

# Medicinsk behandling af hypofosfatæmisk raktitis hos børn

Elise Torp Rahbek<sup>1</sup>, Line Hougaard Nielsen<sup>1</sup>, Signe Sparre Beck-Nielsen<sup>2,3</sup> & Henrik Thybo Christesen<sup>1</sup>

## STATUSARTIKEL

1) H.C. Andersen Børnehospital, Odense Universitetshospital  
2) Børne- og ungeafdelingen, Sydvestjysk Sygehus  
3) Klinisk Institut, Syddansk Universitet

Ugeskr Læger  
2014;176:V10130629

Hypofosfatæmisk raktitis (HR) omfatter hereditære raktisiformer med en samlet incidens på 3,9 pr. 100.000 levendefødte børn [1]. Sygdommene er karakteriseret ved hypofosfatæmi pga. renalt fosfattab, defekt knoglemineralisering og raktitis. HR opstår ved mutationer i gener, der har betydning for knoglemineraliseringen og fosfathomøostasen. Som følge heraf er *S-fibroblast growth factor 23* (FGF23) ofte forhøjet, hvilket karakteriserer FGF23-associeret HR. Ved den sjældne HR med hyperkalcuri er S-FGF23 dog ikke forhøjet. Forbedret medikamentel behandling er efterspurgt, da den nuværende behandling ofte ikke er tilfredsstillende og hyppigt medfører komplikationer.

## PATOGENESE BAG FIBROBLAST GROWTH FACTOR 23-ASSOCIERET HYPOFOSFATÆMISK RAKTITIS

FGF23 er et peptid, der har hormonlignende egenskaber og hovedsageligt secerneret fra osteocytter og osteoblaster. FGF23 bindes til FGF23-receptoren ved tilstedeværelse af kofaktoren klotho [2]. Syntese og sekretion af FGF23 stimuleres af fosfat, parathyroidhormon (PTH) og 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25(OH)<sub>2</sub>D) [2, 3] (**Figur 1**). Hovedfunktionen består i opretholdelse af normalt S-fosfatniveau og nedregu-

lering af 1,25(OH)<sub>2</sub>D. FGF23-produktionen hæmmes indirekte af knoglederiverede faktorer, såsom fosfatregulerende endopeptidasehomolog, X-linked (PHEX), dentinmatrixprotein 1 (DMP1) og ekto-nukleotid pyrofosfatase/fosfodiesterase 1 (ENPP1). Den præcise mekanisme bag hæmningen er endnu ukendt [2, 3].

Ved FGF23-associeret HR kan der ses inaktiverende mutationer i *PHEX*, *DMP1* og *ENPP1* eller mutationer i FGF23, hvilket fører til et relativt øget S-FGF23 [4].

X-bundet dominant HR er den hyppigste form af HR og skyldes mutation i *PHEX*, hvilket resulterer i defekt knoglemineralisering og nedsat hæmning af transkription af FGF23 [5]. Der er fuld penetrans af sygdommen med debut i barnealderen, men varierende grad af affektion [6].

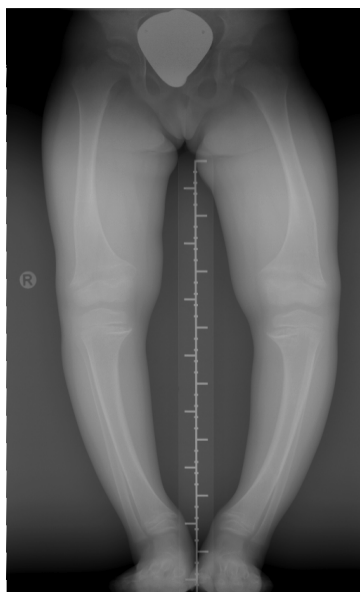
Autosomal dominant HR opstår pga. mutationer i *FGF23*, hvilket fører til et FGF23-protein med længere halveringstid. Denne form har varierende penetrans og debut, og nogle patienter genvinder spontant evnen til normal renal fosfatreabsorption [6].

Autosomal recessiv HR er forårsaget af mutationer i *DMP1* eller *ENPP1*, hvilket fører til manglende hæmning af FGF23 [4].

Ved familiær HR er arvegangen vejledende for strategien for de genetiske undersøgelser. Ved sporadisk forekomst er PHEX-analyse rationel, da den forekommer hyppigst.

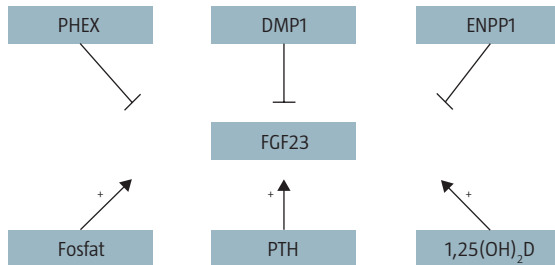
Forøget S-FGF23 resulterer i nedsat ekspresion af natriumafhængige fosfat-ko-transportere (NaPi-IIa og NaPi-IIc) i nyrene, hvilket fører til nedsat renal fosfatreabsorption (**Figur 2**) [3]. Desuden ses der relativt lavt S-1,25(OH)<sub>2</sub>D-niveau i forhold til hypofosfatæmien, idet FGF23 hæmmer 1alfa-hydroxylasen, der katalyserer dannelsen af 1,25(OH)<sub>2</sub>D og tillige opregulerer 24-hydroxylasen, hvis funktion er at nedbryde 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Det nedsatte S-1,25(OH)<sub>2</sub>D-niveau medfører nedsat intestinalt fosfatoptag [3, 7]. Samlet fører det forhøjede S-FGF23-niveau til hypofosfatæmi og dermed defekt knoglemineralisering. Uafhængigt af S-FGF23- og S-fosfatniveauet hæmmes knoglemineraliseringen endvidere ved mutationer i *PHEX*, *DMP1* eller *ENPP1* gennem delvist uafklarede mekanismer [4].

Røntgenbillede af en pige med genu varum pga. X-bundet dominant hypofosfatæmisk raktitis.



FIGUR 1

Stimulering og hæmning af fibroblast growth factor 23-produktionen.



1,25(OH)<sub>2</sub>D = 1,25-dihydroxyvitamin D

DMP1 = dentinmatrixprotein 1

ENPP1 = eptonukleotidpyrofosfatase/fosfodiesterase 1

FGF23 = fibroblast growth factor 23

PHEX = X-bundet fosfatregulerende endopeptidasehomolog

PTH = Parathyroideahormon

## KLINISK PRÆSENTATION OG PARAKLINIK

På baggrund af klinikken kan de forskellige undergrupper af FGF23-associeret HR ikke sikkert skelnes fra hinanden. Ved HR hos børn ses der både rakis og osteomalaci. De første symptomer viser sig oftest, efter at benene bliver vægtbærende, dvs. i første til andet leveår. Karakteristisk ses der knogledeformiteter i form af genu varum/valgum, og deformation af tibia/femur. Perioder med stor væksthastighed medfører ofte forværring af knæ- og bensmerter. Nedsat apoptose af kondrocytter i epifyseskiverne medfører epifysesvulst og rosenkrans ved den kostokondrale overgang [4]. Væksthastigheden af specielt underekstremiteterne nedsættes, hvilket medfører lav højde og dysproportion mellem truncus og underekstremiteterne [8, 9]. Med stigende alder udvikles der ofte forkalkninger ved senetilhæftninger (entesopati), tandabscesser og artrose [5, 6, 8, 10].

Paraklinisk ses hypofosfatæmi og nedsat renalreabsorption af fosfat (Tabel 1). S-1,25(OH)<sub>2</sub>D-niveauet er normalt til lavt, og S-FGF23-niveauet er forhøjet hos de fleste patienter. De FGF23-associerede HR-undergrupper ligner hinanden paraklinisk, men adskiller sig fra nutritiv rakis ved at have normalt S-calcium- og S-25-hydroxyvitamin D-niveau, hvorimod S-PTH-niveauet i nogle tilfælde er let forhøjet [5, 6]. Et element af nutritiv rakis på debuttidspunktet kan dog sløre diagnosen.

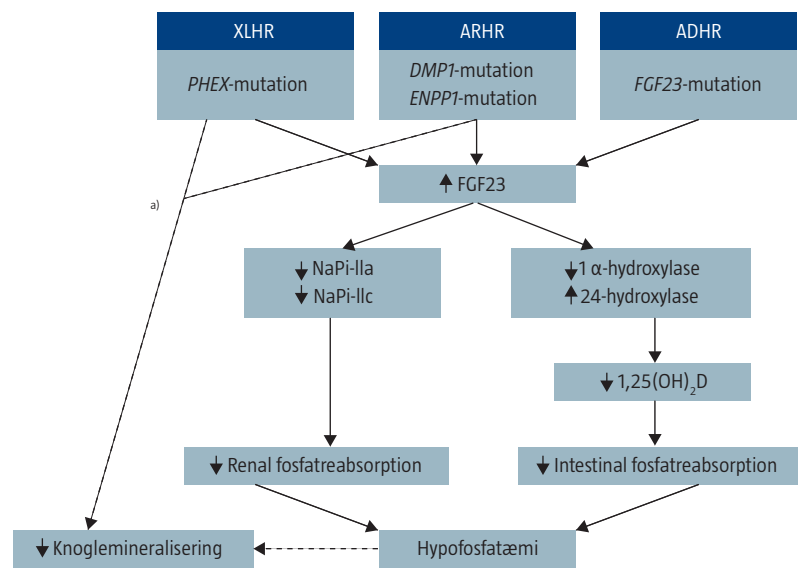
## MEDICINSK BEHANDLING

Peroralt fosfattilskud og alfacalcidol (1-alfa-hydroxyvitamin D) udgør basisbehandlingen af FGF23-associeret HR. Det primære behandlingsmål er ophevelse

af rakis med bedring af de skeletale deformiteter. En normalisering af basisk fosfatase er ønskelig, men kan ofte ikke opnås, da fosfat hurtigt elimineres, og høje fosfatdoser medfører komplikationer [11]. En normalisering af S-fosfatniveauet øger risikoen for sekundær hyperparatyroidisme (SHPT) og tilstræbes derfor ikke [11]. Der er usikkerhed om den optimale fosfatdosis, men nogle anbefaler 20-40 mg/kg/dag, eventuelt med højere doser i perioder med høj væksthastighed [11]. Behandling med peroral fosfat (fremstillet magistrelt) kan især i begyndelsen medføre gastrointestinalt ubehag i form af kvalme og diarré, hvorfor behandlingen må optitreres langsomt over uger. Dosisadministration 3-5 gange dagligt er pga. fosfats hurtige elimination optimal, men ofte ikke gennemførlig i praksis. Anvendelse af sødet fosfatsmikstur kan føre til udbredte cariesangreb, hvorfor omstilling til usødet mikstur eller til fosfatabletter bør forsøges, så snart barnet er i stand til at sluge tabletter eller indtage disse knust i maden. Alfacalcidol mindsker risikoen for SHPT [11] og doseres med 0,03-0,05 mikrogram/kg én gang dagligt samtidigt

FIGUR 2

Patogenesen bag fibroblast growth factor 23-associeret hypofosfatæmisk rakis.



1,25(OH)<sub>2</sub>D = 1,25-dihydroxyvitamin D

ADHR = autosomal dominant hypofosfatæmisk rakis

ARHR = autosomal recessiv hypofosfatæmisk rakis

DMP1 = dentinmatrixprotein 1-gen

ENPP1 = eptonukleotidpyrofosfatase/fosfodiesterase 1-gen

FGF23 = fibroblast growth factor 23-gen

NaPi-IIa og NaPi-IIc = natriumafhængige fosfatkotransportere

PHEX = X-bundet fosfatregulerende endopeptidasehomolog-gen

XLHR = X-bundet dominant hypofosfatæmisk rakis

a) Indirekte mekanisme, kun påvist ved XLHR og ARHR



TABEL 1

Parakliniske karakteristika.

	S-FGF23	S-fosfat	S-BASF	S-1,25(OH) <sub>2</sub> D	S-PTH	S-calcium	TmP/GFR	U-calcium
FGF23- associeret HR	Høj-normal	Lav	Moderat forhøjet	Lav-normal	Normal-let forhøjet	Normal	Lav	Normal

1,25(OH)<sub>2</sub>D = 1,25 dihydroxyvitamin D; BASF = basisk fosfatase; FGF23 = *fibroblast growth factor* 23; HR = hypofosfatæmisk rakitis; PTH = parathyroideahormon; S = koncentration i serum; TmP/GFR = transportmaksimum af fosfat pr. glomerulær filtrationsrate; U = koncentration i urin.

med, at der gives en fosfatdosis [12]. Aktivt D-vitamin kan endvidere øge S-fosfatniveauet, formentlig via øget intestinallyt optag. Behandling med calcitriol (1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamin D) bruges ikke rutinemæssigt frem for alfacalcidol.

På trods af medicinsk behandling er ortopædisk kirurgisk korrektion af knoglededeformiteter med hemiepipfyiodese og/eller osteotomi og evt. senere benforlængelse ofte indiceret.

SHPT kan opstå efter en varierende årrække med fosfatbehandling, formentlig pga. et transitorisk fald i S-calciumniveau efter hvert orale fosfatindtag [13]. Der er dog også observeret tilfælde af mild SHPT hos ubehandlede patienter, muligvis pga. en abnorm PTH-regulering [13]. SHPT opstår særligt ved høj fosfatdosering, hvorfor man fraråder over 100 mg fosfat/kg/døgn og dosering over 2 g/døgn [14]. Konsekvensen af SHPT er øget renal fosfatudskillelse og øget knogleabsorption, hvilket medfører lavere knogledensitet. Behandlingen af SHPT er vanskelig, idet en nedsættelse af fosfatdosis ofte fører til biokemisk og radiologisk forværring af HR [4]. En øgning af alfacalcidoldosis kan forsøges under nøje kontrol af S-kalcium- og kalciumudskillelsen i urinen, f.eks. ved urin-kalcium/kreatinin-ratio [11].

Tertiær hyperparatyroidisme (THPT) kan udvikles efter længerevarende SHPT og er karakteriseret af et betydeligt forhøjet S-PTH-niveau og hyperkalcæmi

[7, 14, 15]. Manifest THPT er refraktær for ændringer i fosfat- og alfacalcidoldosis, hvorfor behandlingen er kirurgisk med subtotal/total paratyroidektomi.

Hypertension kan opstå i forbindelse med både SHPT og THPT. Asymptomatisk hypertension er beskrevet få år efter påvist hyperparatyroidisme hos medicinsk behandlede 10-20-årige patienter, der havde HR [16], hvorfor blodtrykket bør kontrolleres regelmæssigt ved forhøjet S-PTH. Behandlingen rettes primært mod korrektion af hyperparatyroidismen. Medicinsk antihypertensiv behandling kan dog komme på tale [16].

Behandling med alfacalcidol kan medføre hyperkalcæmi og/eller hyperkalciuri med risiko for nefrokalcinose og nyrefunktionsnedsættelse [7, 11, 17]. Nefrokalcinose opstår ikke hos ubehandlede patienter med HR, men er en komplikation i forbindelse med den medicinske behandling hos omkring 50% [7]. Udviklingen af nefrokalcinose er relateret til hyperfosfaturi, som yderligere forværres af fosfatbehandling og af evt. hyperparatyroidisme. Samtidig hyperkalciuri medfører risiko for dannelsen af kalciumfosfatkrystaller. Reduktion af fosfat- og/eller alfacalcidoldosis og thiaziddiuretika kan evt. bremse udviklingen af nefrokalcinose [7, 18].

#### EKSPERIMENTELLE BEHANDLINGSMETODER

Cathepsinproteasehæmmere har bevirket hæmning af den øgede ekspresion af matrixekstracellulær fosfolykoprotein i musemodellen af X-bundet dominant HR (*hyp-mus*). Dette førte til en forbedret knoglemineralisering med nedsat basisk fosfatase, men påvirkede ikke hypofosfatæmien eller det forhøjede S-FGF23-niveau [19].

Behandling med FGF23-antistofnormaliserer S-fosfat nedsatte S-PTH-niveauet, forbedrede S-1,25(OH)<sub>2</sub>D-niveauet og den basiske fosfatase samt medførte delvis opheling af rakisforandringer hos *hyp-mus* [20]. FGF23-antagonister inhiberer interaktionen imellem FGF23 og FGF23-receptoren samt ko-faktoren klotho. Hos *hyp-mus* har behandling med FGF23-antagonister vist øgning af S-fosfatniveauet [21] og tillige forbedret knoglevækst og mine-



#### FAKTABOKS

Hypofosfatæmisk rakitis (HR) er sjældne genetiske sygdomme med defekt knoglemineralisering og hypofosfatæmi.

Ved HR ses der oftest forhøjet *S-fibroblast growth factor* 23, hvilket medfører nedsat renal fosfatabsorption og relativt lav S-1,25-dihydroxy-vitamin D.

Den nuværende behandling med fosfat og alfacalcidol (1-alfa-hydroxy-vitamin D) kan medføre hyperparatyroidisme, hypertension, hyperkalcæmi og nefrokalcinose.

Trods medicinsk behandling ses der ofte knoglededeformiteter, dysproportioneret vækst og nedsat sluthøjde.

Lovende fremtidige medicinske behandlingsmuligheder er under udvikling, men kliniske forsøg med mennesker afventes.

ralisering, men dog ikke normalisering af parametrene [22]. Der foreligger endnu ikke resultater af anvendt FGF23-antistof/antagonist hos patienter.

Calcitonin som engangsdosis til patienter med ubehandlet X-bundet dominant HR er rapporteret at have gavnlige effekt på S-FGF23-, S-fosfat- og S-1,25(OH)<sub>2</sub>D-niveaue [23]. Effekten på S-FGF23-niveaue kan måske tilskrives calcitonins direkte effekt på osteocytterne. Resultatet af længerevarende behandling med calcitonin afventes fra igangværende studier.

Senest har behandling med konvertasehæmmeren hexa-D-arginin vist de indtil nu mest lovende resultater med normalisering af fosfatniveaue og D-vitaminhomøostasen samt komplet resolution af rakitisk- og osteomalaciforandringerne hos *hyp*-mus [24].

### Adjuverende behandling

Behandling med rekombinant væksthormon (GH) har været forsøgt for at øge sluthøjden, men det benyttes ikke som standardbehandling pga. manglende dokumenteret effekt og rapporter om forværet deformation af underekstremiteterne, radiologisk raktis og øget dysproportion [11]. I et stort, nyere studie fandt man dog en generelt øget dysproportion med alderen hos børn med XLH, og tre års GH-behandling påvirkede ikke dysproportionaliteten hos patienterne sammenlignet med hos kontrolpersoner [9]. Da det nuværende behandlingsregime især er begrænset af risikoen for hyperparatyroidisme, har PTH-hæmmeren cinacalcet kasuistisk været forsøgt med rapporteret gavnlige effekt [25, 26]. Cinacalcet er godkendt til behandling af SHPT og THPT, men ikke hos børn. Alle eksperimentelle forsøgsbehandlinger til børn er blevet suspenderet pga. risikoen for hypokalcæmi med dødelig udgang. Adjuverende behandling med thiaziddiuretika i kombination med amilorid øgede i et mindre studie TmP/glomerulær filtrationsrate og S-fosfatniveau [27], og thiazid er endvidere påvist at hindre progression af nefrokalcinose [18].

### DISKUSSION

Behandlingen med fosfat og alfacalcidol bedrer ofte knogledeformiteterne og osteomalacien ved HR, men behandlingsresponsen er varierende og ofte utilstrækkeligt med blivende knogledeformiteter, øget siddehøjde-højde-ratio og nedsat sluthøjde [7, 9]. En mulig medvirkende årsag til den insufficiante behandlingseffekt er, at fosfatbehandlingen i sig selv stimulerer til dannelse af FGF23. Hos behandlede patienter er der netop påvist højere FGF23 end hos ubehandlede patienter [28-30]. Ydermere er patogenesen bag HR kompliceret af, at det muterede protein (PHEX,

DMP1, ENPP1) selvstændigt forstyrrer knoglemineraliseringen. Der er derfor et stort behov for forbedringer af den medicinske behandling.

Behandling med FGF23-antistof/antagonist og cathepsinproteasehæmmere er mere rationel ved HR end den nuværende symptomatiske behandling, men er ikke afprøvet i klinisk praksis. Behandling med konvertasehæmmeren hexa-D-arginin er den nyeste og mest lovende fremtidige behandlingsmulighed af HR, men der vil gå endnu en årrække, før der er gennemført kliniske forsøg. Cinacalcet kan potentielt afhjælpe SHPT, men cinacalcetbehandling kan medføre fatal hypokalcæmi og er ikke godkendt til børn.

Sygdommens sjældenhed og kompleksitet berettiger til højt specialiseret, centraliseret behandling og internationalt samarbejde om forbedrede behandlingsmetoder.

### SUMMARY

Elise Torp Rahbek, Line Hougaard Nielsen, Signe Sparre Beck-Nielsen & Henrik Thybo Christesen:

Medical treatment of children with hypophosphataemic rickets  
Ugeskr Læger 2014;176:V10130629

Hypophosphataemic rickets is a rare, genetic disorder resulting in defect bone mineralisation and rickets. The current medical treatment consists of phosphate supplementation and alfacalcidol, but side effects such as secondary hyperparathyroidism and nephrocalcinosis are common. This treatment regimen often fails to prevent bone deformity and reduced final height. The rarity and complexity of these diseases call for centralised specialist care and international collaboration. Future medical treatment may be improved by addition of new promising experimental treatments.

**KORRESPONDANCE:** Henrik Thybo Christesen, H.C. Andersen Børnehospital, Odense Universitetshospital, Sdr. Boulevard 29, 5000 Odense C.  
E-mail: henrik.christesen@rsyd.dk

**ANTAGET:** 19. december 2013

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 24. februar 2014

**INTERESSEKONFLIKTER:** Ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

### LITTERATUR

1. Beck-Nielsen SS, Brock-Jacobsen B, Gram J et al. Incidence and prevalence of nutritional and hereditary rickets in southern Denmark. *Eur J Endocrin* 2009;160:491-7.
2. Beck-Nielsen SS, Pedersen SM, Kassem M et al. Fibroblast growth factor 23 – et fosfatregulerende hormon. *Ugeskr Læger* 2010;172:1521-7.
3. Bergwitz C, Juppner H. Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D, and FGF23. *Ann Rev Med* 2010;61:91-104.
4. Bergwitz C, Juppner H. FGF23 and syndromes of abnormal renal phosphate handling. *Adv Exp Med Biol* 2012;728:41-64.
5. Bastepe M, Juppner H. Inherited hypophosphatemic disorders in children and the evolving mechanisms of phosphate regulation. *Rev Endocrin Metab Dis* 2008;9:171-80.
6. Yu X, White KE. FGF23 and disorders of phosphate homeostasis. *CGFR* 2005;16:221-32.
7. Baroncelli GI, Bertelloni S, Sodini F et al. Genetic advances, biochemical and clinical features and critical approach to treatment of patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Ped Endocrin Rev* 2004;1:361-79.
8. Beck-Nielsen SS, Brusgaard K, Rasmussen LM et al. Phenotype presentation of hypophosphatemic rickets in adults. *Calc Tissue Int* 2010;87:108-19.
9. Zivicnjak M, Schnabel D, Billing H et al. Age-related stature and linear body segments in children with X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatr Nephrol* 2011;26:223-31.

10. Andersen MG, Beck-Nielsen SS, Haubek D et al. Periapical and endodontic status of permanent teeth in patients with hypophosphatemic rickets. *J Oral Rehab* 2012;39:144-50.
11. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA et al. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J Bone Min Res* 2011;26:1381-8.
12. Cheung M. Drugs used in paediatric bone and calcium disorders. *Endocrin Develop* 2009;16:218-32.
13. Schmitt CP, Mehls O. The enigma of hyperparathyroidism in hypophosphatemic rickets. *Pediatr Nephrol* 2004;19:473-7.
14. Makitie O, Kooh SW, Sochett E. Prolonged high-dose phosphate treatment: a risk factor for tertiary hyperparathyroidism in X-linked hypophosphatemic rickets. *Clin Endocrin* 2003;58:163-8.
15. Savio RM, Gosnell JE, Posen S et al. Parathyroidectomy for tertiary hyperparathyroidism associated with X-linked dominant hypophosphatemic rickets. *Arch Surg* 2004;139:218-22.
16. Alon US, Monzavi R, Lilien M et al. Hypertension in hypophosphatemic rickets – role of secondary hyperparathyroidism. *Pediatr Nephrol* 2003;18:155-8.
17. Alon U, Donaldson DL, Hellerstein S et al. Metabolic and histologic investigation of the nature of nephrocalcinosis in children with hypophosphatemic rickets and in the Hyp mouse. *J Pediatr* 1992;120:899-905.
18. Seikaly MG, Baum M. Thiazide diuretics arrest the progression of nephrocalcinosis in children with X-linked hypophosphatemia. *Pediatrics* 2001;108:E6.
19. Rowe PS, Matsumoto N, Jo OD et al. Correction of the mineralization defect in hyp mice treated with protease inhibitors CA074 and pepstatin. *Bone* 2006;39:773-86.
20. Aono Y, Yamazaki Y, Yasutake J et al. Therapeutic effects of anti-FGF23 antibodies in hypophosphatemic rickets/osteomalacia. *J Bone Min Res* 2009;24:1879-88.
21. Goetz R, Nakada Y, Hu MC et al. Isolated C-terminal tail of FGF23 alleviates hypophosphatemia by inhibiting FGF23-FGFR-Klotho complex formation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:407-12.
22. Wöhrle S, Henninger C, Bonny O et al. Pharmacological inhibition of FGFR signaling ameliorates FGF23-mediated hypophosphatemic rickets. *J Bone Min Res* 2012;28:899-911.
23. Liu ES, Carpenter TO, Gundberg CM et al. Calcitonin administration in X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med* 2011;364:1678-80.
24. Yuan B, Feng JQ, Bowman S et al. Hexa-D-Arginine treatment increases 7B2\*PC2 activity in hyp-mouse osteoblasts and rescues the HYP phenotype. *J Bone Min Res* 2012;28:56-72.
25. Raeder H, Shaw N, Netelenbos C et al. A case of X-linked hypophosphatemic rickets: complications and the therapeutic use of cinacalcet. *Eur J Endocrin* 2008;159(suppl 1):S101-5.
26. Yavropoulou MP, Kotsa K, Gotzamani Psarrakou A et al. Cinacalcet in hyperparathyroidism secondary to X-linked hypophosphatemic rickets: case report and brief literature review. *Hormones (Athens)* 2010;9:274-8.
27. Alon U, Chan JC. Effects of hydrochlorothiazide and amiloride in renal hypophosphatemic rickets. *Pediatrics* 1985;75:754-63.
28. Beck-Nielsen SS. Rickets in Denmark. *DMJ* 2012;59:B4384.
29. Carpenter TO, Insogna KL, Zhang JH et al. Circulating levels of soluble klotho and FGF23 in X-linked hypophosphatemia: circadian variance, effects of treatment, and relationship to parathyroid status. *J Clin Endocrin* 2010;95:E352-7.
30. Imel EA, DiMeglio LA, Hui SL et al. Treatment of X-linked hypophosphatemia with calcitriol and phosphate increases circulating fibroblast growth factor 23 concentrations. *J Clin Endocrin Metab* 2010;95:1846-50.