

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ CÒI XƯƠNG PHỤ THUỘC VITAMIN D LOẠI 1A Ở BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG

Trần Thị Anh Thương^{1,✉}, Nguyễn Ngọc Khánh², Bùi Phương Thảo²
Cần Thị Bích Ngọc², Nguyễn Thị Thuý Hồng¹, Vũ Chí Dũng²

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Nhi Trung ương

Còi xương phụ thuộc Vitamin D loại 1A (VDDR1A) là bệnh hiếm gặp, di truyền gen lặn trên nhiễm sắc thể thường. Biểu thể gây bệnh trên gen CYP27B1 gây thiếu hụt enzyme 1α -hydroxylase chuyển 25(OH)D thành $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Hậu quả gây biến dạng xương dài, chậm tăng trưởng thể chất, chậm biết đi thậm chí co giật do hạ calci. Cận lâm sàng giảm nặng calci máu, tăng cao hoạt độ phosphatase kiềm và PTH, 25(OH)D bình thường hoặc tăng. Điều trị với calcitriol đem lại hiệu quả cải thiện cả lâm sàng và xét nghiệm. Nghiên cứu loạt ca bệnh, đối chứng trước và sau điều trị ở 19 trẻ được chẩn đoán còi xương phụ thuộc Vitamin D loại 1A, tại Trung tâm Nội tiết-Chuyển hoá-Di truyền và Liệu pháp Phân tử, Bệnh viện Nhi Trung ương đến 10/2024. Trong nghiên cứu có 10 trẻ nam (52,6%) và 9 trẻ nữ (47,4%). Tuổi chẩn đoán trung vị là 19,2 tháng. Tại thời điểm chẩn đoán các trẻ đều thấp lùn rõ với trung vị độ lệch chuẩn về chiều cao là -3SD (WHO), các triệu chứng lâm sàng điển hình là chân vòng kiềng hoặc chân chữ X, vòng cổ tay cổ chân gặp ở hầu hết trẻ. Biến đổi hoá sinh đều có hạ nặng calci, phosphat máu bình thường hoặc giảm, ALP và PTH tăng rõ, 25(OH)D bình thường, X-quang đầu xương dài có tình trạng nham nhở, bè rộng các đầu xương. Tình trạng biến dạng xương, nồng độ calci máu, ALP, PTH được cải thiện rõ rệt sau 12 đến 18 tháng điều trị. Điều trị VDDR1A bằng calcitriol và calci nguyên tố đem lại hiệu quả tốt về cải thiện nồng độ calci máu cũng như biến dạng về xương.

Từ khoá: Còi xương phụ thuộc Vitamin D loại 1A, còi xương di truyền.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Còi xương là bệnh do rối loạn chuyển hoá xương gặp ở trẻ nhỏ và thiếu niên. Nguyên nhân thường gặp nhất là do thiếu Vitamin D. Tuy nhiên, nguyên nhân hiếm gặp hơn là do các biến thể gây bệnh trên các gen gây bất thường quá trình tổng hợp, chuyển hoá và sử dụng vitamin D (còi xương phụ thuộc Vitamin D) hoặc bất thường trong tái hấp thu và vận chuyển phosphat (còi xương hạ phosphat).¹

Vitamin D₃ được tổng hợp dưới da dưới tác

dụng của tia UVB trong ánh sáng mặt trời. Còn Vitamin D₂ (ergocalciferol) có nguồn gốc từ thực vật như nấm, men, động vật nguyên sinh. Sau đó, Vitamin D được chuyển đến gan tại đây được hydroxy hoá lần đầu, chuyển thành 25-hydroxyVitamin D (calcidiol, calcifediol) bởi enzyme 25-hydroxylase. Và được hydroxy hoá lần hai bởi enzyme 1α -hydroxylase (CYP27B1) thành dạng hoạt động là calcitriol ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$). CYP27B1 được điều hoà chặt chẽ ở thận, với tác dụng kích thích của PTH, ức chế bởi FGF23 và bản thân $1,25(\text{OH})_2$.² Sau đó, $1,25$ -dihydroxy vitamin D tác động trên thụ thể của Vitamin D tại tế bào ruột làm tăng hấp thu calci ở ruột bằng việc tăng biểu hiện của kênh calci, TRVP6.³

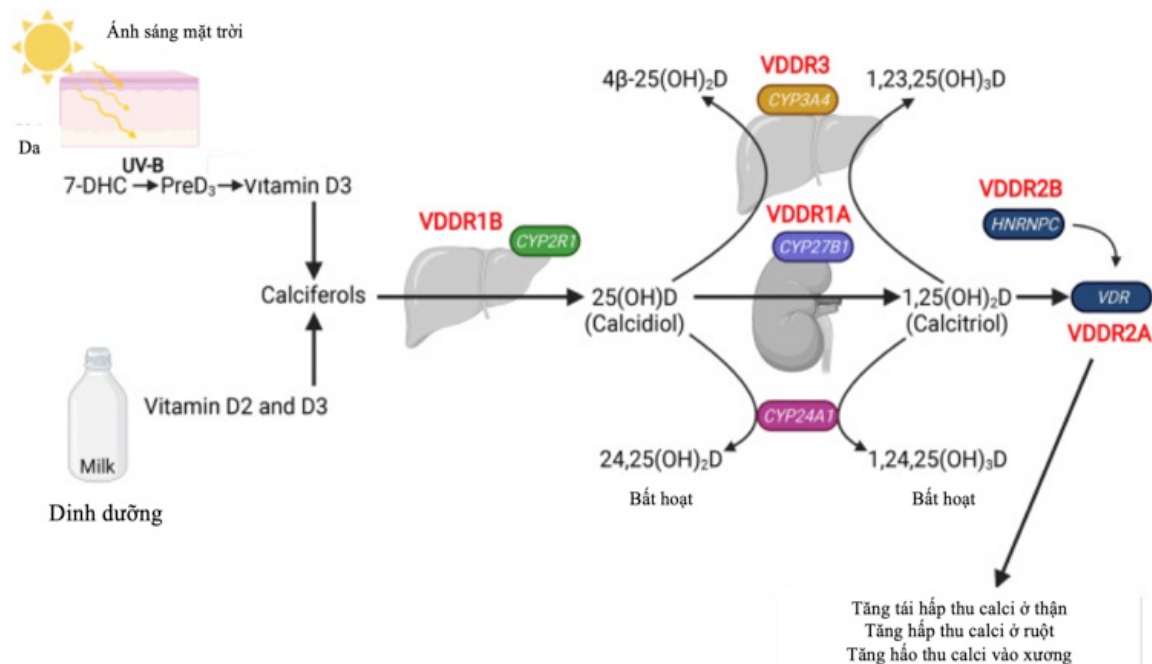
Tác giả liên hệ: Trần Thị Anh Thương

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: trananhthuong@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 10/12/2024

Ngày được chấp nhận: 20/12/2024



Hình 1. Chuyển hoá Vitamin D và cơ chế còi xương phụ thuộc Vitamin D⁴

Nguồn: *Pediatr Nephrol.* 2022;37(10):2289-2302

Bệnh VDDR1A gây ra do biến thể gây bệnh ở dạng đồng hợp tử hoặc dị hợp tử kép trên gen *CYP27B1*, nằm trên nhiễm sắc thể 12q.13.3 làm mất hoặc giảm hoạt độ 1 α -hydroxylase, do đó làm giảm hoặc không tổng hợp được 1,25(OH)₂D. Bệnh được mô tả lần đầu bởi Prader và cộng sự vào năm 1961.⁵

Triệu chứng lâm sàng sớm thường gặp như: giảm trương lực cơ, co giật, chậm tăng trưởng thường xuất hiện trong vài tháng đầu đời. Muộn hơn thường gặp các triệu chứng điển hình của còi xương như: bướu trán, biến dạng xương dài, chuỗi hạt sườn, vòng cổ tay cổ chân.¹ Các thay đổi về xét nghiệm điển hình như: giảm calci máu, phospho máu giảm hoặc bình thường, tăng cao phosphatase kiềm (ALP) và parathyroid hormon (PTH) và nồng độ 25(OH) D bình thường hoặc tăng.⁴ Các xét nghiệm này cũng có giá trị trong việc theo dõi và đánh giá hiệu quả điều trị của bệnh bằng calcitriol và calci nguyên tố.

Chẩn đoán hình ảnh có vai trò quan trọng trong việc đánh giá và theo dõi sự tiến triển của bệnh còi xương. Các tổn thương xương trong bệnh còi xương chủ yếu tập trung ở các vị trí của xương dài, đặc biệt là ở các đĩa tăng trưởng đang phát triển nhanh. Trên X-quang, các dấu hiệu bao gồm: lõm đầu xương, nham nhờ các đầu xương xương. Các biểu hiện này được đánh giá qua thang điểm RSS (Rickets severity score).⁶ Đây cũng là phương tiện đánh giá tiến triển bệnh.

Bệnh VDDR1A được điều trị bằng việc sử dụng calcitriol, chất dạng hoạt tính của Vitamin D. Calcitriol có tác dụng điều hoà quá trình vận chuyển calci tích cực từ ruột vào máu và ức chế bài tiết hormon tuyến cận giáp. Liều thông thường được khuyến cáo là từ 0,3 - 2 μ g/ngày. Calcitriol có thời gian bán huỷ khoảng 5 - 8 giờ, do đó cần dùng từ 2 - 3 lần/ngày. Giai đoạn đầu điều trị cần bổ sung calci nguyên tố với liều 50 mg/kg/ngày để tránh làm nặng hơn tình

trạng hạ calci do hiệu ứng “đổi xương” xảy ra khi có quá trình tái khoáng hoá xương. Điều trị VDDR1A là điều trị suốt đời.⁷

Hiện tại chưa có nghiên cứu nào tại Việt Nam đánh giá hiệu quả điều trị ở các trẻ được chẩn đoán xác định VDDR1A, do đó chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá hiệu quả điều trị trên các bệnh nhân này.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

19 trẻ được chẩn đoán còi xương phụ thuộc Vitamin D loại 1A, tại Trung tâm Nội tiết-Chuyển hoá-Di truyền và Liệu pháp Phân tử, Bệnh viện Nhi Trung ương đến 10/2024.

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

Trẻ có triệu chứng lâm sàng của còi xương: bưour trán, vòng cổ tay cổ chân, chân chữ X, chân vòng kiềng, chậm tăng trưởng thể chất, co giật... xét nghiệm sinh hoá: có giảm calci máu, phospho máu giảm hoặc bình thường, tăng cao ALP, PTH, 25(OH) Vitamin D. Phân tích gen có biến thể gây bệnh trên hai allele gen *CYP27B1*.

Tiêu chuẩn loại trừ

Gia đình và trẻ không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Mô tả loạt ca bệnh, đối chứng trước và sau điều trị. Trẻ được thu thập thông tin về lâm sàng bằng phương pháp hỏi bệnh, khám lâm sàng đánh giá các chỉ số chiều cao, cân nặng, đánh giá các triệu chứng còi xương: vòng cổ tay cổ chân, chân chữ X, chân vòng kiềng, cận lâm sàng và phân tích kiểu gen và theo dõi điều trị trong 18 tháng. Đánh giá lâm sàng, cận lâm sàng thực hiện định kỳ 3 tháng.

Xét nghiệm sinh hoá nồng độ calci toàn phần máu được làm bằng phương pháp mật độ quang trên máy AU5800, Atellica. Phospho máu được làm bằng phương pháp đo độ hấp thụ quang trên máy AU5800, Atellica. 25(OH) D được làm bằng kỹ thuật miễn dịch điện hoá phát quang trên máy CobasPro và Cobas Infinity. ALP được làm theo phương pháp động học enzyme trên máy AU5800, Atellica. PTH được làm bằng phương pháp điện hoá phát quang trên máy CobasPro, Cobas Infinity tại Khoa Sinh hoá, Bệnh viện Nhi Trung ương, X-quang xương được chụp tại khoa Chẩn đoán hình ảnh-Bệnh viện Nhi trung ương. Phân tích đột biến gen *CYP27B1* được tiến hành tại Viện nghiên cứu hệ Gen-Viện Hàn lâm khoa học Việt Nam và tại GC Genome, Hà Quốc.

Trẻ được điều trị bằng calcitriol liều khởi đầu 50 ng/kg/ngày, chia 2 - 3 lần/ngày và calci nguyên tố liều 50 - 100 mg/kg/ngày.

Xử lý số liệu

Theo thuật toán thống kê Y học, trung vị, trung bình, so sánh trung vị bằng phương pháp Mann-Whitney theo phần mềm SPSS 20.0

3. Đạo đức nghiên cứu

Các xét nghiệm máu và chẩn đoán hình ảnh là cần thiết để chẩn đoán bệnh và điều trị, an toàn cho bệnh nhân. Thông qua Hội đồng đạo đức Bệnh viện Nhi Trung ương số: 2471/BVNTW-HĐĐĐ. Tuân theo phác đồ điều trị của Bệnh viện Nhi Trung ương. Bố mẹ bệnh nhân được giải thích về bệnh và đồng ý tham gia nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ

19 trẻ từ 17 gia đình khác nhau được chẩn đoán xác định VDDR1A.

Bảng 1. Triệu chứng lâm sàng thời điểm chẩn đoán

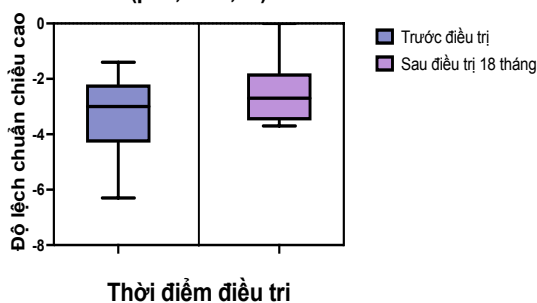
Đặc điểm	Kết quả (n = 19)
Giới nam (n;%)	10; 52,6
Tuổi chẩn đoán (tháng)	19,2 ± 7,2 (8,3 - 34,3)
Độ lệch chuẩn chiều cao	-3,0 ± 1,3 (-1,4 - -6,3)
Bướu trán (n;%)	10; 52,6
Vòng cổ tay, cổ chân (n;%)	19; 100
Chân chữ X, vòng kiềng (n;%)	18; 94,7
Co giật (n;%)	5; 26,3

Tuổi chẩn đoán trung vị là 19,2 tháng. Lí do chính để trẻ đi khám là chậm biết đi, độ lệch chuẩn chiều cao tại thời điểm chẩn đoán hầu hết đều thấp dưới -2SD so với khoảng tham chiếu theo tuổi. Các triệu chứng gặp chính là: vòng cổ tay cổ chân, chân chữ X, chân vòng kiềng.

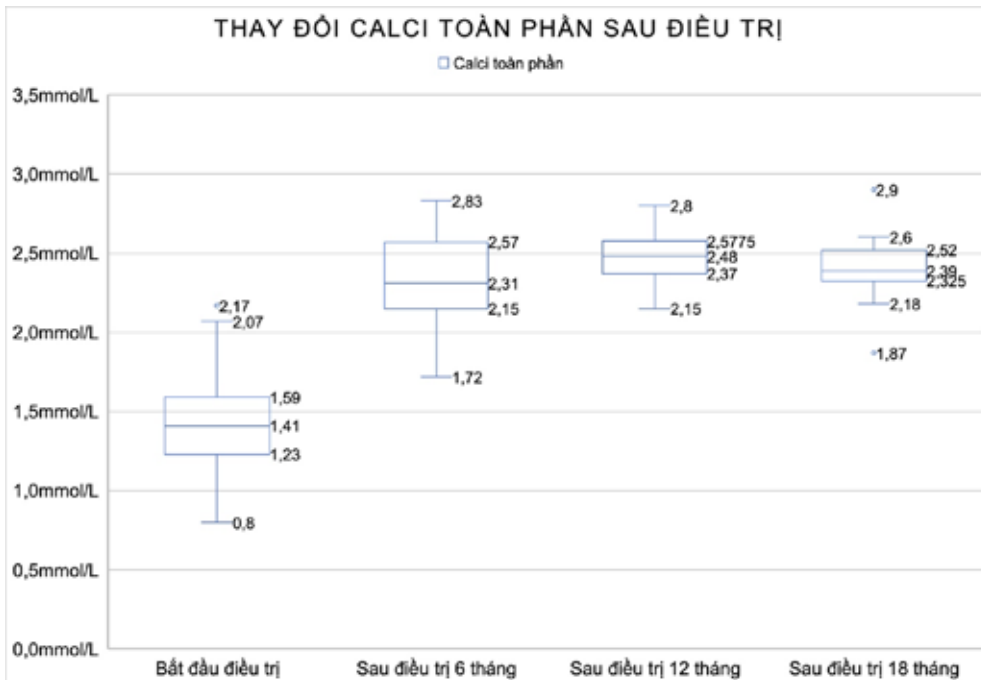
Bảng 2. Kết quả cận lâm sàng thời điểm chẩn đoán

Chỉ số xét nghiệm	Kết quả	Giá trị bình thường
Calci toàn phần (mmol/L)	1,41 ± 0,34	2,2 - 2,6
Calci ion (mmol/L)	0,61 ± 0,15	1,2 - 1,4
Phospho (mmol/L)	0,79 ± 0,44	1,05 - 1,9
ALP (UI/L)	1644,2 ± 917,14	156 - 369
PTH (pg/mL)	457,75 ± 260,71	11 - 69
25(OH)D (nmol/L)	140,59 ± 109	50 - 250
RSS	10	

Hầu hết trẻ đều có hạ calci máu nặng với nồng độ trung vị calci máu toàn phần và ion lần lượt là 1,41 ± 0,34 mmol/L và 0,61 ± 0,15 mmol/L. Phosphatase kiềm và PTH đều tăng cao rõ rệt.

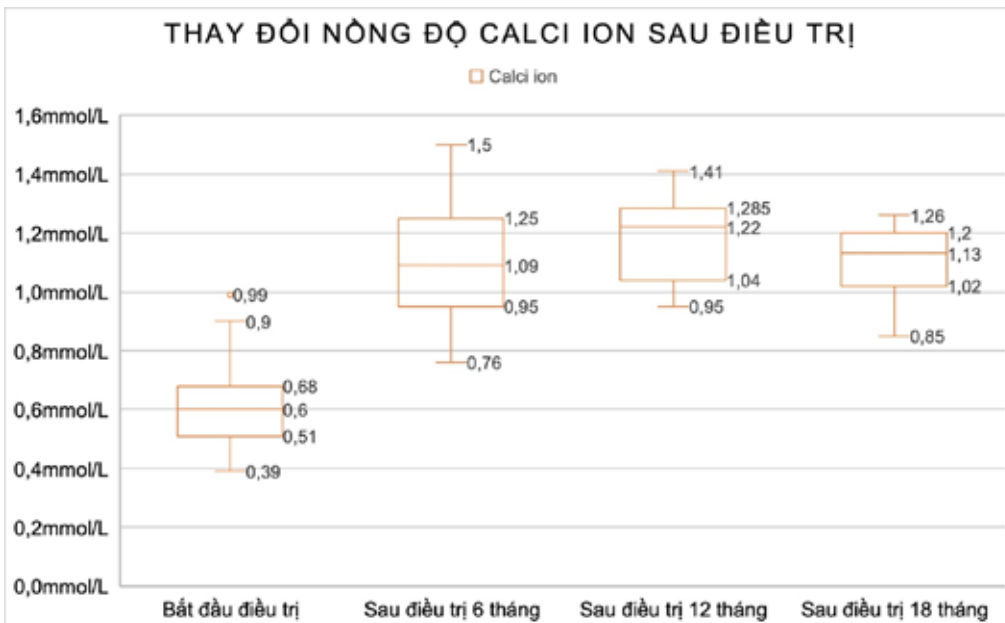
Thay đổi độ lệch chuẩn chiều cao sau điều trị (p=0,08>0,05)**Biểu đồ 1. Thay đổi độ lệch chuẩn chiều cao sau điều trị**

Độ lệch chuẩn chiều cao cải thiện sau điều trị, nhưng sự thay đổi chưa có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).



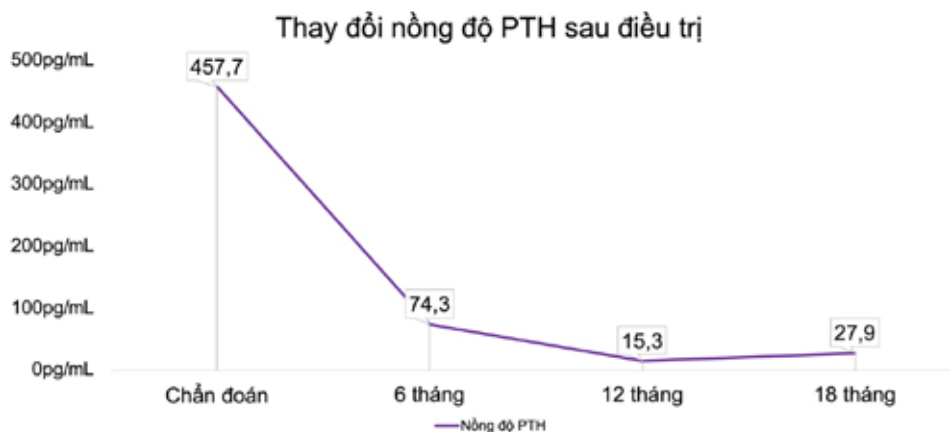
Biểu đồ 2. Thay đổi nồng độ calci toàn phần sau điều trị

Nồng độ calci toàn phần tăng lên có ý nghĩa thống kê sau điều trị ($p < 0,05$).



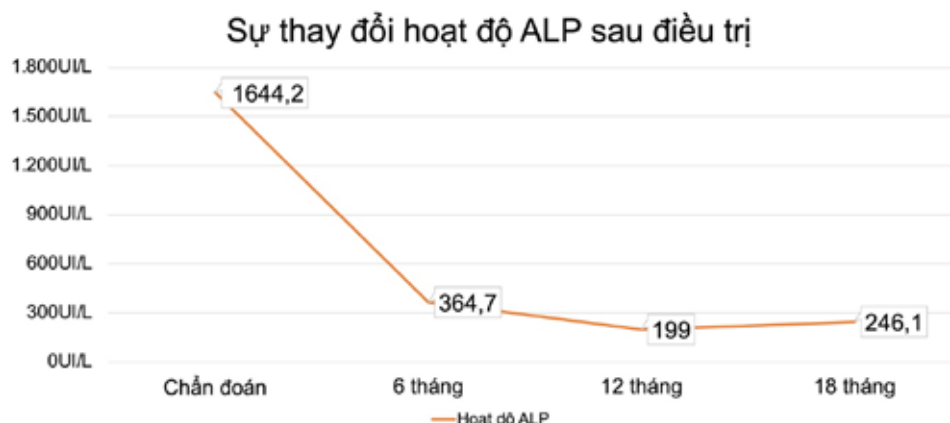
Biểu đồ 3. Thay đổi nồng độ calci ion sau điều trị

Nồng độ calci ion cũng tăng lên có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị với $p < 0,05$.



Biểu đồ 4. Thay đổi nồng độ PTH sau điều trị

Nồng độ PTH giảm rõ rệt sau 6 tháng điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.



Biểu đồ 5. Thay đổi hoạt độ ALP sau điều trị

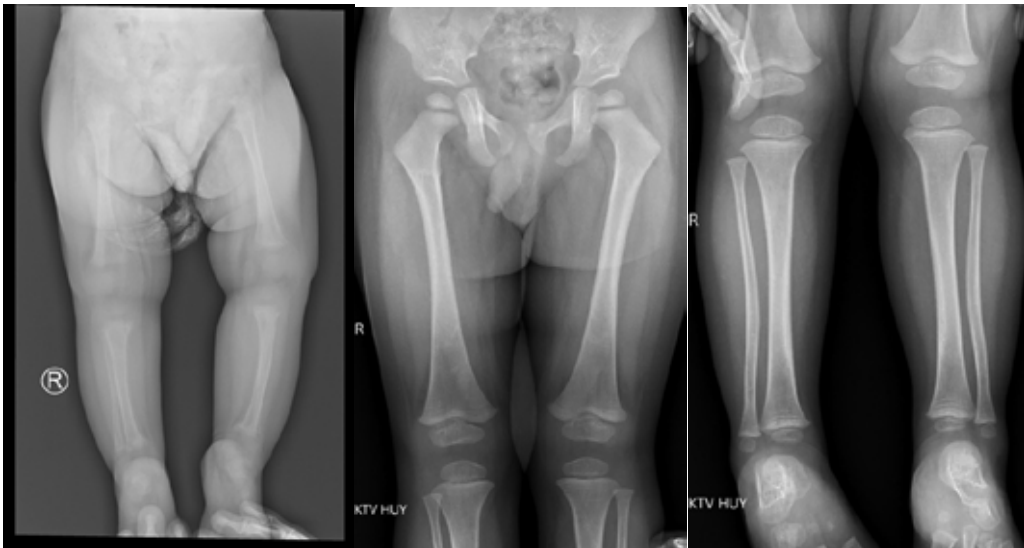
Nồng độ ALP giảm rõ rệt sau điều trị 6 tháng, về bình thường sau 12 tháng điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.



Hình 2. Lê Đình Tấn P, 13 tháng chưa đứng được, cong vẹo cột sống, sau điều trị 5 tháng trẻ đi được



Hình 3. Võ Nhật M, trước điều trị (chân chữ X, vòng cổ tay cổ chân, cong vẹo cột sống) và sau điều trị 18 tháng (không còn vòng cổ tay cổ chân, còn cong nhẹ xương dài)



Hình 4. Hình ảnh Xquang xương Lê Đình Tấn P trước điều trị và sau điều trị 18 tháng

IV. BÀN LUẬN

Còi xương phụ thuộc Vitamin D loại 1A (VDDR1A) là bệnh lý di truyền hiếm gặp gây giảm calci máu, biến dạng xương nặng nếu

không được phát hiện và điều trị sớm. Bệnh do biến thể gây bệnh trên gen *CYP27B1*, làm giảm hoạt độ enzyme 1α -hydroxylase gây hậu quả

thiếu hụt $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, chất có hoạt tính sinh học của Vitamin D. Do đó, gây giảm hấp thu calci ở ruột, giảm tái hấp thu calci ở thận. Triệu chứng lâm sàng nổi bật của bệnh là tình trạng biến dạng xương, chậm phát triển thể chất và có thể co giật do hạ calci nếu không được phát hiện và điều trị. Bệnh cần được điều trị suốt đời với calcitriol đặc biệt trong giai đoạn tăng trưởng nhằm giảm hậu quả của biến dạng xương và cố gắng bình thường hoá tăng trưởng.¹

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 19 bệnh nhân, trong đó có 10 trẻ nam (52,6%) và 9 trẻ nữ (47,4%) với tỉ lệ trẻ nam và nữ 1:1. Cũng như trong nghiên cứu của Lin và cộng sự trên 12 trẻ thì có 6 trẻ nam và 6 trẻ nữ.⁸ Tuổi chẩn đoán trung vị là 19,2 tháng tuổi với trẻ nhỏ nhất là 8 tháng tuổi và trẻ lớn nhất là 34 tháng. Tuổi chẩn đoán trong nghiên cứu của chúng tôi có sự tương đồng với tuổi trung vị chẩn đoán trong nghiên cứu của Lin và cộng sự là $2,1 \pm 0,8$ tuổi.⁸

Triệu chứng lâm sàng hay gặp nhất để trẻ phải đi khám là chậm biết đi, chậm phát triển thể chất với độ lệch chuẩn chiều cao tại thời điểm chẩn đoán trung vị là $-3\text{SD} \pm 1,2$ (WHO). Biến dạng xương dài thường gặp nhất là vòng cổ tay, cổ chân với tất cả các trẻ đều có triệu chứng này. Triệu chứng chân vòng kiềng, chân biến dạng chữ X gặp ở hầu hết các trẻ. Kết quả này phù hợp với triệu chứng lâm sàng của bệnh, cũng giống với các nghiên cứu của một số tác giả như Edouard và cộng sự, hay Dursun và cộng sự.^{1,9,10} Triệu chứng co giật chỉ gặp ở 26,3% trẻ, kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của các tác giả khác.⁹ Tất cả trẻ trong nghiên cứu đều mang biến thể gây bệnh đồng hợp tử hoặc dị hợp tử kép trên gen *CYP27B1*.

Tất cả các trẻ trong nghiên cứu của chúng tôi đều được điều trị calcitriol với liều khởi đầu 50 ng/kg/ngày, chia 2 - 3 lần/ngày và calci nguyên tố với liều 50 - 100 mg/kg/ngày.⁷

Sau điều trị, các triệu chứng lâm sàng của trẻ đều tiến triển rõ rệt như không còn biến dạng đầu xương dài như vòng cổ tay, cổ chân, còn cong nhẹ các xương dài (không rõ biến dạng chân chữ X, vòng kiềng). Chiều cao của trẻ tăng lên so với trước điều trị với trung vị độ lệch chuẩn chiều cao là $-2,4\text{SD}$, tuy nhiên sự thay đổi này so với thời điểm điều trị không rõ rệt và chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả này có sự tương đồng với kết quả của Lin và vs trong nghiên cứu trên 12 trẻ, chiều cao có cải thiện tuy nhiên không rõ ràng.⁸

Về nồng độ calci máu thấy có sự tăng dần theo thời gian điều trị và sự cải thiện về calci này có ý nghĩa thống kê. Tại thời điểm điều trị, trung vị nồng độ của calci máu là 1,41 mmol/L. Sau 6 tháng điều trị, nồng độ calci toàn phần máu đã tăng lên đáng kể, trung vị nồng độ calci máu là 2,31 mmol/L, đây là nồng độ calci máu ở ngưỡng bình thường, và các thời điểm sau đó, nồng độ calci tăng nhẹ, sự tăng lên của nồng độ calci máu so với thời điểm điều trị là có ý nghĩa thống kê với $p = 0,001$. Biểu đồ 3 cho thấy sự cải thiện của nồng độ calci ion máu sau điều trị. Nồng độ calci ion máu tại thời điểm chẩn đoán hạ rất nặng với trung vị là 0,61 mmol/L, sau điều trị 12 tháng trung vị nồng độ calci ion máu là 1,18 mmol/L và sau 18 tháng là 1,1 mmol/L. Nồng độ calci ion máu tăng lên có ý nghĩa thống kê so với khi bắt đầu điều trị với $p = 0,001$. Kết quả cho thấy sự cải thiện đáng kể nồng độ calci máu ở bệnh nhân VDDR1A sau điều trị. Kết quả này cũng tương đồng với kết quả trong nghiên cứu của Lin và cộng sự, hay nghiên cứu của Chi và cộng sự, nồng độ calci máu cũng được bình thường hoá sau khoảng 1 năm điều trị.^{8,9}

Nồng độ parathyroid hormone (PTH) là một chỉ số quan trọng trong đánh giá tình trạng chuyển hóa calci và phosphat của cơ thể và được tuyến cận giáp tiết ra nhằm điều hòa nồng

độ calci trong máu, với chức năng chính là tăng chuyển calci và phosphat từ xương vào máu và tăng tái hấp thu calci tại thận.¹² Trong bệnh VDDR1A, do thiếu hụt enzyme 1α -hydroxylase, dẫn đến hạ calci máu và tăng bài tiết PTH (cường cận giáp thứ phát). Hình 5 cho thấy nồng độ PTH giảm đáng kể từ sau khi bắt đầu điều trị. Trước điều trị, trung vị nồng độ PTH là 457,7 pg/mL, cho thấy có tình trạng cường cận giáp thứ phát. Sau 6 tháng điều trị, nồng độ PTH trung vị trong máu giảm mạnh xuống 74,3 pg/mL, tăng nhẹ so với khoảng bình thường (11 - 69 pg/mL), do cải thiện rõ rệt về tình trạng hạ calci máu. Và nồng độ PTH trở về ngưỡng bình thường là 15,3 ng/mL sau 12 tháng điều trị và giữ ở ngưỡng bình thường sau đó, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,001$. Kết quả tương đồng với nghiên cứu của Lin, có sự cải thiện rõ rệt nồng độ PTH sau điều trị ($p < 0,001$).⁸

Phosphatase kiềm (ALP) phản ánh quá trình chuyển hoá xương: làm tăng tỉ lệ phosphat vô cơ so với pyrophosphate do đó tạo quá trình khoáng hoá xương cũng như làm giảm nồng độ phosphat ngoại bào, một chất ức chế khoáng hoá xương.¹³ Do đó, hoạt độ ALP máu đánh giá gián tiếp quá trình chuyển hoá xương do hoạt động của tế bào tạo xương. ALP tăng cao là chỉ số giúp chẩn đoán và theo dõi điều trị còi xương ở trẻ em.⁶ Tại thời điểm chẩn đoán, hoạt độ ALP tăng rất cao, với trung vị là 1644,2 UI/L, thể hiện tình trạng giảm khoáng hoá xương nặng. Sau điều trị 6 tháng, trung vị hoạt độ ALP giảm xuống 364,7 UI/L, gần bình thường và sau 1 năm điều trị, trung vị hoạt độ ALP ở ngưỡng bình thường là 199 UI/L và giữ ở ngưỡng bình thường sau đó. Sự giảm của hoạt độ ALP là rõ rệt và có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Cũng như trong nghiên cứu của Kaygusuz và cộng sự, hay Lin và cộng sự, triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng đều cải thiện rõ rệt ở trẻ được điều trị bằng calcitriol.^{8,14}

Trước điều trị, tất cả trẻ đều có bất thường xương trên hình ảnh Xquang như nham nhỡ đầu xương dài, đầu xương dài loe rộng, đánh giá theo thang điểm RSS là 10, sau điều trị 18 tháng điểm RSS này đều bằng 0 (không còn hình ảnh tổn thương đầu xương dài như trước điều trị).

Trong nghiên cứu của Edouard và cộng sự, có báo cáo các trường hợp có calci hoá nhu mô thận sau khi điều trị calcitriol một thời gian dài, tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi chưa phát hiện biến chứng này.⁹ Có thể cần nghiên cứu dài hơn để đánh giá thêm về biến chứng này.

V. KẾT LUẬN

Còi xương phụ thuộc Vitamin D loại 1A là bệnh lý hiếm gặp do đột biến trên gen *CYP27B1* gây thiếu $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Điều trị với calcitriol và calci nguyên tố giúp cải thiện rõ rệt biến dạng xương, cải thiện nồng độ calci máu và các chỉ số xét nghiệm về bình thường sau điều trị từ 12 tháng đến 18 tháng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Levine MA. Diagnosis and Management of Vitamin D Dependent Rickets. *Front Pediatr*. 2020; 8:315. doi:10.3389/fped.2020.00315.
2. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, et al. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiological Reviews*. 2016; 96(1): 365-408. doi:10.1152/physrev.00014.2015.
3. Pu F, Chen N, Xue S. Calcium intake, calcium homeostasis and health. *Food Science and Human Wellness*. 2016; 5. doi:10.1016/j.fshw.2016.01.001.
4. Haffner D, Leifheit-Nestler M, Grund A, et al. Rickets guidance: part I-diagnostic workup. *Pediatr Nephrol*. 2022; 37(9): 2013-2036. doi:10.1007/s00467-021-05328-w.

5. Miller WL, Imel EA. Rickets, Vitamin D, and Ca/P Metabolism. *Horm Res Paediatr*. 2022; 95(6): 579-592. doi:10.1159/000527011.
6. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, et al. Radiographic scoring method for the assessment of the severity of nutritional rickets. *J Trop Pediatr*. 2000; 46(3): 132-139. doi:10.1093/tropej/46.3.132.
7. Haffner D, Leifheit-Nestler M, Grund A, et al. Rickets guidance: part II-management. *Pediatr Nephrol*. 2022; 37(10): 2289-2302. doi:10.1007/s00467-022-05505-5.
8. Lin Y, Guan Z, Mei H, et al. Clinical characteristics and long-term outcomes of 12 children with vitamin D-dependent rickets type 1A: A retrospective study. *Front Pediatr*. 2022; 10:1007219. doi:10.3389/fped.2022.1007219.
9. Edouard T, Alos N, Chabot G, et al. Short- and long-term outcome of patients with pseudo-vitamin D deficiency rickets treated with calcitriol. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(1): 82-89. doi:10.1210/jc.2010-1340.
10. Dursun F, Özgürhan G, Kırmızıbekmez H, et al. Genetic and Clinical Characteristics of Patients with Vitamin D Dependent Rickets Type 1A. *Jcrpe*. 2019; 11(1): 34-40. doi:10.4274/jcrpe.galenos.2018.2018.0121.
11. Chi Y, Sun J, Pang L, et al. Mutation update and long-term outcome after treatment with active vitamin D3 in Chinese patients with pseudovitamin D-deficiency rickets (PDDR). *Osteoporos Int*. 2019; 30(2): 481-489. doi:10.1007/s00198-018-4607-5.
12. Goltzman D, Mannstadt M, Marcocci C. Physiology of the Calcium-Parathyroid Hormone-Vitamin D Axis. *Front Horm Res*. 2018; 50:1-13. doi:10.1159/000486060.
13. Cannalire G, Pilloni S, Esposito S, et al. Alkaline phosphatase in clinical practice in childhood: Focus on rickets. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023; 14:1111445. doi:10.3389/fendo.2023.1111445.
14. Kaygusuz SB, Alavanda C, Kirkgoz T, et al. Does Genotype-Phenotype Correlation Exist in Vitamin D-Dependent Rickets Type IA: Report of 13 New Cases and Review of the Literature. *Calcif Tissue Int*. 2021; 108(5): 576-586. doi:10.1007/s00223-020-00784-2.

Summary

RESULTS OF TREATMENT FOR VITAMIN D-DEPENDENT RICKETS TYPE 1A AT THE NATIONAL CHILDREN'S HOSPITAL

Vitamin D-Dependent Rickets Type 1A (VDDR1A) is a rare autosomal recessive disorder. Pathogenic variants in the CYP27B1 gene cause a deficiency of the enzyme 1 α -hydroxylase, which converts 25(OH)D to 1,25(OH)₂D. This deficiency results in long bone deformities, delayed physical growth, delayed walking, and even seizures due to hypocalcemia. Laboratory findings include severe hypocalcemia, elevated alkaline phosphatase activity, and PTH, with normal or elevated 25(OH)D levels. Treatment with calcitriol improves both clinical and laboratory outcomes. A case series study, comparing pre- and post-treatment conditions, was conducted on 19 children diagnosed with VDDR1A at the Center for Endocrinology-Metabolism-Genetics and Molecular Therapy, National Children's Hospital until October 2024. The study included 10 males (52.6%) and 9 females (47.4%), with a median diagnosis age of 19.2 months old. At diagnosis, all children were significantly short, with a median height standard deviation of -3SD (WHO). Typical symptoms included bow legs or knock knees, and wrist and ankle swelling in most children. All patients had homozygous or compound heterozygous pathogenic variants in the CYP27B1 gene. Most patients had severe hypocalcemia, normal or low blood phosphate, significantly elevated ALP and PTH, and normal 25(OH)D levels. X-rays showed fraying and widening of the long bone ends. Treatment involved calcitriol at 0.5 - 2 mcg/day and elemental calcium at 50 - 100 mg/kg/day. Significant improvement in bone deformities, blood calcium levels, ALP, and PTH were observed after 12 to 18 months of treatment. In conclusion, treatment of VDDR1A with calcitriol and elemental calcium effectively improves blood calcium levels and bone deformities.

Keywords: Vitamin D-Dependent Rickets type 1A, Hereditary rickets.