab, mis on FGF23-vastane antikeha (10). Burosumabi on FDA lubanud kasutada X-liitelise hüpopofateemilise rahhiidi raviks ja tuumorist indutseeritud osteomalaatsia raviks. ADHRI korral burosumab praegu näidustatud ei ole (3).

ARUTELU JA KOKKUVÕTE

Hüpopofateemilised rahhiidid on väga haruldased haigused, kuid neid on õigeaegsel avastamisel võimalik asendusraviga efektiivselt kontrolli all hoida. Luuhaiguse kahtluse korral tuleks määrata kaltsiumi, fosfaadi, paratüreoidhormooni, aluselise fosfataasi ja D-vitamiini tase veres. Sellise lähenemisega saab terviklikuma ülevaate luuainevahetusest. Piltidiagnostikast on luu uurimiseks parim variant röntgeniülesvõte. Kui sekundaarse luuainevahetushäire diagnoos kinnitust ei leia, siis tuleks kaaluda meditsiinigeneetiku konsultatsiooni haruldaste pärilike haigusvormide esinemise hindamiseks, seda vaatamata vanusele ja ka juhtudel, kui perekonnaanamneesis viiteid pärilikule haigusele ei ole.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Artikli autoritel puudub huvikonflikt seoses käsitletud teemaga. Autorid kinnitavad, et patsiendilt on saadud haigusjuhu avaldamiseks teavitatud nõusolek.

SUMMARY

Autosomal dominant hypophosphatemic rickets – case report and literature review

Kaisa Mallene¹, Karin Laas², Aare Saluste³, Kairit Joost⁴

Autosomal dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) is a rare genetic disease caused by a heterozygous mutation in the FGF23 (fibroblast growth factor 23) gene. The disease causes phosphate deficiency which in turn will lead to rickets or osteomalacia. Symptoms usually include musculoskeletal pain, skeletal abnormalities, or bone fractures. In this article we present a case report of a 45-year-old patient and a review of the existing literature. The patient had pain from stress fractures caused by the hypophosphatemic osteomalacia but responded well to treatment with oral phosphate replacement and cholecalciferol. Despite the rarity of the disease, early diagnosis and treatment is particularly important to avoid pain, fractures and decrease in the quality of life.

KIRJANDUS / REFERENCES

- Marcucci G, Brandi ML. Congenital conditions of hypophosphatemia expressed in adults. *Calcif Tissue Int* 2020;108:91–103.
- Alizadeh Naderi AS, Reilly RF. Hereditary disorders of renal phosphate wasting. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:657–65.
- Ackah SA, Imel EA. Approach to hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;108:209–20.
- White KE, Evans WE, O’Riordan JLH, et al. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nat Genet* 2000;26:345–8.
- Bai XY, Miao D, Goltzman D, et al. The autosomal dominant hypophosphatemic rickets R176Q mutation in fibroblast growth factor 23 resists proteolytic cleavage and enhances in vivo biological potency. *J Biol Chem* 2003;278:9843–9.
- Seton M, Jüppner H. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets in an 85 year old woman: characterization of her disease from infancy through adulthood. *Bone* 2013;52:640–3.
- Mameli C, Sangiorgio A, Colombo V, et al. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets: a case report and review of the literature. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:8771.
- Imel EA, Hui SL, Ecibs MJ. FGF23 concentrations vary with disease status in autosomal dominant hypophosphatemic rickets. *J Bone Miner Res* 2007;22:520–6.
- Linglart A, Bissot-Duplan M, Briot K, et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocr Connect* 2014;3:R13–R30.
- US Food and Drug Administration. FDA approves first therapy for rare inherited form of rickets, x-linked hypophosphatemia. FDA. 2018. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-therapy-rare-inherited-form-rickets-x-linked-hypophosphatemia>.

¹ Faculty of Medical Sciences of Tartu University, rheumatology resident, ² East Tallinn Central Hospital, Centre of Rheumatology, ³ East Tallinn Central Hospital, Centre of Radiology, ⁴ East Tallinn Central Hospital, geneticist

Correspondence to: Kaisa Mallene kaisamallene@gmail.com

Keywords: hypophosphatemia, osteomalacia, bone fracture, hereditary