



The 10<sup>th</sup> Pediatric Endocrine Update 2022  
 "Highlights in Pediatric Endocrinology"

# New Insights in X-linked Hypophosphatemic Rickets



**Professor Craig Munns**

Head, Mayne Academy of Pediatrics  
 Director, Child Health Research Center  
 The University of Queensland, Australia

## Case of X-linked hypophosphatemic rickets (XLH)

생후 7개월 된 남아가 하지가 흰 증상을 나타냈습니다. 그는 임신 39주째에 태어났으며, 생후 7개월까지는 정상적인 발달을 보였습니다. 그의 키는 64.5cm (10-25퍼센타일), 체중은 7.5kg (25-50퍼센타일)이었습니다. 뼈나 성장 장애와 관련된 가족력은 없었습니다. 그는 두개골 전두부 돌출, 갈비뼈에서의 구루병 염주, 볼록한 손목 증상을 나타냈으며, 그 외 전신 검사에서는 특이사항이 없었습니다.

X-레이에서는 성장판의 cupping과 flaring 이 나타나 구루병 소견을 보였습니다.

혈액검사 결과 XLH의 전형적인 특징인 정상 칼슘혈증(2.3 mmol/L, 9.2 mg/dL), 저인산혈증(0.7 mmol/L, 2.2 mg/dL), 증가된 혈청 알카리성 포스파타제 (ALP, 586 IU/L) 그리고 정상 PTH(6.2 pmol/L, 58 pg/mL)를 나타냈습니다.

유전자 검사 결과 PHEX 유전자(c.151C > T)의 병원성 변이를 나타냈습니다. 그는 인산염과 칼시트리올로 표준 치료를 시작하였으며, 용량은 점차 증가시켰습니다.

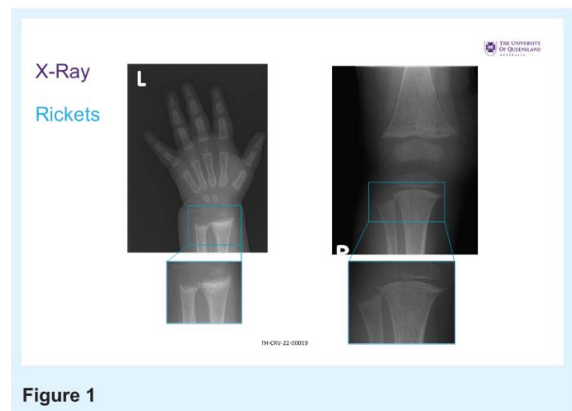
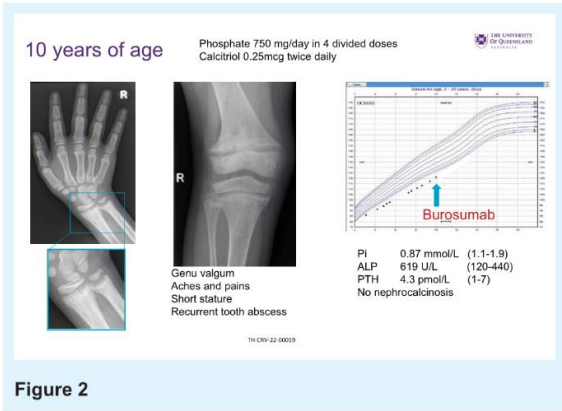


Figure 1

그는 10살 때, 치료 요법을 잘 준수했음에도 불구하고 여전히 구루병 증상이 있었습니다. 그는 외반슬, 통증, 저신장, 반복되는 치아 농양과 같은 문제가 있었습니다. 그는 낮은 혈청 인산염과 증가된 ALP를 나타냈으며, 신석회증은 없었습니다.

Burosumab 치료(2주마다 0.8mg/kg 투여) 18개월 후, 외반슬은 개선되었습니다. X-레이에서 더 이상 구루병 증상을 보이지 않았습니다.



그는 사지 통증이나 치아 농양이 없었으며, 혈청 인산염과 ALP는 정상범위 내에 있었습니다.

## Phosphate metabolism and regulation

모든 구루병은 낮은 혈청 인산염이 원인이 되어 발생합니다. 여과된 대부분의 인산염은 NaPi-IIa와 NaPi-IIc에 의해 근위세뇨관에서 재흡수됩니다. 전체적으로 여과된 인산염의 90-95%는 신장에서 재흡수되며, 이는 주로 섬유아세포 성장인자23(FGF23), PTH에 의해 조절되며, 인슐린 유사 성장인자 1(IGF-1), 인슐린, 티록신과 같은 다른 기타 호르몬에 의해서도 조절됩니다. 장내 인산염 흡수는 세포 내 또는 NaPi-IIb의 활성 메커니즘을 통해 이루어집니다. 약 30%가 1,25(OH)<sub>2</sub> 비타민D에 의해 조절됩니다.<sup>(1)</sup>

인산염 대사의 주요 조절자는 FGF23이며, 251개의 아미노산 단백질로 그 유전자는 염색체 12p13에 위치합니다. 혈청 인산염 수치를 낮추는 파스파토닌이며, 2000년에 처음 보고되었습니다. FGF23의 분비는 식이 인산염과 1,25(OH)<sub>2</sub>비타민D에 의해 흡수됩니다. 골세포(osteoblasts와 osteocytes)에 의해 분비되며 활성화되기 위해서는 공동수용체인 Klotho가 필요합니다. FGF23은 신장에서 NaPi-IIa와 NaPi-IIc의 발현을 감소시켜 인산염 배출을 증가시킵니다. 그리고 25OH 비타민D의 1-알파 하이드록실화를 감소시켜 장에서 인산염 흡수를 감소시킵니다.

따라서 과잉 FGF23는 신장 인산염 재흡수를 감소시키고, 혈청 인산염의 감소, 1,25(OH)<sub>2</sub> 비타민D의 활성화를 감소시킵니다. FGF23의 과잉발현은 혈청 인산염 수치를 감소시키고 골연화증(미네랄화되지 않는 골격)을 유발합니다.

PHEX유전자의 결함은 혈장 FGF23의 증가를 초래합니다.<sup>(2),(3)</sup> 유전성 구루병의 가장 흔한 형태이며, 유병률은 1:20,000 또는 1:50,000을

나타냅니다. XLH는 주로 X-연관 우성 유전되지만, 가끔 산발적으로 발생합니다. 혈액 검사는 저인산혈증, ALP 증가, 정상 또는 약간 증가된 PTH, 정상 혈청 칼슘과 25OH비타민D, 낮거나 정상 1,25(OH)<sub>2</sub> 비타민D 그리고 증가된 FGF23 (가끔 낮은 혈청 인산염으로 부적절하게 정상으로 나타날 수도 있음)을 나타내고, 소변 검사는 소변에서 인산염의 소실을 나타내는 TMP/GFR(사구체여과율에 대한 인산염의 신세뇨관 재흡수 비율)이 감소됩니다.

XLH는 신체 여러 기관에 장애를 나타내는 질환입니다. 소아는 콜레칼시페롤로 구루병이 완전히 치유되지 않거나, 장골의 기형, 저신장, 두개골유합증, 키아리 기형, 낮은 골질 치유 능력, 근육의 약화, 근육과 뼈의 통증, 치아농양과 치주질환이 나타날 수 있습니다. 성인 환자에서는 부착부병증(인대, 힘줄 또는 관절낭 석회화), 골극, 골관절염, 가성골절, 불충분한 골질, 청력 손상, 시신경 위축과 척추관 협착증이 발생할 수 있습니다. 모든 환자는 인산염과 칼시트리올 치료로 인해 2차, 3차 부갑상선기능항진증, 신석회화증, 신부전, 고혈압 그리고 이소성 석회화와 같은 합병증이 나타날 수 있습니다.

소아 XLH 환자의 치료 목적은 성장과 발달을 정상화하고, 골연화증과 구루병을 개선시키고, 휘어진 다리를 곧게 펴고, 뼈의 통증을 개선시키고, 혈청 ALP수치를 개선하고, 치아 농양을 줄이고, 치료로 인한 합병증을 피하는 것입니다.<sup>(3), (4), (5)</sup> XLH의 기존 치료 요법은 부갑상선기능항진증을 피하고 인산염 재흡수를 개선하기 위해 인산염을 하루 20 - 60 mg/kg, 활성형비타민D를 칼시트리올 형태로 하루 20 - 30 ng/kg을 복용하는 것을 포함합니다. (부갑상선기능항진증이 발생할 수 있으므로 인산염 단독으로는 복용하지 않습니다.) 인산염은 위장관 부작용을 피하기 위해 유지 용량의 1/3로 시작하고, 용량은 느리게 증가시킵니다. 인산염의 일반적인 용량은 750mg/day이며 4-5회 나누어 복용합니다. 칼시트리올은 250ng을 1일 2회 복용합니다. XLH의 임상적 개선은 복약 순응도와 치료의 합병증에 따라 다양하게 나타날 수 있습니다. 성장, 혈청 생화학지표, 소변 생화학지표, X-레이 골 연령, 신장 초음파 검사가 필요합니다.

한 연구에서는 12개월에 치료를 시작하는 것이 12개월 이후에 치료를 시작하는 것보다 더 나은 최종 성인 키의 결과를 보여주었습니다.<sup>(6)</sup>

유전자 발현과 복약순응도에 따라 다양한 결과가 나타날 수 있음을 유의해야 합니다. 인산염과 칼시트리올의 적절한 치료에도 불구하고, 모든 환자는 저신장을 나타냅니다. 신석회화증은 XLH를 가진 환자(50-80%)에서 피할 수 없는 부작용입니다. 신석회화증이 지속

악화된다면, 인산염과 칼시트리올 용량을 줄여야 하며, 티아자이드 이뇨제의 사용을 고려할 수 있습니다. 인산염과 칼시트리올 치료는 위장관계 부작용(인산염으로 인한 소화 불량, 설사), 부갑상선기능항진증, 고칼슘혈증, 고칼슘뇨증, 신석회화증, 만성 신장장애, 고혈압 그리고 이소성 석회화 등의 리스크를 증가시킬 수 있습니다.

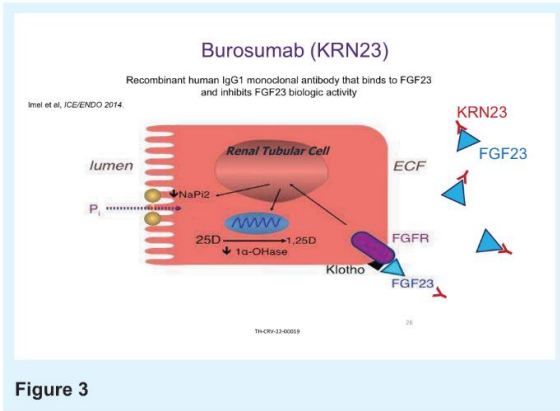


Figure 3

XLH 치료의 어려움이 있었기 때문에, 유전자재조합 인간 IgG1 단클론항체 Burosumab(KRN23)이 XLH치료제로 개발되었습니다. FGF23에 결합하여 FGF23의 생물학적 활동을 억제함으로써, Burosumab은 소변으로 인산염 소실을 막고, 정상적인 혈청 인산염과 정상적인 미네랄화를 유지할 수 있게 합니다.

1-12세 소아를 대상으로 한 Burosumab의 3상 연구는 국제적으로 다기관에서 진행하였으며, 무작위 배정으로 Burosumab을 phosphate와 calcitriol(기존 요법)의 대조군과 비교한 임상시험입니다. (7), (8)

**Conclusions of Burosumab in XLH**

- X-linked hypophosphataemia is the most common form of genetic rickets
- Chronic and debilitating multi-system disorder
- Phosphate and calcitriol provide partial therapy – significant side-effects
- Burosumab – FGF23 antibody offers the opportunity for improved outcome
- The magnitude of improvement in phosphate homeostasis, rickets, and bowing were consistently greater with Burosumab than conventional therapy in both younger and older children
- Burosumab showed greater improvement in height Z-score compared to PVID in younger subjects, suggesting a critical developmental period for intervention
- Burosumab
  - Improves physical function and Pain Interference
  - Clinically meaningful improvements in Fatigue
- There were no concerning safety findings with Burosumab
- Interdisciplinary care is essential

Thalwani 2012 THCRV-22-00053 CHOC-1406-00008 44

Figure 4

61명의 소아 환자가 포함되었으며, 연령별(5세 미만과 5세 이상)과 구루병 중등도에 따라 계층화 하였습니다. 치료 64주 후에, 두 연령군

모두에서 공복 혈청 인산염, TMP/GFR, 혈청 ALP가 부로수맵 군에서 기존 요법보다 더 우수하게 나타났습니다. 한 24세 여성 XLH 환자는 Burosumab 치료 48주 후에 장골의 골생검에서 유골(미네랄화되지 않은 뼈)의 감소를 보여주었습니다. 방사선학적으로도 구루병의 개선이 나타났습니다. 키 Z-점수는 5세미만에서 Burosumab군은 기존 요법보다 0.2점이 더 높았고, 5세이상에서는 Burosumab군이 기존 요법보다 0.09점 높았습니다. 치료 64주 짜에 연간 성장률은 Burosumab군에서 6.65cm, 기존 요법군은 5.94cm였습니다. 치료 40주 짜에 Burosumab군에서 기능, 통증, 삶의 질이 상당히 더 나은 결과를 나타냈습니다. 신체적 기능과 통증에서 통계적 차이는 나타나지 않았습니다. 보호자에 의해 평가된 삶의 질은 신체 건강 지표에서는 개선되었지만, 정신 건강 지표에서는 유의한 차이는 없었습니다. 임상 연구에서 Burosumab군의 발열 빈도는 더 높았지만, 실제 임상 현장에서 발열을 경험한 환자는 보지 못했습니다. 160주간 장기적으로 Burosumab을 투여한 26명의 소아 환자는 혈청 인산염, 소변 인산염, 혈청 1,25(OH)<sub>2</sub> 비타민D 그리고 구루병에서 지속적으로 더 나은 치료적 이점을 나타냈습니다. (9)

## Q & A

**Q. Burosumab을 투여하기 전에 혈청 FGF23 수치와 PHEX 유전자 검사가 필요한가요?**

**A :** 네. 투여를 시작하기 전 XLH 진단을 위해 수행되어야 합니다.

**Q. Burosumab은 다른 저인산혈증 구루병에서도 효과적인가요?**

**A :** Burosumab은 FGF23 과잉으로 인해 발생하는 저인산혈증의 모든 종류에서 효과적이어야 합니다. TIO(Tumor-Induced Osteomalacia)에도 효과적이라는 근거가 있었습니다.

**Q. Burosumab 투여 후에 개선되는 결과의 순서는 어떤지요?**

**A :** TmP/GFR의 개선 > 혈청 인산염의 개선 > 혈청 ALP 감소(몇 달 소요됨) > 구루병의 개선 (6-12개월) > 성장 개선  
\*통증은 치료 후 3개월 또는 일부 환자에서 6-12개월 이내에 가라앉을 수 있습니다.

**Q. Burosumab 치료가 가능한 가장 어린 나이는 몇살인가요?**

**A :** 12개월입니다.

**Q. Burosumab 의 치료 동안 혈청 인산염은 어느정도여야 하나요? 정상 범위 내에서 좀 더 낮거나 중간 정도를 유지하는 것이 더 좋은가요?**

**A :** 관련 데이터는 없습니다. 정상 범위의 혈청 인산염을 유지하면 됩니다.

**Q. Burosumab 치료를 시작하기 전에 인산염과 칼시트리올의 용량 조정이 필요한가요?**

**A :** 인산염과 칼시트리올의 Burosumab의 투여 2주 전 중단해야 하며, Burosumab을 투여하기 전에 환자가 혈청 인산염 수치가 낮은 상태인지 확인해야 합니다.

**Q. Burosumab 치료가 가능한 가장 어린 나이는 몇살인가요?**

**A :** 12개월입니다.

**Q. 성인 환자에서 Burosumab 의 치료는 계속되어야 하나요?**

**A :** 성인에서의 치료는 통증 개선, 기능적 골절 치유, 골연화증에 도움이 될 수 있습니다. 치료 간격은 4주 단위이며, 치료 중단에 대한 데이터는 없습니다. 증상이 호전되면 8주 단위로 투여 간격을 늘릴 수 있습니다.

### References

1. Wilz DR, Gray RW, Dominguez JH, Lemann J Jr. Plasma 1,25-(OH)<sub>2</sub>-vitamin D concentrations and net intestinal calcium, phosphate, and magnesium absorption in humans. *Am J Clin Nutr.* 1979; 32(10): 2052 - 60.
2. The HYP Consortium. A gene (PEX) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Nat Genet.* 1995; 11(2): 130 - 6.
3. Imel EA, Biggin A, Schindeler A, Munns CF. FGF23, Hypophosphatemia, and emerging treatments. *JBMR Plus.* 2019; 3(8): e10190. Published 2019 May 13. doi:10.1002/jbm4.10190.
4. Glorieux FH, Marie PJ, Pettifor JM, Delvin EE. Bone response to phosphate salts, ergocalciferol, and calcitriol in hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets. *N Engl J Med.* 1980; 303(18): 1023 - 31.
5. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KL. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res.* 2011; 26(7): 1381 - 8.
6. Mäkitie O, Doria A, Kooh SW, Cole WG, Daneman A, Sochett E. Early treatment improves growth and biochemical and radiographic outcome in X-linked hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(8): 3591 - 7.
7. Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP, et al. Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphatemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2019; 393(10189): 2416 - 27.
8. Padidela R, Whyte MP, Glorieux FH, et al. Patient-reported outcomes from a randomized, active-controlled, open-label, phase 3 trial of burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphatemia. *Calcif Tissue Int.* 2021; 108(5): 622 - 33.
9. Linglart A, Imel EA, Whyte MP, et al. Sustained efficacy and safety of burosumab, a monoclonal antibody to FGF23, in children with X-linked hypophosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022; 107(3): 813 - 24.



Kyowa Kirin Co., Ltd.  
서울특별시 강남구 논현로430(역삼동), 11층(아세아타워)  
(우) 06223 Tel. 02-3471-4321 Fax. 070-7950-0111  
<https://www.kyowakirin.com/kr>  
의료인 전용 포털사이트 <https://www.drkyowakirin.com>  
Copyright (C) Kyowa Kirin Korea Co., Ltd. All Rights Reserved.

크리스비타를 투여 하기 전, 제품 허가사항을  
확인하시기 바랍니다.  
This material is for Healthcare Professionals Only