

Familiární hyperkalcemie a hypofosfatemie a jejich význam v diferenciální diagnostice poruch kalcium-fosfátového metabolismu

I. Žofková

Endokrinologický ústav Praha, ředitel doc. MUDr. Vojtěch Hainer, CSc.

Souhrn: Hyperkalcemie a hypofosfatemie jsou projevy poměrně vzácných familiárních onemocnění, která však mají mimořádný diferenciálně diagnostický význam. Mutace v receptoru pro kalcium (*CaSR*) se klinicky manifestuje jako familiární hypokalcicurická hyperkalcemie (FHH) nebo jako vysoce závažná novorozenecká hyperparatyreóza. Extrémně vzácná je hyperkalcicurická hypokalcemie. Prognóza nejčastější formy mutace v *CaSR* – FHH je sice považována za onemocnění benigní, nicméně je-li přehlédnuta, může vést k mylné diagnóze primární hyperparatyreózy. Prognóza a léčebné postupy jsou však u obou onemocnění zásadně odlišné. Familiární hypofosfatemie se vyskytuje v rámci hereditární křivice, která je důsledkem nedostatečné produkce aktivního metabolitu vitamínu D nebo poruchy funkce receptoru pro vitamin D (VDR). Nejčastěji se manifestuje jako dominantní hypofosfatemická křivice vázaná na X receptor (receptor pro retinoid) nebo autozomálně dominantní hypofosfatemická křivice. Velmi vzácná je forma autozomálně recesivní. Vždy je třeba vyloučit hypofosfatemii onkogenní. V práci jsou diskutovány otázky patogeneze, diferenciální diagnostiky a léčby familiární hypokalcicurické hyperkalcemie a hereditární hypofosfatemické křivice.

Klíčová slova: hypokalcicurická hyperkalcemie – primární hyperparatyreóza – hypofosfatemie – hereditární křivice

Familial hypercalcemia and hypophosphatemia: importance in differential diagnosis of disorders in calcium-phosphate metabolism

Summary: Hypercalcemia and hypophosphatemia are symptoms of two relatively rare hereditary diseases and are extraordinarily important from the standpoint of the differential diagnosis. Mutation in calcium sensing receptor gene (*CaSR*) clinically manifests as familial hypocalciuric hypercalcemia (FHH) or as the much more serious neonatal hyperparathyreosis. Hypercalciuric hypocalcemia is extremely rare. Prognosis for the most frequent mutations in the *CaSR* gene FHH is considered benign; nevertheless, if overlooked it can lead to an incorrect diagnosis of primary hyperparathyreosis, which has a fundamentally different prognosis and treatment. Familial hypophosphatemia sometimes occurs as hereditary rickets, which is a consequence of insufficient production of vitamin D-hormone or abnormal function of vitamin D receptors (VDR). The disease manifests as X-linked dominant hypophosphatemic rickets or autosomal dominant hypophosphatemic rickets. Autosomal recessive form is very rare. Oncogenic hypophosphatemia should be excluded in differential diagnosis. In this review the issues of pathogenesis, differential diagnosis and treatment of FHH and hypophosphatemic rickets are discussed.

Key words: hypocalciuric hypercalcemia – primary hyperparathyreosis – hypophosphatemia – hereditary rickets

Úvod

Kalcium je významný druhý posel regulující na intracelulární úrovni řadu fyziologických funkcí, mj. také sekreci hormonů a svalovou kontrakci. Pro regulaci homeostázy kalcia má klíčový význam kalcium extracelulární, které se váže na specifický receptor cílových tkání (*CaSR*) a jako první posel reguluje jejich funkci [32]. Gen pro *CaSR* je lokalizován na krátkém raménku 3. chromozomu (FBHH3q) [13] a kontroluje expresi *CaSR* tkáněmi, které přímo zasahují do řízení metabolismu kalcia (hlavní buňky paratyreoidey, vzestupné raménko Henleho kličky, sliznice ten-

kého střeva, kost a tyreoida), ale i tkáněmi, které s homeostázou kalcia bezprostředně nesouvisí (mozek, kůže, pankreas). *CaSR* má 2 domény, hydrofilní extracelulární aminoterminální doménu (kde bývají lokalizovány inaktivační i aktivační mutace) a hydrofobní karboxyterminální transmembránovou doménu přenášející signál ze zevního prostředí ke G proteinu na vnitřní straně buněčné membrány a dále pak k intracelulárním responsivním elementům [15,30]. Fyziologická funkce *CaSR* spočívá v útlumu nepřiměřeně vysoké sekrece parathormonu (PTH) a spolu s receptorem pro vita-

min D (VDR) brání vzniku hyperkalcemie. Fenotypem inaktivační mutace v genu pro *CaSR* je familiární hypokalcicurická hyperkalcemie.

Kromě familiární hyperkalcemie může být diferenciálně diagnostickým problémem i hereditární hypofosfatemie způsobená poruchou reabsorpce fosfátu v proximálním tubulu s následnou extrémní ztrátou iontu močí. Efektivní aktivace receptoru pro vitamin D (VDR) závisí na struktuře molekuly ligandu, intracelulární translokaci, přítomnosti funkčních jaderných kofaktorů a především také volného receptoru X pro retinoid. Zatím ještě ne zcela jasná

je úloha membránových VDR. Porucha signalizační kaskády v důsledku mutace v genu pro VDR nebo vrozené nedostatečnosti 1 α -hydroxylázy s následným deficitem D-hormonu se manifestuje jako hereditární křivice [11]. Dnes se připouští možnost kauzálního působení nepřiměřeně vysoké aktivity peptidických molekul regulujících homeostázu fosfátů: MEPE (matrix extracellular phosphoglycoprotein, FRP-4 (frizzled-related protein 4), DMP1 (dentic matrix protein 1) a především FGF (fibroblastové růstové faktory) 7 a 23. Mimořádný význam má zvláště FGF23, jehož fosfaturický efekt souvisí s aktivitou Klotho peptidu [14]. Za fyziologických podmínek produkce obou peptidů je zpětně kontrolována hladinami fosfátů a vitamínem D. Při selhání této zpětnovazebné regulace vysoká produkce těchto molekul vede k hyperfosfaturii a hypofosfatemii [33].

Hypokalciurická hyperkalcemie

Inaktivační mutace v genu pro *CaSR* se u heterozygotů manifestuje jako benigní familiární hypokalciurická hyperkalcemie (FHH), u homozygotů většinou jako vysoce závažná neonatální hyperparatyreóza [32]. U nás novou heterozygotní mutaci v *CaSR* (R185Q) popsali Obermannova et al [29]. Familiární hyperkalcemie může být důsledkem nejen mutace, ale i polymorfismu v genu pro *CaSR*, což dokládá případ asociace hyperkalcemie s polymorfismem A986S [20]. Aktivační mutace se naopak manifestuje jako autozomálně dominantní hyperkalciurická hypokalciemie nebo jako Barterův syndrom (typ V) [10]. Byly popsány i případy léky (gentamicin nebo amikacin) indukované aktivační mutace v *CaSR* s projevy renální tubulární acidózy a hyperkalciurie [18].

Význam familiární hypokalciurické hyperkalcemie v diferenciální diagnostice

FHH je považována za onemocnění benigní. Vysoké hladiny kalcia při nízké exkreční frakci kalcia (clearance kal-

cia/clearance kreatininu) jsou klinicky asymptomatické, a proto může onemocnění někdy až do dospělosti unikat pozornosti. Při náhodném zjištění hyperkalcemie je nejprve třeba vyloučit primární/terciární hyperparatyreózu (PHPT). Stupeň hyperkalcemie bývá u PHPT a FHH srovnatelný, ale hladiny PTH a 1,25(OH)₂ vitamínu D₃ a exkreční frakce kalcia jsou u PHPT vyšší, a to i při normální kalciurii.

PHPT může být izolovaná nebo je součástí polyglandulárního onemocnění typu MEN1 [8]. Diagnózu FHH potvrdí rodinná anamnéza spolu s genetickou analýzou, která mimoto diferencuje mutace vrozené od mutací vzniklých de novo. Nemocní s FHH mají většinou normální funkci ledvin, což nebývá pravidlem v případě děletrvajících PHPT. Zjištění normálních nebo jen lehce zvýšených hladin PTH neprůkaznost adenomu paratyreoidey (gama graficky, MRI, CT nebo sonograficky) a zvláště pak při hodnotách exkreční frakce kalcia < 0,01 u nemocného lze vyloučit primární hyperparatyreózu, a zabránit tak zbytečnému chirurgickému zákroku. Je třeba poznamenat, že stanovení exkreční frakce kalcia je vyšetřením jednoduchým, nezatiženým chybou 24hodinového sběru moče. Při podezření na FHH provádíme vyšetření krve a moče také u rodinných příslušníků pacienta.

Vysoké hladiny kalcia v séru jsou často průvodním jevem malignit, u nichž vznikají v důsledku aktivované resorpce kosti a zvýšení reabsorpce kalcia v ledvině při nadprodukci PTHrp (parathormone related peptide) [24]. Hladiny intaktního PTH jsou naopak suprimované. Onkogenní hyperkalcemie může být někdy i jediným projevem nádoru (nejčastěji karcinomu v oblasti hlavy a krku, plic, ledvin, jater, prsu nebo lymfomu) v jeho začátku. Náhodně zjištěná hyperkalcemie může mít proto význam pro časnou onkologickou diagnostiku.

Hyperkalcemie provází také granulomatózní onemocnění (tbc, sarkoidóza, histoplazmóza, koccidomykóza) [4]. Může souviset i s dlouhodobým uží-

váním vysokých dávek některých léků (thiazidy, vitaminy D a A nebo lithium) [6]. U hemodialyzovaných pacientů bývá projevem intoxikace alumi-niem. Bývá zjišťována u endokrinopatií (hyperthyreóza, Addisonova nemoc, akromegalie a feochromocytom). Diagnostický význam má i fakt, že hyperkalcemie jakékoliv etiologie snižuje sekreci somatotropinu [7]. Proto k základnímu vyšetření, kromě stanovení minerálů v krvi a moči a lokalizačních vyšetření (časná a pozdní fáze akumulace ⁹⁹Tc ve štítné žláze, sonografie, CT nebo MRI krku), patří i celkové vyšetření endokrinologické.

V lidském genu pro *CaSR* bylo popsáno více než 100 mutací, které mohou být příčinou různých variant FHH. Z novějších lze zmínit inaktivační mutaci *Gln459Arg*, jejímž důsledkem může být jen subklinické snížení citlivosti receptoru na kalcium, a plně vyvinutý obraz FHH se vyvine až u potomků nositele této mutace, na něž je přenášena autozomálně recesivně [22]. Heterozygotní mutace *319delA* byla nedávno objevena u vzácné kombinace FHH a primární hyperparatyreózy [40]. Případ spojení obou onemocnění byl popsán také u 16letého pacienta s hyperparatyreózou, u něhož po úspěšném odstranění adenomu paratyreoidey došlo jen k neúplné normalizaci kalcemie, aniž se podařilo prokázat další adenom [3].

Jak bylo zmíněno, FHH je považována za onemocnění benigní. Nejsou známy případy progresy hyperkalcemie do maligní formy. Nezodpovězena však zůstává otázka poškození skeletu, event. dalších tkání. *CaSR* je exprimován také v kosti, kde příznivě moduluje kostní remodelaci tím, že aktivuje proliferaci a diferenciaci osteoblastů a současně stimuluje apoptózu osteoklastů. Demineralizace kosti v převážné většině případů FHH však nebývá diagnostikována. Nicméně Mohammed et al [27] publikovali případ 57leté Afroameričanky s atraumatickou frakturou žeber a kotníku při osteopenii, u níž byl následně prokázán komplex (zřejmě získaných) mutací v genu pro *CaSR* bez

pozitivní rodinné anamnézy. Proto autoři doporučují u nevysvětlených mnohočetných atraumatických fraktur pomýšlet i na toto onemocnění, a to i v případě jeho neprůkaznosti v rodině. FHH byla náhodně zjištěna u 77letého muže bílé rasy s hyperkalcemií a chondrokalcinózou [39]. I když kauzální souvislosti atraumatických fraktur nebo chondrokalcinózy s FHH nebyly u těchto případů potvrzeny, úplná benignita onemocnění může být někdy nejistá.

Léčba familiární hypokalciurické hyperkalcemie

FHH většinou nevyžaduje léčbu. Je však třeba zvážit vliv celoživotního působení hyperkalcemie na organismus (kalcifikace měkkých tkání včetně cév, zmiňně vzácné případy postižení skeletu nebo chrupavky). U závažnější hyperkalcemie byla s větším či menším úspěchem zkoušena analoga D-hormonu. Zásadní posun v potenciální léčbě FHH nastal s objevením kalcimimetik (např. R568), korigujících signální defekt v *CaSR* [23,34]. Kalcimimetika jsou mimoto příslibem úspěšné léčby závažných forem hyperkalcemie jiného původu, např. u nemocných s chronickým selháváním ledvin, u onkogenní hyperkalcemie (karcinomy tlustého střeva, mammy nebo prostaty) nebo u případů PHPT, kdy excize adenomu není ze závažných důvodů možná. Řada autorů zmiňuje i potenciální využití kalcimimetik u neonatální hyperparatyreózy, ale přímo takto zaměřená klinická studie publikována nebyla.

Kromě inaktivační mutace v *CaSR* se může vzácně vyskytnout i aktivační mutace manifestující se jako autozomálně dominantní hypoparatyreóza. Hypokalcemie související s aktivační mutací v genu příznivě odpovídá na kalcilytika indukci pulzatilní sekrece PTH [5]. Diferenciálně diagnosticky je třeba vyloučit hypokalcemii autoimunitní.

Novorozenecká hyperparatyreóza způsobená inaktivační mutací *CaSR* vyžaduje operativní řešení. V předoperační přípravě je třeba snížit extrémně

vyšší hodnoty kalcemie. Při hroící hyperkalcemické krizi se osvědčil kalcitonin v nitrosvalové formě. Nezbytná je rehydratace, indukce solní diurézy a aplikace kličkových diuretik (furosemid), event. aplikace bisfosfonátu (pamidronát).

Hypofosfatemie jako projev hereditární křivice

Křivice rezistentní na vitamin D byla poprvé popsána Fuller Albrightem v roce 1937. Nejčastěji se manifestuje jako dominantní hypofosfatemická křivice rezistentní na vitamin D (vázaná na X receptor) nebo jako autozomálně dominantní hypofosfatemická křivice. Pro tento typ (I) je charakteristická nízká hladina fosfátů a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ v séru. Její variantou je polyostotická fibrózní dysplazie (McCune-Albrightův syndrom). Hereditární křivice typu II je vzácná autozomálně recesivní porucha, pro niž jsou naopak typické vysoké hladiny $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ a někdy hypokalcemie.

Genetické analýzy ukázaly, že vrozená hypofosfatemická křivice typu I se vyvíjí na bázi mutace v α genu *P450c1* na chromozomu 12 a následného deficitu 1α -hydroxylázy nebo mutace v genu *FGF-23* (na chromozomu 12p13) [2,25]. Kauzální vztah k hypofosfatemické křivici má také inaktivační mutace v genu *PHEX* (fosfát-regulující gen) [19]. Bodové mutace (*C59S*, *Q394X*, *W602*) byly identifikovány u příslušníků několika rodin s hypofosfatemickou křivicí typu I [9]. Bezprostřední příčinou hypofosfatemie je pravděpodobně cirkulující fosfatonin, který tlumí expresi fosfátového kotransportéra v proximálním tubulu ledviny [1] nebo vysoká sérová hladina faktoru FGF23 [12,35]. Extrémní ztráty fosfátu močí a následný deficit iontu v kostní tkáni jsou pak příčinou poruchy mineralizace skeletu.

Hereditární křivice typu II vzniká nejčastěji na podkladě mutace v genu pro VDR. Novou mutaci u tohoto typu (*c.716delA*) nedávno identifikovali Kanakmani et al [21].

Prevalence a klinický obraz hereditární křivice

Prevalence hereditární křivice je 1 ku 20 000. Projevuje se typickými kostními deformitami dolních končetin, pomalým růstem a anomáliemi zubů. Diagnózu potvrdí nález hypofosfatemie při snížené maximální tabulární reabsorpci fosfátu (TmP/GF) a vysokých hladinách kostního izoenzymu alkalické fosfatázy. Kalcemie bývá normální. Hladina PTH je také v mezích normy nebo lehce nad hranici horní normy. $1,25(\text{OH})_2$ vitamin D v séru sice odpovídá referenčním mezím, ale ve vztahu k hypofosfatemii je jeho hladina nižší.

Diferenciální diagnostika hypofosfatemie

Při zjištění hypofosfatemie v dospělém věku je třeba v prvé řadě vyloučit primární hyperparatyreózu a získanou osteomalacii způsobenou nedostatkem vitaminu D, ale především také onkogenní osteomalacii [2]. Jde o paraneoplastický syndrom bez vztahu ke specifickému genu. Hladina PTH je normální nebo lehce zvýšená a hladiny $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ jsou sniženy nebo normální. Hladiny alkalické fosfatázy jsou vyšší než u křivice vázané na receptor X. Klinicky se tedy ontogenní osteomalacie velmi podobá hereditární formě křivice typu I. Více však dominují projevy kostního postižení s algickým kostním i svalovým syndromem.

Nízká sérová hladina fosfátu může být i projevem autozomálně recesivní křivice a hypofosfatemické křivice s hyperparatyreózou. Charakterizuje také Fanconiho syndrom, kdy dochází k mnohočetnému defektu v proximálním tubulu ve smyslu hyperfosfaturie, glykosurie, hyperurikosurie, kaliurézy a renální tubulární acidózy. Těžká hypofosfatemická křivice byla popsána u pacienta s Fanconi-Bickelovým syndromem s defektem funkce glukózového transportéra 2 (GLUT2) kódovaným genem *SLC2A2* (na chromozomu 3q26.1–26.3) [37]. Hypofosfatemická křivice vázaná na X receptor může být

i součástí multisystémového postižení (Lowe syndrom), kdy renální tubulární dysfunkce je provázána těžkou osteoporózou a deficitem růstového hormonu. Asociace hypofosfatemie s hyperkalciurií může být důsledkem inhibiční mutace v genu *SLC34A3*, kódujícím natrium-fosfátový kotransporter. Bývá někdy zaměňována za idiopatickou hyperkalciurii [38].

Hereditární hypokalcemická forma křivice, rovněž rezistentní na vitamin D, se vyznačuje zvýšenou produkcí $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Jde o monogenní autozomálně recesivní poruchu částečně kompenzovanou zvýšenou produkcí aktivního metabolitu vitaminu D, který tlumí projevy hyperparatyreózy, proto se porucha manifestuje později. Několik rodin postižených touto formou křivice bylo popsáno autory Nicolaidou et al [28].

Léčba kostních onemocnění způsobených hypofosfatemií

Léčebné schéma zatím nebylo standardizováno. Vždy se doporučuje podávání vitaminu D. Naopak suplementace fosfátem je spojena s určitým rizikem nefrokalcinózy a její efektivita i rizika jsou předmětem diskuzí [36]. Příslibem do budoucnosti by teoreticky mohla být molekula suprimující FGF23 [26]. Křivice typu II, provázená hypokalcemií, uspokojivě odpovídá na nitrožilní podávání vysokých dávek kalcia a orální aplikaci fosfátu [21]. Loweho syndrom lze úspěšně léčit kombinací bisfosfonátu spolu s růstovým hormonem [16]. Onkogenní osteomalacie ustoupí po kompletní excisi nádoru [32]. Není-li operační řešení možné, pak se doporučuje suplementace fosfátu a $1,25(\text{OH})_2$ vitaminu D.

Závěrečné poznámky

Včasná diagnostika některého ze 3 základních fenotypů dysfunkce *CaSR* má klíčový význam z hlediska racionální terapie, a to medikamenty, které *CaSR* aktivují (kalcimimetika), nebo naopak tlumí (kalcilytika). Na hereditární poruchu funkce *CaSR* je třeba pomýšlet

i u některých zdánlivě „jasných případů hyperparatyreózy“, kdy po exstirpaci adenomu nedojde k úplné normalizaci kalcemie, další adenom se nepodaří identifikovat a je možno vyloučit vliv hyperkalcemizujících léků nebo malignitu. Prognóza FHH je benigní a nejsou zprávy o zvratu hyperkalcemie do maligní formy nebo komplikujících kalcifikací měkkých tkání. Nicméně u každého pacienta s verifikovanou FHH je indikováno kompletní interní vyšetření pro možnost, i když velmi vzácnou asociaci s poruchou kostního metabolismu nebo s jinou vrozenou nebo získanou chorobou.

Hereditární křivice jsou důsledkem nedostatečné produkce aktivního metabolitu vitaminu D nebo poruchy funkce *VDR* a mají většinou charakteristický klinický obraz. Manifestují se jako dominantní hypofosfatemická křivice vázaná na receptor X nebo jako autozomálně dominantní hypofosfatemická křivice, jen vzácně jako onemocnění autozomálně recesivní. Diferenciálně diagnostický význam má onkogenní hypofosfatemie, která může včas upozornit na maligní, zatím třeba jen asymptomatické onemocnění.

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR NS 9831-4.

Literatura

1. Baum M, Moe OW, Zhang J et al. Phosphatonin washout in Hyp mice proximal tubules: evidence for posttranscriptional regulation. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288: F363-F370.
2. Bielez B, Klaushofer K, Oberbauer R. Renal phosphate loss in hereditary and acquired disorders of bone mineralization. *Bone* 2004; 35: 1229-1239.
3. Brachet C, Boros E, Tenoutasse S et al. Association of parathyroid adenoma and familial hypocalciuric hypercalcaemia in a teenager. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 207-210.
4. Broulík P. Diferenciální diagnostika hyperkalcemií. *Vnitř Lék* 2007; 53: 826-830.
5. Brown EM. The calcium-sensing receptor: physiology, pathophysiology and *CaR*-based therapeutics. *Subcell Biochem* 2007; 45: 139-167.
6. Carroll MF, Schade DS. A practical approach to hypercalcemia. *Am Fam Physician* 2003; 67: 1959-1966.

7. Cecconi E, Gasperi M, Genovesi M et al. Growth hormone secretion in primary and secondary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest* 2005; 28: 113-116.

8. Cetani F, Pardi E, Ambrogini E et al. Genetic analysis in familial isolated hyperparathyroidism: implication for clinical assessment and surgical management. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64: 146-152.

9. Clausmeyer S, Hesse V, Clemens PC et al. Mutational analysis of the *PHEX* gene: novel point mutations and detection of large deletions by MLPA in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Calcif Tissue Int* 2009; 85: 211-220.

10. D'Souza-Li L. The calcium-sensing receptor and related diseases. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006; 50: 628-639.

11. Ebert R, Schütze N, Adamski J et al. Vitamin D signaling is modulated on multiple levels in health and disease. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 248: 149-159.

12. Endo I. Clinical aspect of recent progress in phosphate metabolism. Clinical usefulness of measurement of fibroblast growth factor 23 (FGF23). *Clin Calcium* 2009; 19: 815-820.

13. Fuleihan GH. Familial benign hypocalciuric hypercalcemia. *J Bone Miner Res* 2002; 17 (Suppl 2): N51-N56.

14. Gattineni J, Baum M. Regulation of phosphate transport by fibroblast growth factor 23 (IGF23): implications for disorders of phosphate metabolism. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 591-601.

15. Hauache OM. Extracellular calcium-sensing receptor: structural and functional features and association with diseases. *Braz J Med Biol Res* 2001; 34: 577-584.

16. Hou JW. Amelioration of hypophosphatemic rickets and osteoporosis with pamidronate and growth hormone in Lowe syndrome. *J Formos Med Assoc* 2009; 108: 730-735.

17. Chakravarti B, Dwivedi SK, Mithal A et al. Calcium-sensing receptor in cancer: good cop or bad cop? *Endocrine* 2009; 35: 271-284.

18. Chrispal A, Boorugu H, Prabhakar AT et al. Amikacin-induced type 5 Bartter-like syndrome with severe hypocalcemia. *J Postgrad Med* 2009; 55: 208-210.

19. Ichikawa S, Traxler EA, Estwick SA et al. Mutational survey of the *PHEX* gene in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Bone* 2008; 43: 663-666.

20. Jack MM, Stone ML, Clifton-Bligh R. Neonatal hypercalcemia due to polymorphisms of the calcium-sensing receptor. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009; 22: 561-563.

21. Kanakamani J, Tomar N, Kaushal E et al. Presence of a deletion mutation (c. 716delA) in the ligand binding domain of

the vitamin D receptor in an Indian patient with vitamin D-dependent rickets type II. *Calcif Tissue Int* 2010; 86: 33–41.

22. Lietman SA, Tenenbaum-Rakover Y, Jap TS et al. A novel loss-of functional mutation, Gln459Arg, of the calcium-sensing receptor gene associated with apparent autosomal recessive inheritance of familial hypocalciuric hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4372–4379.

23. Lu JY, Yang Y, Gnacadja G et al. Effect of the calcimimetic R-568 on correcting inactivating mutations in the human calcium-sensing receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 331: 775–786.

24. Marcocci C, Borsari S, Pardi E et al. Familial hypocalciuric hypercalcemia in a woman with metastatic breast cancer: a case report of mistaken identity. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5132–5136.

25. Miller WL, Portale AA. Genetic cause of rickets. *Curr Opin Pediatr* 1999; 11: 333–339.

26. Minagawa M. Clinical aspect of recent progress in phosphate metabolism. *Treatment of hypophosphatemia. Clin Calcium* 2009; 19: 852–855.

27. Mohammed R, Bray MB, Koch CA et al. Spontaneous rib fractures in a black woman with familial hypocalciuric hypercalcemia. *Med Sci Monit* 2008; 14: CS102–CS106.

28. Nicolaidou P, Papadopoulou A, Georgouli H et al. Calcium and vitamin D metabolism in hypocalcemic vitamin D-re-

sistant rickets carriers. *Horm Res* 2006; 65: 83–88.

29. Obermannova B, Banghova K, Šumník Z et al. Unusually severe phenotype of neonatal primary hyperparathyroidism due to a heterozygous inactivating mutation in the *CaSR* gene. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 569–573.

30. Obermannová B, Šumník Z, Cinek O et al. Calcium-sensing receptor: Fyziologie a onemocnění spojená s jeho poruchami. *Diabetologie, Metabolismus, Endokrinologie, Výživa* 2009; 12: 193–200.

31. Radaideh AR, Jaradat D, Abu-Kalaf MM et al. Resolution of severe oncogenic hypophosphatemic osteomalacia after resection of deeply located soft-tissue tumour. *Curr Oncol* 2009; 16: 87–90.

32. Ramasamy I. Inherited disorders of calcium homeostasis. *Clin Chim Acta* 2008; 394: 22–41.

33. Razzaque MS. The FGF23-Klotho axis: endocrine regulation of phosphate homeostasis. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5: 611–619.

34. Rus R, Haag C, Bumke-Vogt C et al. Novel mutations of the calcium-sensing receptor: the calcimimetic NPS R-568 improves signal transduction of mutant receptors. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4797–4803.

35. Saito T, Nishii Y, Yasuda T et al. Familial hypophosphatemic rickets caused by a large deletion in *PHEX* gene. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 647–651.

36. Seikaly MG, Browne RH, Baum M. The effect of phosphate supplementation on linear growth in children with X-linked hypophosphatemia. *Pediatrics* 1994; 94: 478–481.

37. Simšek E, Savaş-Erdeve S, Sakamoto O et al. A novel mutation of the *GLUT2* gene in a Turkish patient with Fanconi-Bickel syndrome. *Turk J Pediatr* 2009; 51: 166–168.

38. Tencza AL, Ichikawa S, Dang A et al. Hypophosphatemic rickets with hypercalciuria due to mutation in *SLC34A3*/type IIc sodium-phosphate cotransporter: presentation as hypercalciuria and nephrolithiasis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4433–4438.

39. Volpe A, Guerriero A, Marchetta A et al. Familial hypocalciuric hypercalcemia revealed by chondrocalcinosis. *Joint Bone Spine* 2009; 76:708–710.

40. Yabuta T, Miyauchi A, Inoue H et al. A patient with primary hyperparathyroidism associated with familial hypocalciuric hypercalcemia induced by a novel germline *CaSR* gene mutation. *Asian J Surg* 2009; 32: 118–122.

prof. MUDr. Ivana Žofková, DrSc.

www.endo.cz

e-mail: izofkova@endo.cz

Doručeno do redakce: 5. 1. 2010

Přijato po recenzi: 9. 2. 2010

www.urologickelisty.cz