

دليل المريض إلى نقص فوسفات الدم المرتبط بالكروموسوم X (XLH)

إعداد:

Heather Zarrifeh and Elias Zarrifeh، منسق تعليم وبحوث المرضى، مركز أبحاث وتعليم العظام

دلال سعدون علي، دكتوراه في الطب الباطني والغدد الصماء والسكري MD, FRCPI، والزمالة الإكلينيكية في أمراض العظام الأيضية - جامعة مكماستر - كندا

علياء خان، دكتوراه في الطب FRCPC، FACP، FACE، أستاذة الطب الباطني، مدير عيادة اضطرابات الكالسيوم، ومدير برنامج الزمالة في تخصص أمراض العظام الأيضية - جامعة ماكماستر - كندا

ما هو XLH؟

ينتج XLH من نقص فوسفات الدم المرتبط بالكروموسوم X وهو مرض نادر في العظام يؤثر على الصحة العامة وصحة العظام في جميع مراحل الحياة. يصيب XLH حوالي 1 من كل 20,000 إلى 1 من كل 25,000 شخص. هناك ما يقارب 1480 إلى 1850 مريض مصاب بـ XLH في كندا، وفقًا لإحصائيات كندا.

يُعرف XLH أيضًا بالكساح* الوراثي الناجم عن نقص فوسفات الدم المرتبط بالكروموسوم X

(X-Linked Hypophosphatemic Rickets) أو الكساح المقاوم لفيتامين دال (X-Linked vitamin D-resistant rickets) ويعتبر هذا النوع من الكساح الشكل الأكثر شيوعًا للكساح الوراثي.

ينتج الكساح بشكل عام من عدم كفاية تناول أو امتصاص الكالسيوم أو الفوسفات أو فيتامين دال. ومن الممكن أن يؤدي المستوى المنخفض جدا للكالسيوم في الدم إلى حدوث نوبات تشنج.

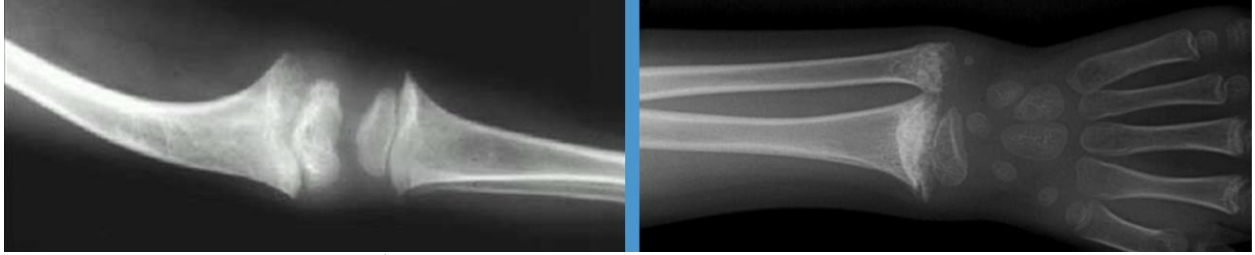
في حالة XLH، تكون مستويات الفوسفات منخفضة جدًا بحيث لا تسمح بتمعدن العظام الطبيعي، وينتج عن ذلك انحناء وتشوه في العظام الطويلة. وتمعدن العظام عملية حيوية ترتبط بها عدة معادن كالكالسيوم والفوسفات ومعادن أخرى لجعل العظام صلبة. من مظاهر XLH الأخرى:

1. تأثيرات طويلة المدى على صحة الهيكل العظمي والأسنان بسبب نقص الفوسفات وضعف تمعدن العظام.
2. خراجات وكسور متكررة في الأسنان بسبب ضعف في تمعدن الأسنان، وكذلك أمراض اللثة
3. التهاب المفاصل بسن مبكرة.
4. الضعف الجسدي العام بسبب اختلال في وظائف العضلات.

*الكساح: هو ليونة وضعف العظام

يختلف XLH عن الكساح الغذائي بأنه اضطراب وراثي ناتج عن طفرة في جين PHEX. وينتج عن هذه الطفرة ارتفاع في هرمون العظام المعروف باسم عامل نمو الخلايا الليفية 23 (FGF23) والذي بدوره ينظم فقدان الفوسفات من خلال الكلى. يؤدي ارتفاع هذا الهرمون إلى تقليل إعادة امتصاص الفوسفات في الكلى مما ينتج عنه فقدان كميات كبيرة من الفوسفات من الكلى في البول. كما أن المستويات العالية من FGF23 تقلل أيضًا من تكوين فيتامين دال النشط

(1,25 dihydroxyvitamin D) والذي بدوره يؤدي إلى انخفاض امتصاص كل من الكالسيوم والفوسفات من الأمعاء.



شكل 1: أشعة سينية تظهر ضعف تمعدن العظام للمرضى المصابين بنقص فوسفات الدم المرتبط بالكروموسوم X (XLH).

ما الذي يسبب XLH؟

تؤدي الطفرات في جين PHEX إلى حدوث مرض XLH. تنتقل هذه الطفرات الجينية بطريقة سائدة مرتبطة بالكروموسوم X أو يمكن أن تحدث تلقائيًا في حوالي 10 إلى 20٪ من المرضى. لدى الذكور كروموسوم X واحد وكروموسوم Y واحد (XY) ولدى الإناث اثنتين من الكروموسومات X (XX)

إذا كان لدى الأب طفرة في كروموسوم X الوحيد الخاص به، فإن جميع بناته سيرثون المرض ولن يرثه أي من أبنائه. وإذا كانت لدى الأم طفرة في أحد كروموسومات X، فإن نصف أولادها ونصف فتياتها (50%) سيصابون بالمرض لأنهم سيرثون كروموسوم X غير الطبيعي. أما النصف الآخر فسيرثون كروموسوم X الطبيعي ولن يكونوا مصابين. كل طفل لديه فرصة بنسبة 50٪ لوراثة كروموسوم X غير الطبيعي والإصابة بمرض XLH.

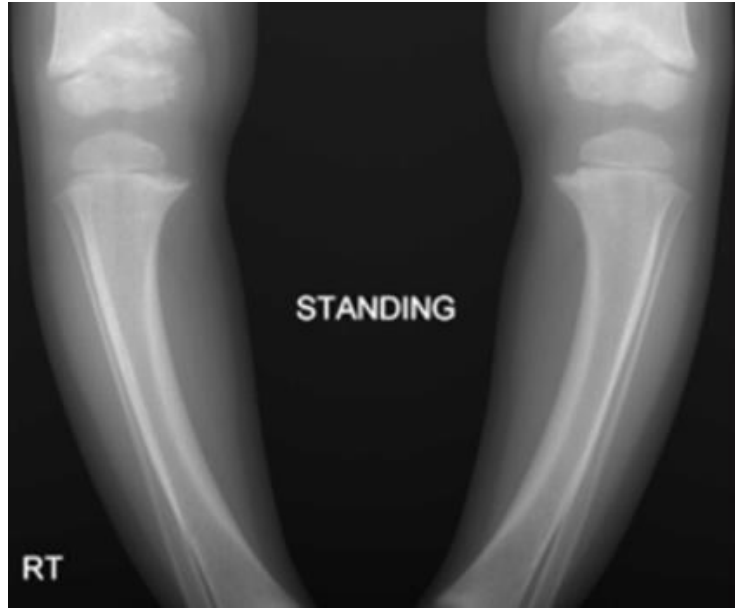
ما هي أعراض XLH؟

تبدأ الأعراض في سن الرضاعة أو في مرحلة الطفولة ويمكن أن تختلف في شدتها بين الأطفال المصابين. تشمل الأعراض عند الأطفال تأخر النمو وتأخر المشي وآلام وليونة العظام وضعف العضلات وكساح الركبة أو ما سمي بارتظام الركبتين وكل ذلك بسبب ضعف تمعدن العظام.

يؤدي XLH أيضًا إلى قصر القامة نتيجة لنمو العظام غير المنتظم وقد تكون مينا الأسنان غير منتظمة، ويمكن أن تحدث التهابات وخرجات متكررة في الأسنان.

من المهم أن نعرف أن XLH مرض تقدمي وقد تتفاقم الأعراض بمرور الوقت دون مراقبة وعلاج دقيقين. قد تستمر الأعراض حتى مرحلة البلوغ مع حدوث مشاكل جديدة مثل تمعدن أو تصلب الأوتار والأربطة حول المفاصل، والتهاب المفاصل، والكسور غير الرضية والكسور الزائفة، وكذلك تضيق العمود الفقري والضغط على العصب والحبل الشوكي من تكلس الأربطة الشوكية وأيضًا تكوّن حصى الكلى. وقد يسبب ضعف في السمع أيضًا. مع العلم أنه إذا زادت الأعراض في شدتها فقد

يؤدي ذلك إلى إعاقة كبيرة ويؤثر بشدة على الحياة اليومية. ومع ذلك، فإنه إذا تمت مراقبة XLH بعناية ومعالجته، يمكن الحد من تأثيره على الحياة اليومية إلى حد كبير.



شكل 2: أشعة سينية تظهر آثار الكساح والتي تسبب انحناء في الساقين للمريض.

كيف يتم تشخيص XLH؟

يجب قياس مستويات الفوسفات في الدم وكذلك فوسفات البول. إذا كان مستوى فوسفات الدم منخفض باستمرار، فيجب إجراء المزيد من الفحوصات المخبرية لمعرفة سبب الانخفاض. ومن ضمن هذه الفحوصات هو حساب كمية الفوسفات المفقودة عبر الكلى نسبةً لوظائف الكلى.

في XLH يكون الحد الأقصى لإعادة امتصاص الفوسفات الأنبوبي المعدل لمعدل الترشيح الكلوي (TmP / GFR) منخفض مما يؤكد أن هناك فقد كلوي للفوسفات. هناك أسباب أخرى لفقدان الفوسفات عن طريق الكلى لذلك يجب على الطبيب المعالج تقييم الحالة الإكلينيكية ونتائج الفحوصات المخبرية بعناية فائقة قبل تأكيد تشخيص XLH. تتضمن الفحوصات المخبرية الأخرى على قياس مستويات الكالسيوم في الدم وفيتامين دال وهرمون الغدة جار الدرقية (PTH).

سيحدد طبيبك ما إذا كان فقدان الفوسفات الكلوي ناتجًا عن XLH أو بسبب حالات أخرى يمكن أن تسبب أيضًا فقدان للفوسفات عن طريق الكلى. تشمل الحالات الأخرى على بعض الأدوية، وبعض أمراض الكلى، وفرط نشاط الغدة الدرقية، وطفرة جينية أخرى ونادرًا ما يكون بسبب بعض الأورام الحميدة التي تسبب انخفاض في فوسفات الدم

(Tumor induced osteomalacia).

يمكن تأكيد تشخيص XLH من خلال تحليل الحمض النووي DNA لجين PHEX.

*الكساح: هو ليونة وضعف العظام

ما هي أهمية الفوسفور؟

الفوسفور معدن مهم جدا وضروري للعديد من العمليات التي تتم في الجسم وهو ضروري لتكوين العظام وكذلك صحة الأسنان. تشمل مصادر الفوسفور منتجات الألبان وبذور عباد الشمس واللحوم والدواجن والأسماك والبيض والبقوليات ومجموعة متنوعة من الخضروات.

كيف تتم متابعة XLH؟

عند تأكد الإصابة ب XLH يُنصح بمراجعة أختصاصي أمراض العظام الأيضية أو اختصاصي الغدد الصماء أو اختصاصي أمراض الكلى. تتمثل أهداف المتابعة لدى الأطفال في معالجة مشكلات النمو وتصحيح الكساح وتحسين تمعدن العظام والأسنان. وتتمثل أهداف المتابعة لدى البالغين في تقليل الألم والتعب وتيبس العظام والعضلات والمفاصل وتحسين صحة العظام والأسنان.

تعتبر زيارات الطبيب المتكررة مهمة في حالات XLH فعند الأطفال، من المهم أن ترى طبيبك كل 3 إلى 4 شهور بينما عند البالغين فيمكن أن تكون الزيارات أقل تكرارًا ما بين 6 إلى 9 شهور. ستحتاج هذه المواعيد إجراء بعض فحوصات الدم المخبرية واختبارات البول. وقد تكون هناك حاجة إلى التصوير بالأشعة السينية للعظام واختبار كثافة العظام. بالإضافة إلى ذلك ونظرًا لمضاعفات الأسنان، فإن العناية المناسبة بالأسنان وزيارات طبيب الأسنان ضرورية لمنع فقدان المبكر للأسنان.

كيف يتم علاج XLH؟

يختلف العلاج التقليدي لـ XLH عن الكساح الغذائي حيث لا يمكن علاجه بفيتامين دال وحده. يتضمن علاج XLH عادة على أقراص الفوسفات التي تؤخذ من 3 إلى 5 مرات في اليوم، وكذلك أقراص فيتامين دال النشط (Active vitamin D: calcitriol or alphacalcidol) والذي يتم تناوله من 2 إلى 3 مرات في اليوم. يفيد هذا في تحسين مستويات الفوسفات في الدم ولكنه لا يصحح الفقد الأساسي للفوسفات عن طريق الكلى.

يتوفر الآن علاج جديد يُعرف باسم Burosumab هذا الدواء عبارة عن جسم مضاد قادر على الارتباط بـ FGF23 الزائد وخفض مستواه إلى المستوى الطبيعي بالدم وبالتالي يؤدي إلى تقليل فقد الفوسفات عبر الكلى وأيضاً تنظيم عملية تكوين فيتامين دال النشط المهم لامتناس الكالسيوم والفوسفات من الأمعاء.

يعطى Burosumab كإبرة تحت الجلد مرة كل 4 أسابيع ويعمل على تحسين تمعدن والتئام العظام ويساعد أيضاً على التئام الكسور ورفع مستوى الفوسفات في الدم إلى المستوى الطبيعي. الأعراض الجانبية لهذا الدواء بسيطة ويعتبر جيد التحمل من قبل المرضى.

قد تتضمن العلاجات الأخرى للأعراض التي يسببها XLH جراحات لتقويم الساقين أو الركبتين وإصلاح الكسور. وتشتمل إجراءات طب الأسنان على إزالة الأسنان الخاملة وجراحات أقتية الجذور حسب الحاجة مع ضرورة الحفاظ على نظافة الأسنان جيداً. ويمكن أيضاً التفكير في علاج هرموني آخر بشكل خاص إذا تأثر الطول بشدة خصوصاً لدى الأطفال المصابين بـ XLH.

ملخص:

XLH هو الشكل الأكثر شيوعاً للكساح الوراثي، ولكن على عكس الكساح الغذائي، فهو ناتج عن فقد الفوسفات عن طريق الكلى. ممكن أن تشمل الأعراض على انحناء الساقين وارتطام الركبتين وآلام العظام والمفاصل وضعف العضلات وخراجات الأسنان وتشوهات الهيكل العظمي.

XLH مرض تقدمي ومن المهم الإحالة إلى طبيب متخصص للحصول على تقييم مفصل وعلاج دوائي مناسب. يمكن أن يؤثر XLH على الحياة اليومية ولكن مع المتابعة الجيدة ونمط حياة نشط يمكن الحفاظ على حياة طبيعية جداً.

قائمة المراجع:

1. Imel et al., (2011). JBMR, pg 1381-1388
2. Skrinar et al., (2019). JES, pg 1321-1334
3. Haffner 2019 Nature Reviews Nephrology