

구루병 혹은 성장 지연이 나타나는 환자가 있으신가요?

이러한 환자는 치아 문제, 두개골 이상, 뼈 및 관절의 통증 혹은 저인산혈증도 가지고 있을 수 있습니다. 진단과 조기 관리를 위해 지금 바로 XLH (X-Linked Hypophosphatemia)에 대한 정보를 확인하세요.



홈페이지 바로가기
xlhlink.asia/kr/hcp

XLH (X-Linked Hypophosphatemia)란 무엇일까요?

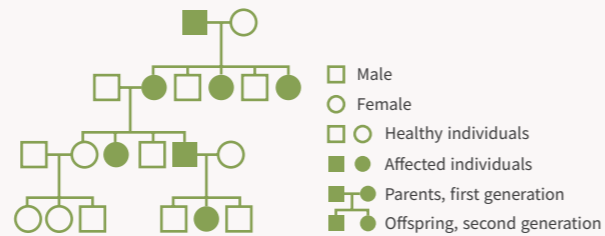
XLH는 FGF23 과잉 생성이 원인이 되어 나타나는 유전성 희귀질환으로, 만성 진행성 근골격계 질환입니다.¹⁻⁴



유병률

- XLH는 인구 20,000명 또는 60,000명당 1명 꼴로 발생합니다.^{1,4,6}

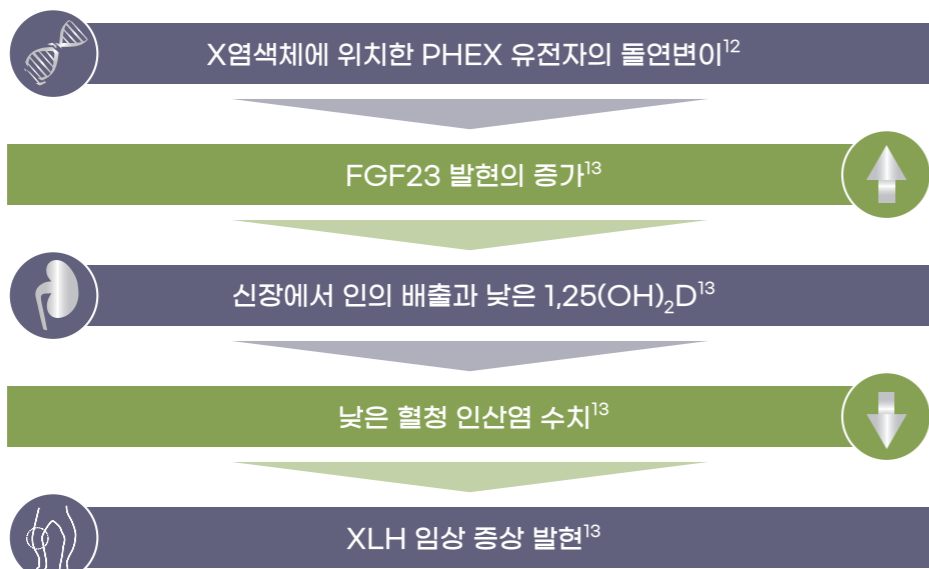
가계도 분석



유전

- XLH는 X 염색체 우성으로 유전되며, X 염색체에 위치한 PHEX 유전자의 돌연변이가 원인이 되어 발생합니다.^{5,7,8}
- 그러나, XLH의 20~30%는 가족력 없이 자발적으로 발생할 수 있습니다.⁹⁻¹¹

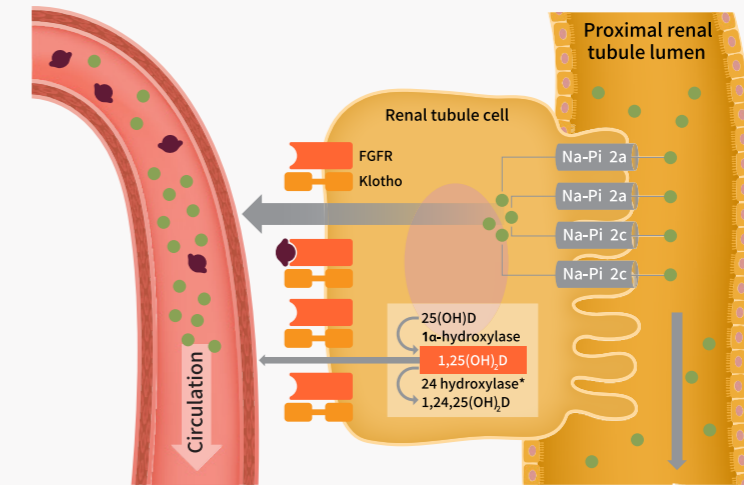
XLH의 작용기전



FGF23의 역할

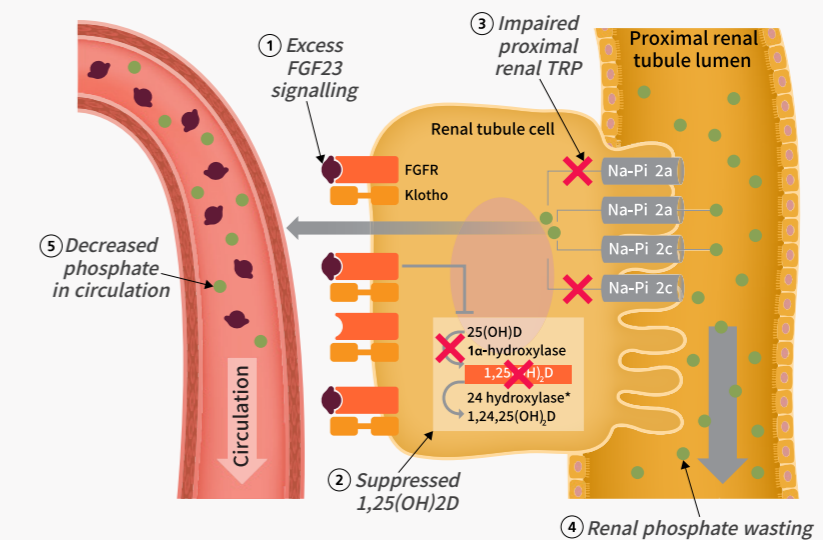
XLH에서 FGF23의 과도한 증가는 신장에서 인의 배출과 활성화된 비타민D 감소로 인해 만성 저인산혈증을 일으킵니다.^{2,3}

FGF23 in healthy individuals^{3,14-18}



- FGF23은 인산염 대사를 조절하는 뼈에서 유래한 호르몬으로, 평생동안 건강한 골격을 형성하는 데 매우 중요합니다.¹⁶
- FGF23은 신장에서 인산염의 재흡수와 1,25(OH)₂D 생성을 감소시켜 장내 인산염 흡수를 감소시킴으로써 혈청 인산염 수치를 조절합니다.^{2,19}

FGF23 in patients with XLH^{3,17,20,21}



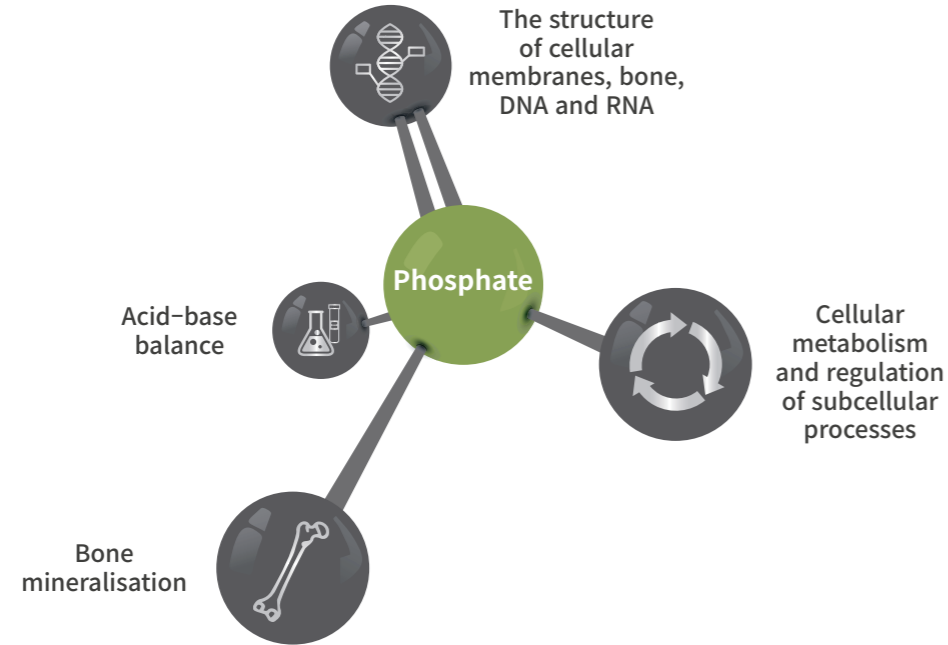
- 과도한 FGF23의 신호 전달은
 - 신장에서 인산염을 배출 시키고,
 - 1,25(OH)₂D 순환을 억제하여 장내 인산 재흡수를 감소시킵니다.^{2,19}
- 그로 인해 만성 저인산혈증은 뼈의 미네랄화를 감소시키고, 구루병/골연화증을 초래합니다.³

Legend



*Both 1,25(OH)₂D and 25(OH)D are 24-hydroxylated, however 1,25(OH)₂D is the preferred substrate 1,25(OH)₂D, 1,25-dihydroxyvitamin D; FGF23, fibroblast growth factor 23; PHEX, phosphate-regulating neutral endopeptidase, X-linked; TRP, tubular reabsorption of phosphate; XLH, X-linked hypophosphatemia

인산염의 항상성은 건강한 상태를 유지하는 데 중요하며, 다양한 생물학적 과정에 필수적입니다.¹⁶



- 요구되는 인산염의 양은 나이와 생리적 필요에 따라 다릅니다.²²
- 인산염 항상성은 대부분 1,25(OH)₂D, PTH와 FGF23에 의해 조절됩니다.²³

임상 증상²⁴⁻²⁸

환자는 다양한 증상을 나타낼 수 있습니다.

XLH는 상당한 사망률과 삶의 질 저하와 관련이 있습니다.

소아 환자	소아 및 성인 환자	성인 환자
구루병 성장지연 두개골 유합증	저 신장 성장 불균형 하지 변형 치아 농양 골연화증 뼈 통증 관절 통증 및 경직 근육 통증 근력 저하 키아리(Chiari) 기형	가성 골절 (Pseudofractures) 골관절염 다음에 포함하는 외골격 석회화 (extraosseus calcification) • 골극 (Osteophytes) • 부착부병증 (Enthesopathy) • 척추관 협착증 (Spinal stenosis) 청력 소실

기능 제한과 삶의 질

소아 환자	소아 및 성인 환자	성인 환자
보행 지연	보행 장애 보행기 사용 삶의 질 저하 사회심리적 영향 포함	일하는 능력에 영향을 주는 장애

소아 환자의 XLH 위험신호 및 증상

만약 구루병의 가족력 또는 인산염 대사 장애가 나타나는 신생아나 영아가 있다면, XLH의 진단을 고려할 수 있습니다. XLH의 위험신호는 다음을 포함합니다.



1. 하지 기형

XLH는 건강한 뼈의 미네랄화를 손상시켜 어린 아이에게 구루병 및 진행성 하지 기형을 초래할 수 있습니다.^{3,13,29} 일반적으로 생후 2년 동안 다리의 휘어짐이 나타나지만,^{3,13,29} 이 때 적절한 치료는 이동 능력과 성장 결과를 개선시킬 수 있습니다.³⁰



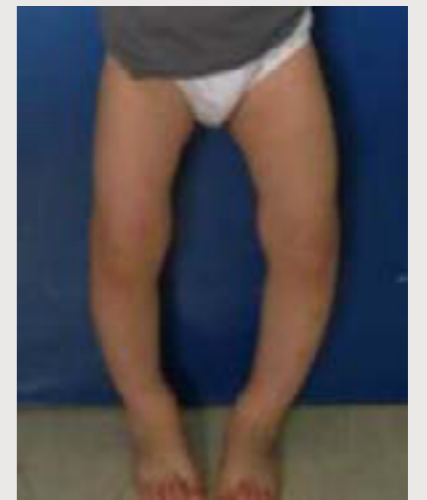
2. 뒤통거리는 걸음걸이(Waddling gait) 가 동반된 보행 지연

XLH는 근육 발달과 운동 능력에 영향을 줄 수 있습니다.^{13,31} 생후 2년 동안 소아 XLH 환자는 일반적으로 보행 지연과 비정상적인 또는 '뒤통거리는(waddling)' 걸음걸이를 보입니다.^{13,31}



3. 다리의 통증

뼈, 관절 그리고 근육 통증은 소아 XLH 환자에서 매우 흔하게 나타나며 하지 기형에 영향을 줍니다.³¹



Genu Varum in a patient with XLH³²



4. 저 신장

XLH에서 상대적으로 보존된 몸통 성장과 하지 성장 장애는 불균형한 저 신장을 초래합니다. 성장 속도의 감소는 XLH의 주요 증상 중 하나입니다.¹³



5. 비정상적인 두개골 모양

두개골 유합증은 매우 어린 두개골의 봉합선이 조기에 유합하여 정상적으로 발육하지 못하는 질환으로, XLH와 관련이 있습니다.¹³ 두개골유합증이 나타날 경우, 어린 아이의 머리 모양을 비정상적으로 만들 수 있습니다.



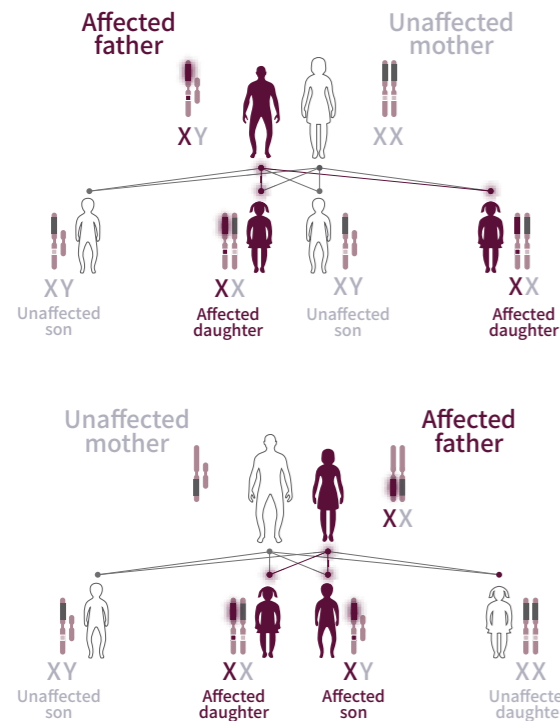
6. 치아 문제

XLH의 치아 특징으로는 외상이나 충치가 없음에도 나타나는 자연발생적인 치아 농양이 있습니다.³³ 우식성 병변이 없음에도 불구하고, XLH로 인한 상아질의 무기질화 장애는 세균 침투 및 그에 따른 치아 농양을 일으킬 수 있습니다.³⁴

위험신호나 증상이 나타날 경우, 다음의 검사 및 평가는 XLH 진단에 도움이 될 수 있습니다.

XLH 환자는 빠른 진단과 치료가 필요합니다.

Inheritance pattern



가족력¹³

- 가족력이 있다면 XLH 진단에 도움이 될 수 있습니다.
- XLH 환자의 1세대 가족 구성원은 XLH에 대한 검사가 필요합니다. (남성이 XLH인 경우, 아들은 영향을 받지 않음)
 - 가족력이 없는 경우, PHEX 유전자 검사가 도움이 될 수 있습니다.

신체적 검사

- 상세한 임상 증상 평가는 다음을 포함해야 합니다.
 - 구루병
 - 성장 지연
 - 치아 농양
 - 두개골유합증

방사선학적 검사



위험 신호

- 골간단의 컵핑(cupping)과 프레이징(fraying), 장골의 확장되고 불규칙한 physes(성장판)이 특징인 구루병^{3,13}
- 구루병 진단을 위해 무릎, 손목 및 발목의 방사선 촬영을 고려할 수 있습니다.¹³

Clinical photos are courtesy of Prof. Natascia Di Iorgi, IRCCS Istituto Giannina Gaslini (Italy)
Legs of a paediatric patient with XLH¹³

생화학적 검사

영양 결핍성 구루병(Nutritional rickets)과 XLH의 생화학적 특징¹³

Measure	Nutritional rickets	XLH
Serum Calcium	N, ↓	N
Serum Phosphate	N, ↓	↓
Urinary Phosphate	Varies	↑
ALP	↑ ↑ ↑	↑ (↑ ↑)
25(OH)D	↓ ↓, N	N

N, normal; ↓, decreased; ↓ ↓, markedly decreased; ↑, elevated; ↑ (↑ ↑), might range widely; ↑ ↑ or ↑ ↑ ↑, very elevated.

빠른 진찰과 진단 그리고 조기 치료가 필요합니다.
XLH의 조기 치료는 우수한 증상 개선과 관련이 있습니다.¹³

XLH 환자는 증상 또는 교정치료를 통해 치료받을 수 있습니다.^{24,36}

XLH 환자 케어는 다양한 분야의 전문가로부터 제공되어야 합니다.^{13,35}

REFERENCES:

1. Beck-Nielsen SS, et al. Eur J Endocrinol. 2009;160:491-97;
2. Martin A & Quarles LD. Adv Exp Med Biol. 2012;728:65-83;
3. Carpenter TO, et al. J Bone Miner Res. 2011;26:1381-88;
4. Che H, et al. Eur J Endocrinol. 2016;174:325-33;
5. Burnett CH, et al. Am J Med. 1964;36:222-32;
6. Rafaelsen S, et al. Eur J Endocrinol. 2015;174:125-36;
7. Gaucher C, et al. Hum Genet. 2009;125:401-11;
8. Mumm S, et al. J Bone Miner Res. 2015;30:137-43;
9. Whyte MP, et al. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81:4075-80;
10. Rajah J, et al. Eur J Pediatr. 2011;170:1089-96;
11. Dixon PH, et al. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83:3615-23;
12. Lo SH, et al. Qual Life Res. 2020;29:1883-93;
13. Haffner D, et al. Nat Rev Nephrol. 2019;15:435-55;
14. Kurosu H, et al. J Biol Chem. 2006;281:6120-3;
15. Andrukhova O, et al. Bone. 2012;51:621-8;
16. Penido MG, Alon US. Pediatr Nephrol. 2012;27:2039-48;
17. Christakos S, et al. Physiol Rev. 2016;96:365-408;
18. Bikle DD. Chem Biol. 2014;21:319-29;
19. Kinoshita Y, Fukumoto S. Endocr Rev. 2018;39:274-91;
20. Huang X, et al. Bone Res. 2013;2:120-32;
21. Quarles LD. J Clin Invest. 2008;118:3820-8;
22. Pettifor JM. Eur J Pediatr. 2008;167:493-9;
23. Bacchetta J, et al. Metabolism. 2020;103S:153865;
24. Dahir K, et al. J Endocr Soc. 2020;4(12):bvaa141;
25. Linglart A, et al. Endocr Connect. 2014;3:R13-R30;
26. Linglart A, et al. ICCBH 2015. Poster P198;
27. Haffner D, et al. Pediatrics. 2004;113:e593-6;
28. VeilleuxLN, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:E1492;
29. Beck-Nielsen SS, et al. Orphanet J Rare Dis. 2019;14(1):58;
30. Imel EA, et al. Lancet. 2019;393:2416-27;
31. Skrinar A, et al. J Endocr Soc. 2019;3:1321-1334;
32. Gizard A, et al. Endocr Connect. 2017;6(8):566-573;
33. Lee BN, et al. Restor Dent Endod. 2017;42(2):146-151;
34. Chaussain-Miller C, et al. Oral Dis. 2007;13(5):482-9;
35. Raimann A, et al. Wien Med Wochenschr. 2020;170:116-3;
36. Seefried L, et al. Osteoporos Int. 2021;32:7-22.



*본 제작물은 친환경 용지 및 친환경 용기류임으로 제작되었습니다.



서울특별시 강남구 논현로 430(역삼동), 11층(아세아타워빌딩) (우)06223
 Tel 02-3471-4321 Fax 070-7950-0111 <https://www.kyowakirin.com/kr/>
 의료인전용 포털사이트 <https://www.drkyowakirin.com/> XLH Link <https://xlhlink.asia/kr/hcp>