

8007
V10

PRIMAIRE VITAMINE D- REFRACTAIRE RACHITIS

CRITERIA VOOR DIAGNOSE EN THERAPIE

Primary vitamin D refractory rickets
Diagnostic and therapeutic criteria
(With summaries in English and French)

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE
AAN DE RIJKSUNIVERSITEIT TE UTRECHT
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS DR. H. TH. FISCHER,
HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER LETTEREN EN WIJSBEGEERTE,
VOLGENS BESLUIT VAN DE SENAAT DER UNIVERSITEIT
TEGEN DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE
TE VERDEDIGEN OP DINSDAG 29 NOVEMBER 1960
DES NAMIDDAGS TE 4.15 UUR

DOOR

GERRIT JACOB VAANDRAGER

GEBOREN TE RIDDERKERK

UTRECHT - DEKKER & VAN DE VEGT N.V. - NIJMEGEN

38 / w / 64

BIBLIOTHEEK NEDERLANDS INSTITUUT
VOOR PRAEVENTIEVE GENEESKUNDE

PROMOTOR: PROF. DR W. K. DICKE

Deze dissertatie berust op een onderzoek verricht in het
Wilhelminakinderziekenhuis, Nieuwe Gracht 137, Utrecht.

Aan het onderzoek werd financiële steun verleend
door de Gezondheidsorganisatie T.N.O.

*Aan de nagedachtenis van mijn Vader
Aan mijn Vrouw en Kinderen*

STELLINGEN.

I

Bij de therapeutische regulering met hoge doses vitamine D dient de contrôle primair gericht te zijn op de calciurie.

II

De calcium/kreatinine-verhouding in een willekeurige portie urine is een bruikbare maat voor de calciurie per 24 uur.

III

Tijdens optimale dosering van vitamine D bij patiënten met primaire vitamine D-refractaire rachitis is de calciurie hoger dan normaal.

IV

Bij een catheter à demeure is het noodzakelijk een steriel en gesloten afvoersysteem te gebruiken.

V

Het inleiden van de baring zonder medische indicatie ('elective induction') moet worden afgewezen.

VI

Bij patiënten lijdende aan longtuberculose dient de medicamenteuze behandeling met tuberculostatica minimaal 1¹/₂ jaar voortgezet te worden.

VII

De combinatie van salicylzuur met diachylonzalf moet als ongewenst worden beschouwd.

G. J. VAANDRAGER

29 november 1960

VIII

Er is een duidelijk verband tussen het syndroom van Groenblad-Strandberg en de sikkelcelanaemie.

J. Ophthalmol. 50 : 213 (1960)

IX

Het ziektebeeld metafysaire dysostosis dient gescheiden te worden van de dyschondroplasia.

Ned. T. Geneesk. 104 : 547 (1960)

X

Bij de preventie van cariës dient het accent niet zozeer gelegd te worden op het bestrijden van snoepen, als wel op het veranderen van de voedingsgewoonten.

Voeding 20 : 263 (1959)

XI

Indien een mens recidiverend tot misdrijven geraakt is het noodzakelijk te onderzoeken of hij een onwillige is die gestraft, dan wel een onmachtige die behandeld dient te worden.

XII

De consultatiebureaux voor zuigelingen dienen in grote plaatsen bij voorkeur verzorgd te worden door specifiek hiervoor opgeleide verpleegsters.

Het verschijnen van dit proefschrift biedt mij de gelegenheid dank te zeggen aan degenen die direct of indirect tot het ontstaan en de voltooiing ervan hebben bijgedragen.

Ik denk hierbij in de eerste plaats aan mijn ouders.

Ik dank U, Vader en Moeder, voor de studie, die ik thans mag voltooien en voor de opvoeding, die hieraan voorafging. Ik betreur het, dat ik mijn eigen Vader niet meer in deze dank kan betrekken.

U, Hoogleraren, Oud-Hoogleraren en Docenten aan de geneeskundige en natuurfilosofische faculteiten te Utrecht, moge ik danken voor het van U genoten onderwijs.

Ik beschouw het als een voorrecht mijzelf nog leerling te mogen noemen van Prof. Ten Bokkel Huinink. Zijn houding ten opzichte van het zieke kind was mij ten voorbeeld. Ik hoop iets van de levenswijshheid, die hem karakteriseerde, te verwerven.

Zeergeleerde Van Zeben. Onder Uw leiding heb ik in de kliniek de beginselen van de kindergeneeskunde geleerd. Gij waart het ook die mijn belangstelling opwekte voor de skeletleeftijd bij kinderen; ik leerde dat een mens zo oud is als zijn botten.

Zeergeleerde La Chapelle. Gij leerde mij dat het skelet leeft. Uw groot enthousiasme leidde mij verder op de ingeslagen weg.

Hooggeleerde Dicke, Hooggeachte Promotor. Gij wees mij het eerst op de nieuwere functieproeven van het skelet en op de mogelijkheden hiervan voor toepassing in de kliniek. Zeer dank ik U voor de gelegenheid die Gij mij gegeven hebt om dit proefschrift te bewerken en voor de vrijheid die Gij mij daarbij hebt gelaten. Bovenal dank ik U echter voor mijn verdere opleiding tot kinderarts. Moge veel van Uw brede belangstelling voor en Uw ruime kennis van het zieke kind op mij overgaan.

Zeergeleerde Weyers. Gij waart mijn coach. Aan Uw stimulans heeft het proefschrift zijn verschijning te danken. Uw visie en fantasie enerzijds, Uw realiteitszin en grondigheid anderzijds, hebben aan de inhoud en de vorm van het geschrift in hoge mate bijgedragen. Ik dank U hiervoor zeer. Ik hoop later nog vaak gebruik te mogen maken van

Uw praktische adviezen, niet alleen bij wetenschappelijk onderzoek, doch ook in de pediatische praktijk.

Geleerde Meindersma. Ik dank U voor Uw waardevolle adviezen bij de uitvoering van de calciuminfuusproef.

De collegae van het Wilhelminakinderziekenhuis dank ik voor de vanzelfsprekendheid waarmee zij mij vaak bij het onderzoek behulpzaam waren.

Een ieder die dit proefschrift leest zal opmerken hoe groot het aandeel is dat laboratorium en verpleging aan dit onderzoek hebben geleverd. Ik had het voorrecht in een ziekenhuis te werken, waar verpleging en laboratorium gewend waren aan wetenschappelijk onderzoek, waarbij zij in de loop der jaren hun sporen verdiend hadden. Ik trof hierbij mensen aan, die niet alleen met hand en hoofd, doch ook met het hart aan het onderzoek medewerkten. Ik kan hier niet alle namen noemen, doch moge een uitzondering maken voor, wat de verpleging betreft, Zr Stelling, Zr Pluijgers-Bosman en Zr Tibboel, voor wat het laboratorium betreft, de Heer Meulemans en Mej. Desplanque.

Zeergeleerde de Haan. Gij hebt mij doen inzien dat niet alleen het skelet, het statisch apparaat van de mens, doch ook de statistiek, de leer van de statistica, een levende zaak is.

Uw tekeningen, zeerervaren Blankestijn, spreken voor zich zelf. Ik dank U hiervoor zeer. Ik bewonder het enthousiasme waarmee Gij vaak veranderingen accepteerde.

Bij het verzorgen van de röntgenfoto's mocht ik steun ontvangen van U, geleerde Roelen, en U, geleerde Van Aniel. Ik mag U hiervoor dankzeggen.

Geleerde Van Melle. Ik dank U voor Uw hulp bij de perfectionering van het Nederlands en voor Uw adviezen bij de opmaak. Het is de uiteindelijke vorm van de dissertatie zeer ten goede gekomen.

U, Mevrouw Van Setten-De Bruin moge ik danken voor Uw hulp bij de vertaling in het Frans.

VIII

Dat Gij, Mevrouw Willemsen-De Voogd, bereid waart het manuscript persklaar te maken, gaf mij reden tot grote erkentelijkheid en dank.

Voor het verzamelen van de literatuur dank ik Mevrouw De Miranda, Mejuffrouw De Graaf en de Heer Filippo.

De Heer Van Rossum van de Uitgeverij Dekker & Van de Vegt dank ik voor de goede uitvoering van de opdracht. Met de Drukkerij Den Boer mocht ik daarbij, wederom met genoegen, oude banden aanhalen.

De gezondheidsorganisatie T.N.O. wil ik dank zeggen voor de financiële steun bij dit onderzoek verleend en voor de gelegenheid die zij mij gaf voor een verblijf in Parijs.

Monsieur le professeur Royer. C'est avec reconnaissance que je pense au temps que j'ai pu assister dans votre service des maladies du métabolisme dans l'Hôpital des Enfants Malades. Le vif intérêt que vous avez porté à mon travail m'a beaucoup stimulé. Je vous en remercie vivement.

Mon cher docteur Lichtwitz. Vos publications au sujet du métabolisme phosphocalcique ont eu une influence importante sur la réalisation de ma thèse. Le fait que j'ai pu faire la connaissance de vos activités si variées dans ce domaine, et les discussions avec vous et les autres membres de votre équipe, m'ont été un grand soutien.

De belangrijkste steun bij het werk van de man is meesttijds de vrouw die er achter staat. Zeer zeker gold dit voor mij. Mijn dank aan jou, Marijn, voor je opoffering en voor je directe steun aan *ons* geschrift kan hier niet in woorden worden weergegeven.

Inhoud

	Blz.
INLEIDING	1
HOOFDSTUK I VITAMINE D-REFRACTAIRE RACHITIS	3
Rachitis	3
Vitamine D-refractaire rachitis	4
Indeling van de vitamine D-refractaire rachitis	5
Bespreking van de verschillende vormen van vitamine D-refractaire rachitis	6
I Rachitis bij glomerulaire insufficiëntie	6
II Tubulaire acidose	8
III Syndroom van De Toni-Debré-Fanconi	10
IV Primaire vit. D-refractaire rachitis	15
Conclusie	17
HOOFDSTUK II PRIMAIRE VITAMINE D-REFRACTAIRE RACHITIS	19
Kliniek	19
Biochemie	20
Röntgenologie	20
Pathologische anatomie	21
Differentiële diagnose	22
Erfelijkheid	23
Pathogenese	24
I Pathogenese van de vitamine D-deficiënte rachitis	24
II Pathogenese van de primaire vitamine D-refractaire rachitis	26
III De werking van vitamine D	27
IV Stoornis in de vitamine D-werking bij primaire vitamine D-refractaire rachitis	30
1 Primaire stoornis in het skelet	31
2 Primaire stoornis in de darm	33
2a Stoornis in de bijschildklieren	34
3 Primaire stoornis in de niertubulus	38
4 Primair een algemene enzymstoornis	41
V Conclusie	42

Therapie	45
I Medicamenteuze therapie	45
A Vitamine D	45
1 Therapeutische werking	45
2 Vitamine D-intoxicatie	46
3 Therapeutische regeling	48
B Andere medicamenten	51
II Orthopedische therapie	53
Prognose	53
HOOFDSTUK III DRIE PATIENTEN MET PRIMAIRE VITAMINE D-REFRACTAIRE RACHITIS	54
Anamnese en onderzoek van John	54
Therapeutische regeling van John	60
Anamnese en onderzoek van Ineke	70
Therapeutische regeling van Ineke	75
Anamnese en onderzoek van Christien	87
Therapeutische regeling van Christien	94
HOOFDSTUK IV DE CALCIURIE	99
Fysiologie	99
Bepaling van de calciurie	102
De calcium/kreatinine-verhouding in een willekeurige portie urine als maat voor de calciurie per 24 uur	105
De calciurie bij de primaire vitamine D-refractaire rachitis	111
Conclusie	119
HOOFDSTUK V (A) DE CALCIUMINFUUSPROEF TER BEPALING VAN DE KALKHONGER VAN HET SKELET	120
Het principe van de calciumretentieproef	120
De uitvoering van de calciumretentieproef	122
De calciumretentieproef bij normale kinderen en bij enkele patiënten met skeletziekten	124
De calciumretentieproef bij drie patiënten met primaire vitamine D-refractaire rachitis.	134
Conclusie	143
	XI

HOOFDSTUK V (B) DE CALCIUMINFUUSPROEF TER BEPALING VAN DE FUNCTIE VAN DE BIJSCHILDKLIJEREN	145
De calciuminfuusproef als bijschildklierfunctieproef	145
De calciuminfuusproef als bijschildklierfunctieproef bij drie patiënten met primaire vitamine D-refractaire rachitis	146
SAMENVATTING	152
CONCLUSIES	157
SUMMARY AND CONCLUSIONS	162
RESUME ET CONCLUSIONS	172
APPENDIX	183
LITERATUUR	185

Inleiding

Rachitis heeft reeds vele eeuwen de medicus geboeid. De eerste publicatie is w.s. van Daniel Whistler die in 1645 te Leiden promoveerde: 'Disputatio de morbo puerili Anglorum, quem patrio idiomate indigenae vocant The Ricketts.'

Intensieve internationale samenwerking, vooral na de ontdekking van een antirachitische factor in de voeding door Mellanby, leidde in 1926 tot de isolering van het vitamine D (Windaus en Hess). Hiermee leek de oplossing van het probleem 'rachitis' te zijn gegeven. Met de toepassing van vitamine D verdween de rachitis als volksziekte.

Sinds 1935 (Mc Cune) worden echter steeds meer kinderen beschreven met rachitis, die niet op vitamine D reageert. Hierbij is niet het exogeen tekort aan vitamine D de oorzaak van de rachitis, doch een endogene factor in het lichaam, een z.g. 'inborn error of metabolism'. Deze vitamine D-refractaire rachitis heeft weer een nieuwe impuls gegeven aan de studie van de rachitis (in ons land o.a. Jonxis, De Haas en Steendijk).

Deze ontwikkeling is kenmerkend voor de hedendaagse geneeskunde. Terwijl infectieziekten en deficiëntieziekten verdwijnen, wordt de zorg van de arts en speciaal van de kinderarts allengs meer gevraagd voor aangeboren stofwisselingsziekten.

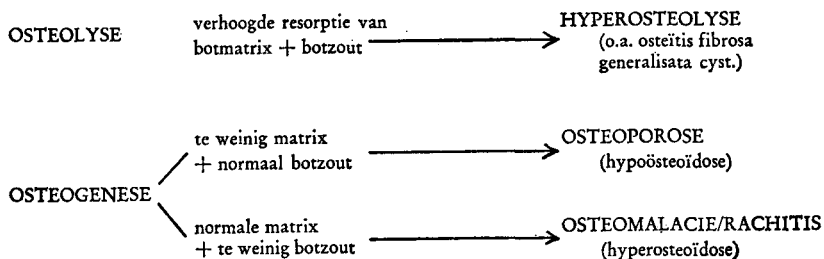
De laatste jaren kregen wij in het Wilhelminakinderziekenhuis te Utrecht enkele patiënten met vitamine D-refractaire rachitis onder behandeling. Met het oog op de therapie was het van belang om uit te maken met welke vorm van vitamine D-refractaire rachitis wij te maken hadden. In het eerste deel van dit proefschrift wordt de differentiëring van de verschillende vormen van vitamine D-refractaire rachitis besproken.

Alle drie de kinderen bleken zogenaamde primaire vitamine D-refractaire rachitis te hebben. Wij behandelden hen met zeer hoge doses vitamine D. Het bepalen van de juiste dosis was moeilijk. Enerzijds moest de werking op de rachitis zo gunstig mogelijk zijn, anderzijds mocht de therapie niet schaden. Het onderzoek dat wij verrichtten, was er op gericht om vanuit de kliniek tot zekere criteria voor de therapeutische regeling bij dit ziektebeeld te komen. Wij hebben daarbij gebruik gemaakt van recent onderzoek op het gebied van de calciumhuishouding, speciaal uit de Franse en Engelse school (resp. Lichtwitz en Nordin).

I Vitamine D-refractaire rachitis

Het skelet is, evenals de andere organen, dynamisch en niet statisch. Dagelijks verdwijnt een klein deel van het bot (osteolyse) ten gevolge van een gelijktijdige resorptie van botmatrix en botzout. Tegelijkertijd wordt er nieuw bot gevormd (osteogenese). De osteogenese is een proces, dat in twee fasen plaats vindt: eerst wordt een nieuwe matrix aangelegd (osteoid), daarna zet zich hierop botzout af. Bij volwassenen is dit vernieuwingsproces endostaal; bij het kind vindt het proces ook in het kraakbeen plaats. Bij volwassenen is er evenwicht tussen osteolyse en osteogenese; bij het groeiende kind is de osteogenese groter.

Wanneer de osteolyse overweegt, hetzij door een te actieve osteolyse, hetzij door een te geringe osteogenese, ontstaat een toestand, waarbij het skelet kalkarm wordt. Aan het te kort schieten van de osteogenese kan tweërlei oorzaak ten grondslag liggen: een te geringe aanleg van matrix (hypoosteoidose) of een te geringe mineralisatie van normale matrix (hyperosteoidose). Deze toestanden komen overeen met afzonderlijke klinische beelden.



Tabel 1 Metabole skeletziekten met ontkalking.

RACHITIS

Een te kort schieten van de mineralisatie bij een normaal gevormde matrix noemt men bij kinderen rachitis; bij volwassenen spreekt men dan van osteomalacie (Albright, 1948). Daar een snelle groei één van de belangrijkste factoren is om een onvoldoende mineralisatie manifest te doen worden, ziet men rachitis speciaal in het eerste en tweede levensjaar. Bij prematuren spreekt men wel van 'physiologische rachitis'.

Pathologisch-anatomisch is het voornaamste kenmerk van rachitis en van osteomalacie, dat er rond de beenbalkjes te veel onverkalkte matrix te zien is: 'Verbrede osteoïdzomen'.

Röntgenologisch worden bij rachitis, naast algehele kalkarmoede van het skelet, afwijkingen gezien aan de metafysen, de plaatsen van de grootste groei. Deze zijn verbreed; er is komvorming en een onregelmatige, rafelige begrenzing, terwijl de afstand tot de epifyse vergroot is.

Biochemisch het meest kenmerkend zijn het verlaagde anorganisch fosfaatgehalte en het verhoogde gehalte aan alkalisch fosfatase van het serum.

Als aetiologische definitie voldeed in 1950 nog dat rachitis een vit. D-deficiëntieziekte is (Nicolaysen 1956, pag. 97). Inderdaad leek de isolering van vitamine D (Windaus en Hess 1926) de oplossing van het probleem te geven. Met de toepassing hiervan verdween de rachitis als volksziekte.

Hierna kwam echter klinisch een groep kinderen naar voren met rachitis, welke niet genas na vit. D-toediening: z.g. vit. D-resistente rachitis. Deze naam is waarschijnlijk van Bornscheuer (1931). Maar het was Mc Cune, die in 1935 voor het eerst deze ziekte als aparte groep afscheidde van de gewone rachitis, onder de naam 'vit. D-refractaire rachitis'. Onder deze naam werd de ziekte ook voor het eerst in Nederland beschreven door Halbertsma (1935).

De namen vit. D-resistente en -refractaire rachitis worden naast elkaar gebruikt. Wij prefereren de naam refractaire (weerspannige) rachitis boven resistente (ongevoelige) rachitis, daar vit. D in zeer hoge dosering bij deze patiënten genezing kan geven.

VITAMINE D-REFRACTAIRE RACHITIS

Onder vitamine D-refractaire rachitis verstaan wij die vorm van rachitis, welke niet geneest na een kuur met de gebruikelijke dosis vitamine D. Royer (1958) preciseert dit nader door te zeggen: 'Elke rachitis, die niet voorkomen wordt door vroegtijdige en lang voortgezette toediening van 500 à 1000 I.E. vit. D per dag en niet genezen wordt door een totale dosis van 5 mg. (200.00 I.E.) van dit vitamine, is een vit. D-refractaire rachitis'.

Indien vit. D-refractaire rachitis reageert op vit. D, zijn veel hogere doses noodzakelijk; ook moet men het vitamine veel langduriger geven, wil men recidieven voorkomen.

Dit verschil in dosering en de neiging tot recidiveren zijn waarschijnlijk de enige verschillen tussen vit. D-deficiënte en vit. D-refractaire rachitis.

Noch het vóórkomen van rachitis op oudere leeftijd, noch een duidelijke erfelijke factor, noch het vinden van tubulaire symptomen (als hyper-aminoacidurie of hyperchloremische acidose) zijn redenen om rachitis als refractair te beschouwen. Deze symptomen zijn n.l. alle ook bij gewone rachitis beschreven (Siegert 1903, Lehmann 1936, Jonxis 1952, Fanconi 1956, Royer 1957).

INDELING VAN DE VITAMINE D-REFRACTAIRE RACHITIS

Halbertsma gaf in 1935 een indeling van de vit. D-refractaire rachitis naar de mate van reageren op vit. D. In latere jaren werden diverse indelingen gemaakt (Fanconi 1951, Dent 1952, Fraser 1958, Royer 1958), gebaseerd op de oorzaak die aan deze rachitisvormen ten grondslag zou liggen.

In het algemeen werden als vormen van vit. D-refractaire rachitis onderscheiden:

- a rachitis t.g.v. een resorptiestoornis in de darm (o.a. bij coeliakie),
 - b hepatogene rachitis,
 - c rachitis bij hypofosfasemie,
 - d renale rachitis, onderscheiden in:
 - 1 een glomerulaire vorm en
 - 2 tubulaire vormen,
 - e primaire of idiopathische vit. D-refractaire rachitis.
- Echte gevallen van rachitis t.g.v. coeliakie, een hepatogene oorzaak of hypofosfasemie blijken echter uiterst zeldzaam te zijn:

- ad a Rachitis bij het coeliakiesyndroom. De botafwijkingen hierbij berusten meestal op osteoporose. Bij genezende coeliakie ziet men soms rachitis; deze reageert echter goed op een nog normale dosis vit. D (o.a. Roetzer 1951).
- ad b Hepatogene rachitis. Het is moeilijk om in de literatuur gevallen te vinden, waarbij van hepatogene, dus door een leverstoornis veroorzaakte, rachitis gesproken mag worden (alleen bij de congenitale galwegobstructie komt rachitis voor, Hendrix 1951). In haar dissertatie komt De Roever-Bonnet (1941) tot de conclusie, dat de benaming 'rachitis hepatica' te verwerpen is en vervangen dient te worden door de naam hepatische osteoporose. Dit is in overeen-

stemming met een recent onderzoek van Lichtwitz (1959): Deze onderzocht een groot aantal patiënten met levercirrhose; als botstoornis vond hij hierbij hoofdzakelijk osteoporose. Gevallen van echte rachitis met levercirrhose ziet men soms bij vormen van het syndroom van De Toni (o.a. ziekte van Wilson en cystinose). Hierbij kan n.l. levercirrhose als een complicatie voorkomen; het verband tussen deze twee is echter niet duidelijk.

ad c Hypofosfatasemie wordt de laatste jaren vaak in de rubriek van de refractaire rachitis opgenomen, omdat het klinisch en het röntgenologisch beeld op rachitis lijken. Het blijkt echter, dat er histologisch geen mineralisatiestoornis is, maar dat wij met een stoornis in de botmatrix te maken hebben (Engfeldt en Zetterström 1954). Ook biochemisch voldoet dit ziektebeeld niet aan de voornaamste criteria van rachitis: in het serum bevindt zich een normaal of verhoogd fosfaatgehalte en het gehalte aan alkalisch fosfatase is sterk verlaagd.

In de practijk kunnen dus de rachitis bij coeliakie, de hepatogene rachitis en de zogenaamde rachitis bij hypofosfatasemie verwaarloosd worden. Momenteel is de meest gangbare indeling van vit. D-refractaire rachitis dan ook:

- I Rachitis bij glomerulaire insufficiëntie,
- II Rachitis bij tubulaire acidose,
- III Rachitis met multipele tubulaire symptomen,
- IV Primaire vit. D-refractaire rachitis.

BSPREKING VAN DE VERSCHILLENDE VORMEN VAN VITAMINE D-REFRACTAIRE RACHITIS

I RACHITIS BIJ GLOMERULAIRE INSUFFICIENTIE, MET HYPERFOSFATEMIE

De 'renale rachitis' is een oud begrip (Lucas 1883). Sinds 1936 (Albright) werd het accent gelegd op de 'renale osteïtis fibrosa'. In latere jaren is er echter weer op gewezen, dat er naast de osteïtis fibrosa wel degelijk echte rachitis bestaat; vooral in het begin van de glomerulaire ziekte kan er alléén rachitis zijn (Follis 1950, Stanbury 1957).

Kliniek

Meestal zijn het kinderen, die reeds jaren een chronische nierziekte hebben, vrijwel steeds ten gevolge van congenitale nierafwijkingen (hypoplasie, hydronefrose en cystennieren). De symptomen worden vooral bepaald door de nierinsufficiëntie.

Symptomen:

- a) Achterblijven in groei, dorst en polyurie.
- b) De urine bevat albumen en er zijn sedimentsafwijkingen. Meestal is er een hypocalciurie. De fosfaturie is evenals bij de andere vormen van rachitis, relatief verhoogd (Goldman 1954); door de slechte glomerulusfiltratie wordt het effect hiervan op het bloedfosfor gemaskeerd.
- c) In het bloed is het fosfaatgehalte verhoogd (in tegenstelling dus tot de andere vormen van rachitis), evenals het alk. fosfatasegehalte. Er is als regel uremie, vaak acidose en soms hypocalciëmie, die tot convulsies kan leiden.

Pathogenese

De oorzaak van de rachitis bij glomerulaire insufficiëntie is niet duidelijk. Een laag serumfosfaat, zoals bij de gewone rachitis, is hier niet aanwezig. Vaak wordt de acidose voor de rachitis aansprakelijk gesteld, maar de rachitis kan reeds aanwezig zijn vóórdat er acidose is (Follis 1950), en door alkali wordt de rachitis niet genezen. Yendt (1955) overwoog de mogelijkheid, dat de uremie een voorname rol speelt.

Hij toonde aan, dat rachitisch kraakbeen van ratten, dat normaal verkalkt in ultrafiltraat van serum met een product $Ca \times P = 30$ (mg⁰/₀), in uremisch serum pas mineraliseert als het product $Ca \times P$ hoger is dan 55.

Stanbury (1957) en Lichtwitz (1958) hebben echter onlangs een geheel nieuwe visie op de genese van deze vorm van rachitis gegeven, waarbij zij het accent leggen op de *darm*. Evenals bij de gewone rachitis wordt bij de glomerulaire insufficiëntie n.l. veel calcium en fosfaat in de ontlasting uitgescheiden en ook hier berust dit op een slechte darmresorptie voor calcium (o.a. proeven met Ca₄₅, Lichtwitz 1958). Deze darmbarrière zou de grootste belemmering zijn voor de aanvoer van mineralen naar het bot.

Terwijl bij de 'gewone' rachitis 500-1000 E vit. D/dag. voldoende zijn om de resorptie van kalk in de darm en daarmee ook van de rachitische verschijnselen te verbeteren, blijkt de calciumresorptie bij de glomerulaire rachitis pas met zeer hoge doses vit. D beïnvloedbaar te zijn (Stanbury 1957). Dit zelfde zien wij ook bij andere vormen van refractaire rachitis. Stanbury en Lichtwitz opperen de mogelijkheid, dat de nierinsufficiëntie tot een toestand van vit. D-resistentie in de darm leidt. Hoe dit verband tussen nier en darm ligt, is echter niet duidelijk.

Therapie.

Bij obstructie van de urinewegen dient operatie overwogen te worden.

- a Voor de nierinsufficiëntie is eiwitarm dieet gewenst.
- b Bij acidose dient alkali gegeven te worden.
- c Indien de rachitis op de voorgrond staat, kan vit. D aangewezen zijn. Voorzichtigheid is hierbij zeer geboden, daar er snel hypercalciëmie optreedt (Bruck 1949, Stanbury 1957).

Prognose.

De prognose is slecht.

II TUBULAIRE HYPERCHLOREMISCHE ACIDOSE, MET HYPERCALCIURIE

Dit ziektebeeld wordt ook wel genoemd: syndroom van Albright, Lightwood en Butler. Het is een zeldzame ziekte, die vrijwel even frequent bij kinderen als bij volwassenen voorkomt. Bij sommige patiënten is familiair voorkomen beschreven.

Het ziektebeeld moet niet verward worden met de hyperchloremische acidose van de zuigeling (Lightwood 1953), welke reversibel is en steeds een gunstige prognose heeft (Buchanan 1958); als regel komt daarbij ook geen rachitis voor. Het dient ook gescheiden te worden van de z.g. idiopathische hypercalciurie, waar eveneens de naam van Albright aan verbonden is (1946). Bij de volwassenen met deze ziekte worden enkele gevallen van osteomalacie vermeld; bij kinderen wordt dit ziektebeeld slechts sporadisch waargenomen (Zetterström 1958).

Kliniek

Klinisch domineert de rachitis.

- a De kinderen zijn te klein en hebben skeletdeformaties: vaak worden botpijnen en soms spontaanfracturen beschreven.
- b de urine is meestal alkalisch of neutraal; er is onvermogen tot vorming van urine met $\text{pH} < 6$ en tot vorming van een adequate hoeveelheid ammoniak.

In de practijk is het meestal voldoende om de stoornis in de acidogenese op te sporen. Dit kan volgens Wrong en Davies (1959) op eenvoudige wijze geschieden (na 0,1 gr. $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{kg}$. per os moet de pH van de urine dalen tot beneden 5,5).

Er is een hypercalciurie (door de polyurie kan de reactie vlg. Sulko-witch echter toch negatief zijn!); er wordt vaak een relatief verhoogde fosfaturie bij beschreven; er is geen hyperaminoacidurie en geen glucosurie.

Er is vaak een urineweginfectie; de glomerulusfunctie kan gestoord zijn, waarschijnlijk secundair aan nefrocalcinose en infectie. Polyurie, polydipsie en een gestoord vermogen tot concentreren horen als regel bij het ziektebeeld.

- c In het serum wordt hyperchloremie, acidose, hypofosfatemie en een verhoogd gehalte aan alk. fostatase gevonden; voorts bestaat er vaak een hypokaliëmie, welke tot hypotonie en het beeld van een paralyse kan leiden.
- d Röntgenologisch is er, behalve de rachitis, meestal nefrocalcinose, soms met echte steenvorming.

Pathogenese

De regeling van het zuur-baseëvenwicht in de distale tubulus is gestoord. Men is het er niet over eens of de stoornis in de uitscheiding van H-ionen en in de vorming van ammoniak primair is of secundair, ten gevolge van een stoornis in de terugresorptie van bicarbonaat in de proximale tubulus.

Het onvermogen van de nier tot uitscheiding van zure urine leidt tot hypercalciurie; er dienen n.l. kationen te zijn om de zure radicalen uit te scheiden. Dit is waarschijnlijk de voornaamste oorzaak van de rachitis. Bij dit ziektebeeld is er in tegenstelling tot de gewone rachitis geen verhoogd calcium- (en fosfaat)verlies met de faeces, doch een verhoogd calciumverlies met de urine, dat tot mineraaltekort in het bot leidt. De darmresorptie voor calcium is bij de tubulaire acidose goed (Albright 1948), (onderzoek met radioactief calcium door Lichtwitz 1958). Hiermee neemt de tubulaire acidose een aparte plaats in; bij alle andere vormen van rachitis is de calciumresorptie in de darm slecht.

Na ureterosigmoïdeostomie, operatie vlg. Coffey, die speciaal bij patiënten met exstrophia vesicae wordt toegepast, kan ook hyperchloremische acidose met hypercalciurie aanleiding geven tot vit. D-refractaire rachitis. De pathogenese hiervan is niet geheel duidelijk. Bij het ontstaan spelen hydronefrose, als gevolg van stuwning van de urine, en infecties van de urinewegen een belangrijke rol. Een goede operatietechniek is voor het voorkómen van groot belang (V. d. Vuurst de Vries 1958). De therapie is de zelfde als bij de tubulaire acidose.

Therapie

De voornaamste therapie is:

a Alkali

In de praktijk moet men niet streven naar een volledige normalisering van de alkalireserve, doch zich tevreden stellen met een wat te lage waarde (Lightwood 1953). Immers bij een hoge alkalidosering wordt de pH van de urine weer hoger, wat de neiging tot nefrocalcinose wederom zou bevorderen.

Natriumcitraat, -lactaat of -bicarbonaat zijn alle in gelijke mate werkzaam. De therapeutische dosis bedraagt ongeveer 30 m.aeq. Na per dag voor jongere tot 150 m.aeq. Na per dag voor oudere kinderen. De onderhoudsdosis is ongeveer de helft tot een derde van de therapeutische dosis (Mc Crory 1960).

Men kan beginnen met:

R/acidi citrici 60

natrii citrat. ¹⁰⁰/₁₀₀₀

S. drank vlg. Lightwood

4 dd 10 ml tot 4 dd 40 ml

(d.i. 34-136 m.aeq.Na/dag).

(de klassieke drank vlg. Albright bevat meer citroenzuur en wordt door kinderen vaak slecht verdragen).

of R/bicarb. natrici

S 3 dd 1 gr tot 3 dd 4 gr

(d.i. 36-144 m.aeq.Na/dag).

b (Na)Cl-arm dieet, om de chloremie nog meer te normaliseren

c Eventueel extra kalium (b.v. door aan de drank vlg. Lightwood kalici citrat. 50 toe te voegen)

d Eventueel urinewegdesinfectantia.

Deze therapie heeft een goed effect op de algemene toestand; ook de rachitis geneest meestal snel hiermee. Vit. D is ongewenst, daar dit de nefrocalcinose nog zou bevorderen. De duur van de therapie is waarschijnlijk onbeperkt.

Prognose

Deze is voor een groot deel afhankelijk van vroegtijdige instelling van de therapie, voordat grote nierbeschadiging is opgetreden; meestal is echter de uiteindelijke prognose slecht.

III RACHITIS MET MULTIPLELE TUBULAIRE SYMPTOMEN (DE TONI-DEBRE-FANCONISYNDROOM)

Tot dit syndroom behoren verschillende ziektebeelden. Reeds de oor-

spronkelijke patiënten van De Toni (1933), Debré (1934) en Fanconi (1936) verschilden veel van elkaar.

Kliniek

De patiënten van deze groep hebben allen rachitis, achterstand in lengte en meer tubulaire symptomen als renale acidose, glucosurie, hyperaminoacidurie, hypofosfatemie en hypokaliëmie. De tubulaire symptomen wisselen van geval tot geval en ook bij een zelfde patiënt. De dwerggroei is waarschijnlijk het enige constante symptoom van dit syndroom (Tiddens 1957). Levercirrhose kan een complicatie zijn. De ziekte eindigt vaak met progressieve glomerulaire insufficiëntie.

Indeling

De indeling van het syndroom is moeilijk. Het schema dat het best voldoet, is dat van Royer en Prader (1957) (zie tabel 2).

Onder het idiopathische syndroom van De Toni-Debré-Fanconi wordt het tubulaire syndroom verstaan, waarbij de andere vormen uit tabel 2, dus met name de stofwisselingsziekten en de verworven vormen, zijn uitgesloten. Men onderscheidt: het volledig syndroom (met dwerggroei, vit. D-refractaire rachitis of -osteomalacie, hyperfosfaturie, hyperaminoacidurie, glucosurie en acidose) en onvolledige vormen (zie voor literatuur Royer en Prader 1957).

Het oculo-cerebrale syndroom van Lowe (1952 en 1960) gaat gepaard met geestelijke retardatie en met oogafwijkingen (cataract, glaucoom). De mentale retardatie is irreversibel.

Bij de secundaire ziekten verwijzen wij naar overzichtsartikelen, over glycogeenziekte (Cori 1958, Lamy 1959), galactosemie (Holzel 1958, Lamy 1959) en de koperstofwisselingsziekte van Wilson (Bickel 1958). De cystinose werd voor het eerst door Lignac (1924) beschreven. Dit ziektebeeld is niet zo zeldzaam. De diagnose wordt gesteld op het vinden van dubbelbrekende cystinekristallen, welke zich in vele organen kunnen afzetten. In typische gevallen is dit mogelijk met behulp van spleetlamponderzoek van de cornea of met beenmergonderzoek. Het niet-vinden van cystine-kristallen in deze organen sluit een cystinose echter niet uit. (De cystinose dient gescheiden te worden van de cystinurie, een primair tubulaire stoornis met steenvorming.)

(Voor overzichtsartikelen van de cystinose verwijzen wij naar Bickel 1952 en Hooft en Herpol 1958.)

Bij al deze congenitale vormen van het De Tonisyndroom zijn gevallen van erfelijkheid beschreven (zie Lamy 1959).

Bij de verworven ziekten kunnen vergiftigingen tubulaire symptomen met rachitis veroorzaken (o.a. loodvergiftiging, Chisolm 1955).

Voor het syndroom bij multipale myelomatosis mogen wij verwijzen naar Muntendam (1958).

Bij kinderen met nefrose zijn gevallen van rachitis beschreven (Tegelaers en Tiddens 1955, Woolf 1956, Stanbury 1957), welke in dit kader moeten worden gezien (Hooft en Vermassen 1958 en 1960).

I CONGENITALE VORMEN

A Stoornis in de tubulusfunctie:

1 Idiopathisch syndroom van De Toni-Debré-Fanconi

a Volledige vorm: (dwerggroei, vit. D-refractaire rachitis/of -osteomalacie, hyperfosfaturie, hyperaminoacidurie, glucosurie en acidose)

- 1 bij het kind,
- 2 bij de volwassene.

b Onvolledige vormen: (dwerggroei en vit. D-refractaire rachitis/of -osteomalacie +

- 1 renale fosfaturie + glucosurie + aminoacidurie, of
- 2 renale fosfaturie + glucosurie, of
- 3 renale glucosurie + aminoacidurie, of
- 4 renale fosfaturie + aminoacidurie.

2 Syndroom van Lowe.

B Secondaire vormen:

1 Tengevolge van een extrarenale stofwisselingsziekte

a zeldzame gevallen (glycogeenziekte, galactosemie, z.v. Wilson),
b cystinose.

2 Tengevolge van een congenitale afwijking van de urinewegen.

II VERWORVEN VORMEN

A Bij de mens:

- 1 Nierintoxicatie (Hg, Pb, lysol),
- 2 Bij multipale myelomatosis, bij nefrose *

B Experimenteel door:

- 1 Uranium,
- 2 Maleïnezuur.

Tabel 2 Differentiëring van het syndroom van De Toni-Debré-Fanconi, (vgl. Royer en Prader, 1957).

* Nefrose is door Hooft en Vermassen (1959) aan het syndroom toegevoegd.

Pathogenese

Clay (1953) en Darmady (1957) hebben bij patiënten met dit syndroom anatomische afwijkingen gevonden in de proximale tubuli (z.g. 'swan neck').

Dit defect wordt meestal als de oorzaak van de ziekte beschouwd. Stanbury (1958) twijfelt aan de betekenis ervan, omdat de afwijking niet bij alle patiënten wordt gevonden en omdat de zelfde anatomische abnormaliteit ook bij andere ziektebeelden is beschreven.

Op dit effect zou de verminderde tubulaire terugresorptie voor fosfaat berusten en dit zou de oorzaak van de rachitis zijn. 'Dit is een niet gerechtvaardigde simplificatie' zegt Stanbury (1958). Rachitis gaat wel altijd met een relatieve hyperfosfaturie gepaard, doch daarom behoeft dit niet altijd de oorzaak te zijn.

Niet alleen een overtollig fosfaatverlies met de urine kan tot rachitis leiden; er zijn ook andere vormen van mineraalverlies, die dit veroorzaken (zie tabel 4).

Theoretisch zijn er vier mogelijkheden:

- a₁ Primair calciumverlies met de darm,
- a₂ Primair fosfaatverlies met de darm (Daar een verminderde calcium- en fosfaatresorptie in de darm meestal samengaan, zullen wij deze twee vormen tezamen behandelen),
- b Primair calciumverlies met de urine en
- c Primair fosfaatverlies met de urine.

In de praktijk komen deze vormen van mineraalverlies bij rachitis steeds gecombineerd voor. Er is altijd een hyperfosfaturie en deze gaat altijd samen, hetzij met een overtollige calcium- en fosfaatuitscheiding in de ontlasting (zoals bij de gewone rachitis), hetzij met een overtollig calciumverlies in de urine (zoals bij de tubulaire acidose).

ad a Bij verschillende vormen van deze heterogene groep blijkt, dat de darmresorptie voor calcium gestoord is (en daar de verhoogde calciumuitscheiding in de vorm van calciumfosfaatverbindingen plaats vindt, is er tevens een verhoogde fosfaatuitscheiding in de ontlasting).

Bickel geloofde reeds in 1952, dat dit de primaire oorzaak van de rachitis bij cystinose was. Stanbury (1958) komt tot deze conclusie bij de studie van volwassen patiënten met het De Tonisyndroom. Emerson toonde in 1945 bij kinderen aan, dat tijdens de actieve fasen van nefrose de darmresorptie voor calcium gestoord is. Hooft en Vermassen (1958) vonden, dat deze verminderde darmresorptie voor calcium samen kan gaan met röntgenologische decalcificaties aan de metafysen. Bij verbe-

tering van de nefrose herstelt de darmresorptie en wordt ook de röntgenfoto weer normaal.

ad b Bij sommige vormen van het De Tonisyndroom staat de acidose, met hypercalciurie, op de voorgrond. Evenals bij de tubulaire acidose zal de hypercalciurie hierbij waarschijnlijk de primaire oorzaak van het mineraaltekort zijn.

ad c In hoeverre de hyperfosfaturie, die steeds bij rachitis voorkomt, primair of secundair is, is moeilijk vast te stellen. De stoornis in de tubulaire terugresorptie voor fosfaat kan berusten op een tubulusdefect, maar kan ook veroorzaakt worden door een hyperfunctie van de bijnierschilddrievlees. Bij de gewone rachitis neemt men aan, dat er een secundaire hyperparathyreoïdie optreedt, die het bloedcalcium, dat door de slechte darmresorptie zou gaan dalen, op peil houdt. De tubulaire terugresorptiestoornis van fosfaat wordt daarbij als tweede parathormoonwerking beschouwd. Ook bij de tubulaire acidose wordt deze parathormoonwerking aangenomen (alg gevolg van het overtollig calciumverlies met de urine (Albright 1946 en 1948).

Met de calciuminfuusproef vlg. Howard (1953) zien wij bij normale personen, dat de tubulaire terugresorptie voor fosfaat toeneemt. Men neemt aan, dat dit het gevolg is van een tijdelijke bijnierschilddrievleesremming. Royer (1958) heeft deze infuusproef gebruikt bij verschillende vormen van dit ziektebeeld: Zowel bij gevallen van de ziekte van Lowe, bij een geval van cystinose, als bij een geval van het De Tonisyndroom in engere zin vond hij, dat de tubulaire terugresorptie voor fosfaat normaal werd. Royer concludeert hieruit, dat het zeer waarschijnlijk is, dat de stoornis in de fosfaatuitscheiding samenhangt met een extrarenaal mechanisme en niet met een primair tubulusdefect.

Therapie

Bij de therapie dienen onderscheiden te worden vormen met en zonder acidose.

Indien er acidose is, heeft alkali een gunstige werking. Extra kalium is hierbij meestal gewenst, evenals extra calcium. Indien de acidose niet op de voorgrond staat, is een zeer hoge dosis vit. D nodig. Men moet hierbij de zelfde contrôlemaatregelen in acht nemen als bij deze vorm van therapie bij de primaire vit. D-refractaire rachitis. Wij gaan hier in hoofdstuk IV nader op in.

Vaak geeft een gecombineerde therapie van alkali + vit. D de beste resultaten.

Prognose

Deze is meestal slecht, vooral indien de ziekte reeds op jeugdige leeftijd ontstaat. Vaak treedt in het verloop van de ziekte een glomerulaire insufficiëntie op. Vroegtijdige behandeling kan van groot belang zijn om de nierfunctie zolang mogelijk intact te houden. Hypokaliëmie (b.v. na glucosebelasting en bij intercurrente infecties) kan een plotselinge dood geven.

IV PRIMAIRE VITAMINE D-REFRACTAIRE RACHITIS

Dit ziektebeeld, waartoe de meeste patiënten met refractaire rachitis behoren, wordt in het volgende hoofdstuk nader besproken.

Kliniek

Het betreft kinderen in goede algemene toestand bij wie typische rachitische veranderingen bestaan aan het skelet, in het bloed (hypofosfatemie en een verhoogd alkalisch fosfatasegehalte), in de urine (hypocalciurie en relatieve hyperfosfaturie) en in de faeces (te veel calcium- en fosfaatuitscheiding). De glomerulusfunctie is goed en, behalve de verminderde tubulaire terugresorptie van fosfaat, behoren andere tubulaire symptomen als regel niet tot het ziektebeeld.

Pathogenese

Albright (1937) geloofde in een intrinsieke resistentie ten opzichte van vit. D, wat een primaire darmresorptiestoornis veroorzaakt. Verscheidene andere onderzoekers na hem (o.a. Dent 1952 en Fanconi 1952) stonden een primair tubulusdefect voor: 'Fosfaatdiabetes'.

De laatste jaren keren verschillende onderzoekers terug tot de zienswijze van Albright (Zetterström 1955, Royer 1956, Fraser 1959, Steendijk 1959).

Therapie

Men geeft zeer hoge doses vit. D. Dit is een individuele regeling, waarbij gekoerst moet worden tussen onderdosering en overdosering. De marge hiertussen is nauw.

Prognose

De algemene toestand blijft goed. De subjectieve klachten worden gunstig door vit. D beïnvloed. De uiteindelijke lengte wordt voor een groot deel bepaald door het vroegtijdig instellen van de therapie.

	Algemene toestand	Lengte	Rö	BLOED					URINE			Div.	Aangewezen therapie
				ureum	Ca	P	P-ase	CO ₂	K	Ca	P (in verhouding tot bloed-P)		
GLOMERULAIRE INSUFFICIËNTIE	meest slecht	↓	R + hyperparathy.	↑	Nof ↓	↑	↑	Nof ↓	N	↓	↓		eiwitarm dieet, alkali, soms vit. D
TUBULAIRE ACIDOSE	vaak slecht	↓	R + nefrocalcinose	N(↑)	N	↓	↑	↓	Nof ↓	↑	↑	bloed Cl ↑ urine pH ↑	alkali + Cl-arm
TUBULAIR SYNDROOM van DE TONI	vaak slecht	↓	R	N(↑)	N	↓	↑	↓	Nof ↓	↑	↑	urine pH ↑ hyperaminoacidurie glucosurie cystinose	alkali
								N	N	↓	↑		hoog vit. D
PRIMAIRE VIT. D-REFRACTAIRE R.	goed	↓	R	N	N	↓	↑	N	N	↓	↑		zeer hoog vit. D

↑ is verhoogd; R is rachitis
↓ is verlaagd; N is normaal

Tabel 3 Differentiëring en therapie van de voornaamste vormen van vit. D-refractaire rachitis.

CONCLUSIE

Er zijn dus verschillende vormen van vit. D-refractaire rachitis. In tabel 3 worden de belangrijkste symptomen van deze ziektebeelden samengevat. Differentiëring van deze vormen is vooral van belang met het oog op de verschillende therapie. In tabel 4 wordt zeer schematisch de wijze van het mineraalverlies aangegeven.

Wij zien, dat alle vormen van rachitis de excessieve fosfaturie gemeen hebben (bij de glomerulaire vorm is dit tubuluslek gemaskeerd). Tevens hebben zij alle, behalve de primair vit. D-refractaire rachitis, nog andere nierafwijkingen gemeen. Het ligt dus voor de hand de oorzaak van de rachitis in de nier te zoeken en wel in het renale fosfaatlek.

	Ca + P in FAECES	Ca in URINE	P in URINE
GLOMERULAIRE INSUFFICIËNTIE	+	—	—
TUBULAIRE ACIDOSE	—	+	+
TUBULAIR SYNDROOM van DE TONI	—	+	+
	+	—	⊕
PRIMAIRE VIT. D- REFRACT. RACHITIS	+	—	+

⊕ = Verhoogde uitscheiding

— = Verlaagde uitscheiding

⊕ = Huidige opvatting van het mineraalverlies dat primair tot rachitis leidt

⊕ = Mogelijk in een deel van de gevallen het voornaamste mineraalverlies.

Tabel 4 Schematische voorstelling van de wijze van calcium- en fosfaatverlies bij de verschillende vormen van vitamine D-refractaire rachitis.

Tot voor enkele jaren werd bij al deze vormen dan ook gesproken van 'renale rachitis' en 'fosfaatdiabetes'.

Behalve het fosfaatlek in de nier, blijken deze ziektebeelden echter ook een calcium- + fosfaatlek in de darm te hebben (uitgezonderd de vormen met acidose). Hoewel er bij deze vormen van rachitis op vele punten verschillen bestaan en de pathogenese waarschijnlijk ook verschilt, wordt de laatste jaren door verscheidene onderzoekers bij al deze vormen het mineraalverlies in de darm voor het ontstaan van de rachitis primair aansprakelijk gesteld en wordt het fosfaatlek in de nier secundair hieraan gezien. De enige vorm van rachitis, waarvan men algemeen aanneemt, dat deze echt renaal is, is de tubulaire acidose, doch ook hierbij is waarschijnlijk niet het fosfaat-, doch het calciumlek in de nier de voornaamste oorzaak van de rachitis.

Het is merkwaardig, dat bij deze typische nierziekten voor de oorzaak van de rachitis thans het accent op de darm wordt gelegd. Bij de bespreking van de primair vit. D-refractaire rachitis zullen wij hier nader op ingaan.

II Primaire vitamine D-refractaire rachitis

„This is the most common form of rickets nowadays in this country”.
(Dent 1956)

In 1937 gaf Albright een klassieke beschrijving van deze aandoening onder de naam: vit. D-resistente rachitis. In 1952 sprak Fanconi van persisterende familiale fosfaatdiabetes en Dent (1952) van renale tubulaire rachitis, type I.

Winberg en Zetterström (1954, 1955) gebruikten de naam primaire vit. D-refractaire rachitis. De schrijvers wilden hiermee tot uitdrukking brengen, dat de ziekte berust op een primair weerspanning zijn tegen vit. D. In latere jaren zijn nog diverse andere namen gebruikt, o.a. genuïne vit. D-resistente rachitis (Swoboda 1956) en familiale primitieve hypofosfatemische vit. D-refractaire rachitis (Lamy 1958).

De laatste jaren is het aantal publicaties over deze aandoening sterk toegenomen. Waren er in 1954 niet meer dan 30 echte gevallen (Winberg 1954) in de literatuur beschreven, thans is dit aantal meer dan 100.

KLINIEK

Anamnese

De anamneses van de kinderen met primaire vit. D-refractaire rachitis zijn zeer gelijklopend. Het valt de ouders op, dat het kind omstreeks het tweede levensjaar waggelend gaat lopen (als een eend) en dat het in toenemende mate kromme benen krijgt. Meestal geeft dit aanleiding tot diverse osteotomicën en tot vele vit. D-stoten, echter zonder resultaat. Op wat oudere leeftijd is botpijn en moeheid na lopen een frequente klacht; het valt dan steeds meer op, dat de kinderen achterblijven in lengtegroei.

Onderzoek

De algemene toestand van de kinderen is goed; de spiertonus is normaal. De symptomen van de botziekte staan op de voorgrond. De kinderen zijn te klein en hebben te korte armen en benen. De boteinden zijn verdikt en er is een lichte rozenkrans.

Er zijn botdeformiteiten, welke gedeeltelijk samenhangen met de

relatieve overbelasting: coxa vara, femora vara en genua vara. Er is een versterkte lendenlordose. De schedel heeft een verlengde voor-achterwaartse afstand.

Craniostenose komt frequent bij deze patiënten voor (Imerslund 1951, Coleman 1954, Swoboda 1956, Litman 1957, De Haas 1957, Hugh-Jones 1958, Hager 1959).

Beloop

Bij volwassenen gaat de actieve vorm van rachitis over in een latente vorm van osteomalacie. De klachten verminderen en de röntgenfoto kan normaal worden; het serumfosfaat blijft echter verlaagd. Speciaal tijdens de zwangerschap kan recidivering van de ziekte optreden.

BIOCHEMIE

De biochemische afwijkingen zijn de zelfde als bij de gewone rachitis:

- a **Bloed:** Hypofosfatemie is het voornaamste symptoom. Het alkalisch fosfatasegehalte is meestal verhoogd. Het calciumgehalte is als regel normaal.
- b **Urine:** Er is hypocalciurie; in verhouding tot het lage serumfosfaat is de fosfaturie verhoogd. Tubulaire symptomen als renale glucosurie, renale aminoacidurie en renale acidose komen als regel niet bij dit ziektebeeld voor.
- c **Ontlasting.** Doordat de resorptie van calcium in de darm gestoord is, is de calciumuitscheiding met de faeces sterk verhoogd. Secundair aan de defecte calciumresorptie is de resorptie voor fosfaat verminderd; de darmresorptie voor fosfaat alleen is echter niet gestoord (Gunther 1943, Fanconi 1952, Winberg 1954, Stanbury 1958).
Er bestaat geen steatorrhoe.

RONTGENOLOGIE

Bij de primaire vit. D-refractaire rachitis worden hoofdzakelijk de zelfde afwijkingen gevonden als bij de gewone rachitis. Naast algehele kalkarmoede van het skelet zijn er de typische afwijkingen aan de metafysen. Deze zijn verbreed; er is een vergrote afstand tussen distale metafyse en epifysairschijf; er is 'bekervorming' en 'rafeling' van de boteinden (Holt 1950, Caffey 1956, Moll 1958).

Kenmerkend voor de primaire vit. D-refractaire rachitis zijn:

- a een grove botstructuur van de metafysen en ook vaak van de epifysen,
- b vaak een lange schedelvorm; bij de gevallen van craniostenose versterkte impressiones digitatae.

Een enkele maal is er cystevorming aan de metafysen (Mc Kay 1945, Winberg 1954, Swoboda 1956). Dit ziet men ook bij hyperparathyreoïdie, maar de typische afwijkingen van hyperparathyreoïdie (subperiostale botresorpties, afwijkingen aan de lamina dura) horen niet bij dit ziektebeeld. Pseudo-fracturen (van Milkman), zoals men die bij de osteomalacie van de volwassenen kent, komen als regel ook niet bij deze ziekte voor.

De skeletleeftijd is normaal.

PATHOLOGISCHE ANATOMIE

Pathologisch-anatomisch vindt men in het bot meestal de zelfde afwijkingen als bij de gewone rachitis (Albright 1937, Mc Cune 1942, Winberg 1954, Gregersen 1955, Swoboda 1956, Engfeldt 1956). Het voornaamste kenmerk is te veel osteoïd weefsel.

Daarnaast is door verschillende onderzoekers een onregelmatige structuur van het bot gevonden, met vergrote onregelmatige holten (Christensen 1940, Engfeldt 1956).

Engfeldt (1956) verrichtte microradiografie en vond, zowel bij behandelde als bij onbehandelde patiënten, aanknopingspunten voor een versneld vernieuwingsproces in het bot, zoals dit ook bij hyperparathyreoïdie wordt gevonden (Engfeldt 1954, Smeenk 1958).

Bij microradiografie worden met zeer zachte stralen röntgenfoto's gemaakt van slijppreparaten van het bot. De zwarting van de foto's is een maat voor het calciumgehalte. Het calciumgehalte per mm^3 geeft een indruk van de activiteit van de aanmaak- en afbraakprocessen.

Onderzoek van andere organen is ons niet bekend. Met name is histologisch onderzoek van darm en nier tot heden niet beschreven. Alleen bij de patiënt van Albright (1937) werd een bijschildklier onderzocht en deze bleek hyperplastisch te zijn.

DIFFERENTIELE DIAGNOSE

Vit. D-deficiënte rachitis

De primaire vit. D-refractaire rachitis verschilt hiervan door:

- a *het refractair zijn voor vitamine D,*
- b *het beginnen van de klachten in het tweede levensjaar,*
- c *het ontbreken van algemene spierslapte en malaise,*
- d *de afwezigheid van hyperaminoacidurie,*
- e *de grotere frequentie van de hereditaire factor.*

Andere vormen van vit. D-refractaire rachitis:

- a *glomerulaire rachitis, met hyperfosfatemie,*
- b *tubulaire acidose, met hypercalciurie,*
- c *syndroom van De Toni-Debré-Fanconi, met tubulaire symptomen*
(Deze ziektebeelden worden in Hoofdstuk I beschreven).

Niet-rachitische afwijkingen:

a *Primaire hyperparathyreoïdie.*

Bij kinderen is dit ziektebeeld zeer zeldzaam. Er is eveneens een laag serumfosfor en een verhoogd gehalte aan alkalisch fosfatase. Bij de primaire hyperparathyreoïdie is er echter hypercalciurie (zonder acidose), en meestal hypercalciëmie. De glomerulusfunctie is vaak gestoord. Er zijn meer algemene klachten (o.a. spierslapte, anorexie, braken). In de typische gevallen zijn er ook röntgenologische verschillen (subperiostale erosies en cystevorming).

b 'Chondrodystrofiëën', o.a. achondroplasie, gargoylisme (ziekte van Hurler) en de ziekte van Morquio. In de praktijk worden veel kinderen met primaire vit. D-refractaire rachitis hiermee verward. Speciaal met het zeldzame ziektebeeld metafysaire dysostosis (Murk Jansen) ontstaat gemakkelijk verwarring. *Bij alle vormen van chondrodystrofie is het serumgehalte van fosfor en van alkalisch fosfatase echter normaal, evenals het calciumgehalte van de urine.* (Literatuur: Fairbank 1951, Lamy 1960).

c *Diverse soorten O-benen.*

1 *'fysiologische' O-benen,*

Deze komen op de kleuterleeftijd vaak voor en kunnen soms extreme vormen aannemen (Holt 1954).

2 *crura vara congenita,*

Hierbij kunnen vormen met gunstige prognose en met slechte prognose onderscheiden worden; deze laatste vorm is vaak eenzijdig.

3 osteochondrosis deformans tibiae (ziekte van Blount 1937).

Hier kan een vorm bij kinderen van 1-3 jaar en een vorm bij oudere kinderen (6-12 jaar) onderscheiden worden. Bij de laatste vorm is de ziekte vaak unilateraal (links meer dan rechts). Röntgenologisch is de hoekige deformiteit aan de mediale zijde van de proximale tibia-metafyse typerend: er is een z.g. 'snavelvorm'.

Ook bij deze vormen zijn het serumgehalte van fosfor en van alkalisch fosfatase en de calciurie normaal.

d Hypofosfasemie.

Dit is een familiale 'inborn error of metabolism', die in het eerste levensjaar meestal reeds ernstige klachten geeft: hypotonie, anorexie en achterblijven in lichamelijke ontwikkeling. Er zijn meestal rachitische symptomen (craniotabes, rozenkrans, verdikte polsen); voorts tanduitval en fracturen. Röntgenologisch is er een gegeneraliseerde aandoening van de metafysen, die lijkt op rachitis; de metafysen tonen echter een waziger beeld. Biochemisch is opvallend het sterk verlaagde alkalisch fosfatasegehalte in het bloed (meestal <1 B.E.). In de urine doet zich een verhoogde uitscheiding van ethanolaminefosforzuur voor. Het fosfaatgehalte van het serum is bij dit ziektebeeld niet verlaagd, doch meestal verhoogd, waarschijnlijk als gevolg van een nierbeschadiging, die vaak bij dit ziektebeeld voorkomt. (Literatuur: o.a. Swoboda 1958).

ERFELIJKHEID

Vanuit genetisch standpunt zijn er drie typen van vitamine D-refractaire rachitis:

a₁ Hereditair, dominant en 'sex linked'.

Hierbij is de ziekte gebonden aan het X-chromosoom. Deze wijze van erfelijkheid komt waarschijnlijk het meest voor (Winters 1958).

Een zieke vader brengt hierbij de ziekte alleen over op al zijn dochters, doch niet op zijn zoons. Een zieke moeder brengt de ziekte over op de helft van haar kinderen, zowel meisjes als jongens.

a₂ Hereditair, dominant en 'autosomaal'.

Deze wijze van overerving is bij de ziekte veel zeldzamer. Een zieke vader kan zijn ziekte zowel op enige dochters als op enkele zoons overdragen, evenals dit bij een zieke moeder mogelijk is.

b Niet-hereditair.

Bij ongeveer de helft van de patiënten met vit. D-refractaire rachitis

wordt vermeld, dat er geen andere gevallen van de ziekte in de familie zijn: z.g. sporadische gevallen. Een deel van deze gevallen is echter waarschijnlijk wel hereditair. De laatste jaren is n.l. gebleken, dat patiënten met de typische klinische, biochemische en röntgenologische symptomen van de ziekte familieleden hebben met alleen hypofosfatemie, zonder verdere symptomen. Speciaal bij moeders van patiënten bleek dit het geval te zijn (Winters 1958, Lamy 1959). Hypofosfatemie bleek hierbij een betere indicator voor de wijze van erfelijkheid dan (röntgenologisch of klinisch zichtbare) botafwijkingen.

Er zijn echter ook echte sporadische gevallen (o.a. Winters 1960).

Klinisch zijn deze drie genetisch verschillende typen van vit. D-refractaire rachitis geheel identiek.

PATHOGENESE

'In developing this story certain publications were selected from many. The scientific literature is to the would-be theoretician like the Bible to the theologian. By the selection of certain passages out of context, a case can be made for almost any viewpoint'.

(Neuman en Neuman 1958).

De primaire vit. D-refractaire rachitis toont een opvallende overeenkomst met de vit. D-deficiënte rachitis. Wij zullen daarom eerst op de pathogenese van de laatste ingaan.

I PATHOGENESE VAN DE VITAMINE D-DEFICIENTE RACHITIS

Het voornaamste symptoom is *een onvoldoende mineralisatie in het bot.*

Voorts is er een verlaagd serumfosfaatgehalte in het bloed, een verminderde resorptie van calcium in de darm en een verminderde terugresorptie van fosfaat in de nier. Er is een verband tussen deze factoren.

De onvoldoende mineralisatie van het bot kan het gevolg zijn van een onvoldoende mineraalaanvoer naar het bot ten gevolge van de verminderde opname van calcium via de darm en van de verhoogde uit-

scheiding van fosfaat met de urine. Een locale factor, die de mineralisatie in het bot beperkt, is echter evenmin uitgesloten.

Het verlaagde serumfosfaatgehalte geeft aanleiding tot een verlaagd product CaxP.

Vroeger meende men, dat een normaal product CaxP een van de belangrijkste voorwaarden voor de 'neerslag' van mineralen in het bot was (Shipley, Howland and Kramer 1925). Klinisch blijkt het echter, dat er wel degelijk genezing van rachitis kan zijn met een verlaagd product. De nieuwe theorieën over de calcificatie (Neuman en Neuman 1958) zijn hiermee in overeenstemming. Men neemt thans aan dat, indien de 'afzet' van calcium en fosfaat op de botkristallen eenmaal begonnen is, dit proces door kan gaan, ook bij een verlaagd product CaxP. Ook in deze nieuwere theorieën past echter het feit, dat de calcificatie dan trager verloopt.

De gestoorde darmresorptie voor calcium wordt door de meeste onderzoekers als de belangrijkste oorzaak van de onvoldoende mineralisatie van het bot beschouwd (Albright 1948, Nicolaysen 1953). Dit hangt samen met de opvatting over de werking van het vit. D. Als voornaamste werking van dit vitamine wordt door hen de verhoging van de resorptie van calcium in de darm beschouwd. Wij komen bij de bespreking van vit. D hierop terug.

De stoornis in de tubulaire terugresorptie voor fosfaat is het moeilijkst te verklaren. 'De hoeveelheid fosfaat, die in de darm geresorbeerd wordt, zou voldoende zijn voor de behoefte van het bot, indien het niet weer verloren ging in de urine' (Harrison 1941). Deze tubulusstoornis wordt meestal beschouwd als het gevolg van een secundaire hyperparathyreoïdie, welke laatste het gevolg zou zijn van de verminderde darmresorptie voor calcium. Jonxis (1952, 1954) wees op een verhoogde aminozuuruitscheiding bij toestanden van vit. D-deficiëntie. Hij toonde het renale karakter hiervan aan.

Harrison nam reeds in 1941 een directe werking van vit. D aan op de niertubulus. Deze werking is echter nog steeds niet bewezen (Harrison 1959). De moeilijkheid is, dat men het effect van vit. D op de tubulus niet kan bestuderen zonder dat andere factoren aan variatie onderhevig zijn. 'Het kan met geen enkel experiment worden aangetoond, óf de abnormale nierfunctie bij rachitis een uiting is van een algemene stofwisselingsstoornis, waarbij het fosfaat, dat in de darm geresorbeerd wordt, niet gebruikt kan worden en moet worden uitgescheiden, óf dat de retentie van fosfaat geheel of gedeeltelijk wordt verhinderd door de lage nierdrempel voor fosfaat' (Stalder 1957).

De pathogenese van de 'gewone' rachitis is dus nog verre van duidelijk. Men is het er nog steeds niet over eens, of er ten gevolge van de vit. D-deficiëntie alleen een primaire stoornis is in de darm, of alleen in het bot, of alleen in de nier, of dat wij te doen hebben met een combinatie van factoren.

II PATHOGENESE VAN DE PRIMAIRE VITAMINE D-REFRACTAIRE RACHITIS

Bij de primaire vit. D-refractaire rachitis is er een stoornis in het werkingsmechanisme van vit. D.

Albright (1937) sprak van een intrinsieke resistentie ten opzichte van de antirachitische werking van vit. D. Evenals bij de gewone rachitis geloofde hij hierbij in een primaire stoornis in de darm wat betreft de resorptie van calcium. Het verlaagde serumfosfaat verklaarde hij ook hier door een hyperparathyreoïdie. Vele onderzoekers sloten zich hierbij aan. De hardnekkigheid van de tubulusstoornis, ook na verbetering van de darmresorptie, was hiermee echter moeilijk te verklaren.

Fanconi (1952) opperde de mogelijkheid van een intrinsiek tubulusdefect, een 'fosfaatdiabetes'. Hiermee werd het meest hardnekkige symptoom van de ziekte beter verklaard en werd tevens de combinatie met andere tubulaire symptomen bij het verwante De Toni-Debré-Fanconisyndroom begrijpelijk. Met deze theorie werd het ziektebeeld gerangschikt onder de tubulaire ziekten. Deze opvatting heeft vele voorstanders gekregen en is wijd verbreid in de literatuur (o.a. Dent 1952, Snapper 1957, Fraser 1958). De laatste jaren zijn er echter krachtige argumenten aangevoerd tegen de theorie van Fanconi; de tubulus blijkt namelijk bij deze patiënten wel tot goede functie in staat te zijn. Verscheidene onderzoekers komen dan ook terug op de theorie van Albright (o.a. Lamy 1958, Fraser 1959).

Winberg (1954) veronderstelde een primaire stoornis in het bot. Bij een door hem met hoge dosis vit. D behandelde patiënt verkalkte het bot niet, hoewel er een vrijwel normaal serumfosfaatgehalte was verkregen. Segar (1956) vond bij een volwassen patiënt met dit ziektebeeld ook aanwijzingen voor een primaire stoornis in het bot.

Ook zijn er onderzoekers, die een algemene stoornis in de vit. D-werking, zowel in de darm, als in de nier, als ook in het bot, voorstaan (Robertson 1942, Dent 1956, Swoboda 1956, Stanbury 1958).

In alle organen, die aan de calcium-fosforstofwisseling deelnemen, zijn dus stoornissen verondersteld. Dit is begrijpelijk, daar al deze organen functioneel nauw met elkaar verbonden zijn.

III DE WERKING VAN VITAMINE D

'Despite the fact that vit. D was the first vitamin to be identified, the mechanism of action of this remains an enigma'.

(Neuman en Neuman 1958).

Werking op de darm

Er is een directe werking van vitamine D op de darm (Schachter en Rosen 1959), vooral in het proximale deel van het darmstelsel (Lindquist 1952, Cruickshank 1956). De mate van dit effect is sterk afhankelijk van de calciumbehoefte van het organisme (Nicolaysen 1937 en 1943, Carlsson 1953). Een betrekkelijk geringe dosis vit. D geeft bij vit. D-deficiëntie direct een sterk verbeterde resorptie (Mellanby 1949, Lindquist 1952). Hoewel de fosfaatreisorptie door vit. D niet direct beïnvloed wordt (Dols en Jansen 1937), kan vit. D een betere fosfaatreisorptie geven, secundair aan de verbeterde resorptie van calcium.

De werking op de darm wordt door velen als de voornaamste werking van het vit. D beschouwd.

Werking op het bot

Vitamine D bevordert de calcificatie in het bot. Dit wordt meestal als een indirecte werking beschouwd, n.l. via de werking op de darm (Albright 1948 en Nicolaysen 1953).

De directe werking van vit. D op het bot is osteolytisch. Barnicot (1951) toonde dit met lokaal op het bot aangebracht vit. D aan. Vooral bij hoge dosering (in de orde van mg.) is dit effect duidelijk, speciaal aan de botschacht. Men spreekt van een farmacologische werking van vit. D, in onderscheid met de 'fysiologische' vitaminewerking (in de orde van gamma's).

Carlsson (1952) en Lindquist (1952) (zie ook 1955) toonden aan, dat vit. D ook in een kleine dosis osteolytisch werkt. Deze werking neemt bij een hogere dosis gestadig toe, anders dus dan bij de werking op de darm, waar reeds spoedig een bijna maximale werking wordt bereikt. Genoemde onderzoekers geloven niet in een principieel verschil tussen de fysiologische en de farmacologische werking van vit. D. Bij de fysiologische dosering wordt meer calcium in de darm geresorbeerd dan er uit het bot wordt vrijgemaakt; de osteolytische werking van het vitamine wordt hierdoor gemaskeerd. Bij hogere dosering overweegt de

osteolytische werking: er wordt meer calcium uit het bot vrijgemaakt dan er aan het bot wordt aangeboden, wat leidt tot hypercalciëmie en hypercalciurie.

De osteolytische werking op het bot wordt thans algemeen als tweede vit. D-werking aangenomen.

Werking op de nier

Vitamine D geeft een verhoging van de fosfaturie, die vooral in hoge dosering tot uiting komt. In hoeverre dit een directe werking op de nier is, is niet zeker.

Vlg. sommigen berust het primair op een verhoogde glomerulusfiltratie (Harrison 1953, Klein 1953) met een niet evenredige verbetering van de tubulaire terugresorptie. Volgens anderen (Albright 1948, Crawford 1955) echter primair op een verminderde tubulaire terugresorptie.

Bij rachitis en osteomalacie is na toediening van reeds kleine doses het omgekeerde effect waar te nemen, n.l. een verlaging van de fosfaturie als gevolg van een verbeterde tubulaire terugresorptie. De vraag rijst hierbij, of deze werking van vitamine D op de nier direct of indirect is.

Alle auteurs, die dit als een directe werking van vit. D op de nier-tubulus opvatten, gaan terug op Harrison (1941). Harrison baseert zijn mening vooral op de snelheid, waarmee de verbeterde tubulaire terugresorptie van fosfaat na vit. D-toediening optreedt. Een directe werking van vit. D op de tubulus is hiermee echter niet bewezen. Dit zou pas mogelijk zijn, indien er door toediening van het vitamine geen andere veranderingen optraden. Dit is in de praktijk niet te verwezenlijken, daar er na toediening van vit. D tegelijkertijd verschillende factoren veranderen.

Als argument voor een directe werking van vit. D op de tubulus wordt wel vermeld, dat radioactief gemerkt vit. D voor een groot deel in de nier wordt vastgehouden en wel speciaal in het proximale deel van de tubulus, de plaats waar fosfaat wordt teruggeresorbeerd (Kodicek 1956, Darmady 1959). Ook dit is echter geen bewijs: zo wordt b.v. bij kwikvergiftiging het kwik speciaal in de proximale tubuli teruggevonden (Waife 1946).

Als bezwaren tegen de theorie van Harrison noemt Nicolaysen (1953 en 1956):

- 1 Dat een verhoogde fosfaturie bij vit. D-gebrek altijd afwezig is.
- 2 Dat er bij normale personen praktisch geen effect van vit. D op de fosfaturie merkbaar is.

3 Dat kunstmatige hypercalciëmie het zelfde effect op de tubulus geeft als vit. D.

Tegen de eerste twee punten kan het volgende aangevoerd worden:

ad 1 Een (relatieve) verhoging van de fosfaturie is bij vit. D-gebrek juist altijd áánwezig. De tubulaire terugresorptie is verlaagd; door de daling van het serumfosfaatgehalte is het absolute effect op de fosfaturie vaak niet duidelijk.

ad 2 Ook op de darm (waarop een directe vit. D-werking zeker is) heeft vit. D bij normale personen een veel geringere werking dan bij vit. D-deficiënte personen (Nicolaysen 1943).

Het derde punt is zeer suggestief en moeilijk te weerleggen.

Degenen, die een indirecte werking van vit. D op de nier aannemen, verklaren het effect op de tubulus meestal door een remming van de bijschildkliersecretie. Crawford (1955) steunde deze hypothese door proeven met ratten (met en zonder bijschildklieren): bij ratten zonder bijschildklieren gaf vit. D een verhoging van de fosfaturie, bij ratten met bijschildklieren een verlaging.

De werking van parathormoon en die van vit. D zijn nauw met elkaar verweven en vaak van elkaar afhankelijk. Wij komen bij de bespreking van de bijschildklieren hierop terug.

Als andere werkingen van vit. D dienen nog vermeld:

Afname van hyperaminoacidurie.

Bij vit. D-deficiënte rachitis komt vaak hyperaminoacidurie voor (Jonxis 1952) Deze verdwijnt bij genezing van de rachitis. Evenmin als bij de fosfaturie kan hier uitgemaakt worden, of de vermindering van bij de fosfaturie kan hier uitgemaakt worden, of de vermindering van de aminozuuruitscheiding door een directe of door een indirecte werking van het vit. D wordt veroorzaakt. Het zou interessant zijn om te zien of de hyperaminoacidurie bij gewone rachitis in dezelfde mate kan dalen na een calciuminfuus als dit het geval was bij een patiënt met primaire vit. D-refractaire rachitis plus hyperaminoacidurie (Royer 1956) en bij een patiënt met het syndroom van De Toni-Debré-Fanconi (Frézal 1958). Jonxis (1959) beschreef onlangs een patiënt met vitamine D-deficiënte rachitis bij wie het percentage α -amino N na een calciuminfuus met meer dan een derde deel verminderde.

Normalisering van citratemie en citraturie.

Bij vit. D-deficiënte rachitis zijn deze waarden te laag; na vitamine D-toediening worden zij normaal. Carlsson (1954) verklaart dit door de werking van vitamine D op het bot. Steenbock (1953) vond na vitamine D-toediening bij rachitische ratten niet alleen een vermeerdering van het

citraatgehalte in het bloed, maar ook in het bot, hart, nier en darm. 'Een algemene werking van vit. D op de citroenzuurstofwisseling lijkt waarschijnlijk' (Harrison 1952, 1958).

Toename van de calciurie.

Door sommigen wordt de toename van de calciurie na vitamine D-toediening als een directe werking van vit. D op de niertubulus gezien (Jackson 1959). Het is echter waarschijnlijker, dat dit een indirecte werking is, n.l. als gevolg van de osteolytische werking op het bot.

De werking van vitamine D is dus nog niet geheel duidelijk. Ten dele hangt dit samen met het feit dat de bepaling van vitamine D in kleine hoeveelheden in lichaamsvloeistoffen nog niet mogelijk is.

Een directe werking op darm en bot zijn zeker; een directe werking op de nier is niet bewezen.

IV STOORNIS IN DE VITAMINE D-WERKING

BIJ PRIMAIRE VITAMINE D-REFRACTAIRE RACHITIS

De gewone rachitis geneest met een kleine dosis vitamine D in enkele weken, zowel wat betreft de afwijkingen in het bot, als in het bloed, darm en nier. Het is hierbij niet uit te maken, welke van deze symptomen het eerst verbetert. Meestal wordt beschreven, dat zij gelijktijdig optreden.

Primaire vitamine D-refractaire rachitis verbetert pas, indien zeer hoge doses gegeven worden. Behalve de veel hogere dosering dient de toediening van vit. D hier continu te geschieden, daar anders snel recidivering van de rachitische symptomen optreedt.

De oorzaak van de stoornis in de vit. D-werking bij de primaire vit. D-refractaire rachitis kan zijn:

- a een stoornis in de resorptie van het vitamine,
- b een stoornis in het werkingsmechanisme.

ad a. Bij een stoornis in de resorptie moet met parenteraal toegediend vit. D in de gewone dosering wel het normale effect te bereiken zijn. Diverse onderzoekers vonden echter, dat intramusculair en ook intraveneus vit. D evenmin genezing geeft (Albright 1937, Mc Kay 1945, Carlgren 1948, Imerslund 1951, Swoboda 1956, Tobler 1956). Er worden daarbij wel hoge bloedspiegels van vit. D gevonden (Bakwin 1940, Mc Cune 1942, Freeman 1950). Ook het ontbreken van een gunstig effect van hoogtezombestraling pleit tegen een stoornis in de resorptie

van vitamine D (Albright 1937, Bakwin 1940, Gunther 1943). Deze mogelijkheid kan dus uitgesloten geacht worden.

ad b. Er moet dus een stoornis in het werkingsmechanisme van vit. D aangenomen worden.

De stoornis in het werkingsmechanisme kan verworven of congenitaal zijn. Alles pleit ervoor, dat de ziekte een congenitale stoornis is.

Een verworven absolute resistentie tegen vit. D_2 is beschreven door Dent (1956). Het betrof hier patiënten met hypoparathyreoïdie, die behandeld werden met hoge doses vit. D_2 . Bij overschakeling op vit. D_3 of A.T.₁₀ bleek er voor deze steroïden een normale gevoeligheid te bestaan. Bij de primaire vit. D-refractaire rachitis is de patiënt echter voor alle soorten vit. D. en A.T.₁₀ refractair, ook zonder dat hij tevoren deze middelen in hoge dosering gehad heeft.

Hoigné (1955) en Prader (1957) hebben zich nog afgevraagd, of er een immunologisch afbraakproces tegen vit. D kan bestaan. Het bewijs hiervoor is echter niet geleverd. Bij verschillende patiënten, bij wie dit nagegaan is, werden na vit. D-toediening zelfs hoge vit. D-spiegels in het bloed gevonden.

De oorzaak van de stoornis in het werkingsmechanisme van vit. D kan berusten op een primaire stoornis in de organen, waar vit. D (direct of indirect) op werkt (1 t/m 3), of op een algemene enzymstoornis, waarbij vit. D betrokken is (4).

(1) Primaire stoornis in het skelet (het reservoir)

Het skelet is een belangrijk orgaan in de calcium-fosforhuishouding, immers 99 % van alle calcium en 90 % van alle fosfaat in het lichaam is hier aanwezig. Gezien ook de intensieve stofwisseling van deze mineralen in het skelet ligt het voor de hand om bij de primaire vit. D-refractaire rachitis een primaire stoornis in dit orgaan te veronderstellen. Het mineraalverlies in de darm en nier zou dan secundair hierdoor veroorzaakt worden. Het is bekend, dat de resorptie van calcium in de darm (Nicolaysen 1943, Carlsson 1953) en de calciurie (Lichtwitz 1958) voornamelijk bepaald worden door de behoefte van het skelet.

Winberg (1954) veronderstelde bij zijn patiënt met primaire vit. D-refractaire rachitis een primaire stoornis in het bot, omdat er met hoge doses vit. D een vrijwel normaal serumfosfor, doch geen normale verkalking optrad.

Tegen deze veronderstelling zijn twee bedenkingen aan te voeren:

- 1) Een zeer hoge dosering vit. D gaat gepaard met een sterke osteolyse. Deze kan zozeer overwegen, dat er geen normale mineralisatie optreedt.
- 2) Als regel wordt bij deze patiënten tijdens de behandeling met zeer hoge doses vit. D *geen* normaal serumfosfor verkregen, tenzij er vit. D-intoxicatie optreedt met een stoornis in de glomerulusfiltratie (Pederson 1951, Stanbury 1958). In het laatste geval is er, evenmin als bij de glomerulaire rachitis, een normale verkalking.

Engfeldt (1956) vond bij zijn patiënten een abnormale structuur van het bot. In de literatuur wordt dit wel als een aanwijzing voor een primaire botstoornis opgevat (o.a. Royer en Prader 1957), maar Engfeldt zelf oppert de mogelijkheid, dat een hyperparathyreoïdie de oorzaak is. De zelfde afwijkingen worden n.l. ook gevonden bij primaire hyperparathyreoïdie en worden verklaard door een versnelde aanmaak en afbraak van het bot (Smeenk 1958). Bauer (1956) deed proefnemingen met radioactief fosfor en vond bij kinderen met primaire vit. D-refractaire rachitis eveneens aanknopingspunten voor een versneld vernieuwingsproces.

Segar (1956) veronderstelde bij zijn (volwassen) patiënt met primaire vit. D-refractaire osteomalacie een stoornis in de functie van het bot, omdat intraveneus toegediend calcium zich in verminderde mate aan het skelet hechtte. Ook Nordin en Fraser (1956) vonden bij twee volwassen patiënten met dit ziektebeeld een verminderde kalkretentie. Bij gewone rachitis- en osteomalaciepatiënten is er juist een verhoogde kalkretentie. Het is echter mogelijk, dat andere factoren (b.v. langdurige immobilisatie of een niet hoger worden van het verlaagde serumfosfaatgehalte) hierbij een rol gespeeld hebben. Bij andere patiënten met primaire vit. D-refractaire rachitis en osteomalacie zijn n.l. verhoogde kalkretentiewaarden gevonden, hetgeen bij deze patiënten juist een argument vormt tegen een primaire stoornis in het bot (Lestradet 1958, Jackson 1958).

Argumenten tegen een primaire stoornis in het bot zijn:

- a Fraser (1957) vond, dat kraakbeen van kinderen met **primaire vit. D-refractaire rachitis** snel verkalkt, indien het geplaatst wordt in serum van normale kinderen.
- b Ook in vivo werd door Fraser, zowel met intraveneus fosfaat (1958) als met intraveneus calcium (1959), een tijdelijke normalisering van de rachitische symptomen verkregen. Lestradet (1958) vond bij alle vijf kinderen met primaire vit. D-refractaire rachitis, bij wie hij een calciuminfuusproef toepaste, dat het intraveneuze calcium zich in

verhoogde mate aan het skelet hechtte. Ook bij een volwassene met vit. D-resistente osteomalacie was dit het geval (Jackson 1958).

- c Door verschillende onderzoekers is waargenomen, dat de rachitis bij kinderen met primaire vit. D-refractaire rachitis aanzienlijk verbetert bij strenge immobilisatie (i.c. na osteotomieën) (Kajdi 1944, Pedersen 1951, Tobler 1956). De verbeteringen waren zowel röntgenologisch als biochemisch. Waarschijnlijk is dit een interne verplaatsing van botzout naar de metafysen vanuit de schacht ten gevolge van een osteoporotische werking (o.a. Deitrick 1945, 1946, Albright 1948, Whedon 1960).

Opgemerkt dient echter, dat bovengenoemde proeven in hoge mate onfysiologisch en niet bewijzend zijn. Evenmin als er bewijzen van een primaire stoornis in het bot zijn, is het tegendeel bewezen.

(2) Primaire stoornis in de darm (de plaats van opname)

Bij de primaire vit. D-refractaire rachitis treedt een stoornis op in de resorptie van calcium door de darm.

Het is zeer waarschijnlijk, dat het hier om een verminderde resorptie gaat. Dit blijft nog enigszins onzeker tot er een onderzoek met radioactief calcium gedaan wordt, waaruit dan zal moeten blijken, dat een gestoorde resorptie voor calcium en niet een verhoogde excretie tot verhoogde uitscheiding van calcium met de ontlasting aanleiding geeft.

Er is een volledig defect, want met zeer hoge doses vit. D kan de darmresorptie tot ver boven het normale stijgen. De resorptie van fosfaat in de darm is meestal verminderd, waarschijnlijk secundair aan de resorptiestoornis voor calcium (ten gevolge van de vorming van calciumfosfaatverbindingen). De darmresorptie van fosfaat alleen is niet gestoord (Gunther 1943, Fanconi 1952, Winberg 1954, Stanbury 1958).

Bij de primaire vit. D-refractaire rachitis bestaat dus een zelfde resorptiestoornis voor calcium in de darm als bij de gewone rachitis. Bij deze laatste geneest de stoornis in de darm prompt met een kleine dosis vit. D. De pathogenese van de vit. D-refractaire rachitis kan de zelfde zijn als bij de gewone rachitis, met dien verstande dat de oorzaak hier niet een tekort, maar een stoornis indevit. D-werking is.

Albright (1937) is hier een voorstander van. Hij gelooft in een primaire darmresorptiestoornis voor calcium ten gevolge van een intrinsieke resistentie tegen vit. D. De tubulaire terugresorptiestoornis voor fosfaat verklaart hij, evenals bij de vit. D-deficiënte rachitis, door een secundaire hyperparathyreoïdie.

Met een primaire darmstoornis wordt verklaard:

- a de directe verbetering van de rachitische botafwijkingen met intraveneus calcium (Fraser 1959).
- b de verbetering van diverse gevallen van primaire vit. D-refractaire rachitis na langdurige immobilisatie (ten gevolge van een osteoporotische werking op het bot, waarbij calcium vrijkomt).

De theorie van een primaire darmresorptiestoornis steunt op een hyperfunctie van de bijschildklieren. Dit laatste is moeilijk te bewijzen en valt moeilijk tegen te spreken (2a).

Met een primaire darmresorptiestoornis is moeilijk te verklaren de hardnekkigheid van de tubulusstoornis, die ook na verbetering van de darmresorptie met vit. D niet geheel geneest (3).

(2a) Stoornis in de bijschildklieren (de regulateurs)

Parathormoon

De voornaamste werkingen van parathormoon zijn:

- a De osteolytische werking op het bot, waardoor meer calcium, fosfaat en citraat vrijkomen (Barnicot 1948, Gaillard 1957).
- b De werking op de niertubulus, waardoor meer fosfaat wordt uitgescheiden (Albright 1948, Handler 1952 en Hiatt 1957).

Ook zou er een parathormoonwerking op de niertubulus zijn, die vermindering van de calciurie geeft (Kleeman 1958). Een werking op de darm is niet duidelijk. Mogelijk, dat de darmresorptie voor calcium iets verbetert (Talmage 1956).

De bijschildklieren schijnen het handhaven van het serumcalcium op een bepaald vast peil als voornaamste doel te hebben. Normaal bedraagt dit tussen de 9 en 11 mg %; ook het serumfosfaat wordt door de bijschildklieren op een normaal peil gehouden, doch dit is aan meer schommelingen onderhevig (o.a. Birkenhäger 1959).

Parathormoon is niet de enige regulator van de calciëmie. Na extirpatie van de bijschildklieren wordt ook een constant serumcalciumpeil gehandhaafd, zij het op lager niveau, ± 7 mg%. Dit laatste wordt fysisch-chemisch bepaald (een z.g. 'overall-relationship' tussen botkristallen en het calcium van de extracellulaire vloeistof) (Neuman en Neuman 1958).

Het serumcalcium is de normale prikkel tot meer of minder parathormoonsecretie (Albright 1948, Howard 1956). Mogelijk worden de bijschildklieren ook geactiveerd door het serumfosfaat (Crawford 1950, Thompson 1955).

Het onderzoek van de parathormoonwerking kent de zelfde moeilijkheid als elk ander onderzoek op dit gebied, n.l. de onderlinge verwevenheid in functie van de organen, die aan de calcium/fosforstofwisseling deelnemen. Een aparte moeilijkheid bij parathormoononderzoek is bovendien, dat de bepaling ervan in lichaamsvloeistoffen niet mogelijk is en ook dat het hormoon niet zuiver te bereiden is. Dit alles leidt ertoe, dat de functie van de bijschildklieren zeer moeilijk te beoordelen is.

De voornaamste functieproeven van de bijschildklieren, die de laatste jaren toegepast worden, zijn (zie Chambers 1956):

Bepaling van de terugresorptie van fosfaat door de niertubuli (Schaaf en Kyle 1954).

Uit de klaring van fosfaat en kreatinine wordt de procentuele terugresorptie voor fosfaat berekend. Deze bedraagt bij normale personen meer dan 85-90%. Bij hyperparathyreoïdie worden meestal veel lagere waarden gevonden. Bij de beoordeling van hyperparathyreoïdie vereist deze proef een intacte tubulusfunctie. Deze functieproef van de bijschildklieren kan eveneens dienen als functieproef van de tubulus.

De calciuminfuusproef vlg. Howard (1953).

Na kunstmatige hypercalciëmie wordt bij normale personen verhoging van het serumfosfaat en verlaging van de fosfaturie gezien. Dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt door een tijdelijke remming van de bijschildklieren (Howard 1953, Nordin 1954). Bij primaire hyperparathyreoïdie ontbreekt dit effect.

De fosfaatonthoudingstest (Talbot en Reifenstein 1955).

Na sterk fosfaatarme voeding wordt door normale personen een normaal serumfosfaatgehalte gehandhaafd, naar men aanneemt voornamelijk onder invloed van de bijschildklieren, die minder actief worden. Bij hyperparathyreoïdie werken de bijschildklieren bij fosforarm dieet onverminderd door, waardoor het serumfosfaat nog verder daalt.

Op de eerste twee proeven komen wij in hoofdstuk V terug.

Bij de primaire vit. D-refractaire rachitis vindt door de slechte darmresorptie weinig aanvoer van calcium naar het bloed plaats. Dit zou de prikkel zijn voor de bijschildklieren tot grotere secretie van parathormoon om het bloedcalcium (one of Nature's physiologic constants) (Mc Lean 1935) normaal te houden. Tegelijkertijd manifesteert zich de andere werking van parathormoon, n.l. vermindering van de tubulaire terugresorptie van fosfaat.

Zo verklaart Albright (1937) met velen na hem (o.a. Lamy 1958,

Fraser 1959), dat bij alle vormen van (niet-glomerulaire) rachitis het serumfosfaatgehalte verlaagd en de fosfaturie relatief verhoogd is. Bij de primaire vit. D-refractaire rachitis is dit wel een zeer opmerkelijk symptoom; ook bij optimale therapie wordt geen normaal serumfosfor verkregen.

De bijschildklieren bij rachitis

Bij de glomerulaire rachitis is sec. hyperparathyreoïdie een bekend feit. Bij de andere vormen van rachitis (en osteomalacie) is dit minder duidelijk, doch ook hier bestaan verschillende argumenten voor een hyperparathyreoïdie.

- a Pathologisch-anatomisch zijn de gegevens over hypertrofie en hyperplasie van de bijschildklieren schaars (Erdheim 1907, Pappenheimer 1921). Aan het bot van patiënten met rachitis en osteomalacie worden tekenen van hyperparathyreoïdie gevonden (o.a. De Sèze 1956, Illig 1959). Bij vit. D-deficiënte dieren treedt een duidelijke parathyreoïdhyperplasie op (Higgins 1928, Ham 1940, Crawford 1957).
- b Röntgenologisch worden soms aanduidingen van hyperparathyreoïdie beschreven (o.a. Davies 1956).
- c Met de calciuminfnusproef kan de verlaagde tubulaire terugresorptie voor fosfaat normaal worden. Door de hypercalciëmie zouden de bijschildklieren afgeremd worden (Howard 1953, Nordin 1954).
- d Salvesen (1953) vond bij een groot aantal patiënten met steatorrhoe ofwel hypocalciëmie met tetanie, ofwel een normaal calciumgehalte van het bloed, doch met hypofosfatemie en osteomalacie. Salvesen oppert, dat er alleen osteomalacie optreedt, als de bijschildklieren adequaat reageren met hyperfunctie.

De bijschildklieren bij primaire vit. D-refractaire rachitis

Ook bij de primaire vit. D-refractaire rachitis worden soortgelijke argumenten voor een hyperparathyreoïdie gebezigd.

- a Pathologisch-anatomisch. De patiënt, die in 1937 door Albright werd beschreven, had parathyreoïdhyperplasie.

Er werd hierbij één bijschildklier weggenomen. Hierna daalde het serumcalcium tot 7mg⁰/o en het serumfosfaat steeg van 2,3 tot 3,4 mg⁰/o. Volgens Albright veroorzaakt verwijdering van een bijschildklier bij normale personen geen opvallende verandering van de calciumspiegel in het serum. Hij verklaart de reactie bij deze patiënt door aan te nemen, dat de bijschildklieren maximaal werkten, aangezien de andere klieren na verwijdering van de ene klier blijkbaar geen normaal serum konden handhaven.

Ook aan het bot zijn tekenen van hyperparathyreoïdie gevonden (Engfeldt 1956).

- b Röntgenologisch zijn soms cysten aan de metafysen beschreven (Mc Kay 1945, Winberg 1954, Swoboda 1956).
- c De bevindingen van Bauer (1956), die met behulp van radioactief fosfor een versneld vernieuwingsproces van het bot vond, passen bij een hyperparathyreoïdie. Ook bij de primaire hyperparathyreoïdie werd dit gevonden (Smeenk 1958).
- d Ook bij de primaire vit. D-refractaire rachitis kan een kunstmatige hypercalciëmie een normalisering van de tubulaire terugresorptie voor fosfaat geven (Royer 1956, Lestradet 1958, Fraser 1959).

De bezwaren tegen een secundaire hyperparathyreoïdie zijn in hoofdzaak:

- a de geringe uitingen van hyperparathyreoïdie op het bot (histologisch en röntgenologisch) bij alle vormen van rachitis, behalve bij de glomerulaire rachitis. Hiertegen kan worden aangevoerd, dat bij veel patiënten met een vaststaande primaire hyperparathyreoïdie ook geen skeletafwijkingen worden gezien (zie o.a. Smeenk 1958). Dit bezwaar geldt voor rachitis en osteomalacie in het algemeen. Voor de primaire vit. D-refractaire rachitis geldt speciaal:
- b dat er geen normalisering van het serumfosfaat (en van de tubulaire terugresorptie) optreedt, als de darmresorptie, na hoge doses vit. D, normaal is geworden. De prikkel tot hyperparathyreoïdie zou dan opgeheven zijn. Zelfs bij hypercalciëmie zijn bij de primaire vit. D-refractaire rachitis gevallen beschreven met een te laag serumfosfaat (Tobler 1956).

Tegen dit bezwaar kan aangevoerd worden:

- 1 Vit. D heeft in hoge dosering een fosfaturisch effect (Albright 1948, Harrison 1953, Klein 1953, Crawford 1955).
- 2 Het is niet zeker, dat een verbeterde aanvoer van calcium naar het bloed de enige prikkel is tot remming van de bijnierschilddrielen. Een constante normale werking van vit. D zou nodig kunnen zijn.

Harrison (1958) vond, dat ratten zonder vit. D vaak hypocalciëmie kregen (ondanks kalkrijk dieet) en dat deze hypocalciëmie niet gecorrigeerd werd door parathormoon. Harrison concludeert, dat de *normale werking van parathormoon op het bot afhankelijk is van de aanwezigheid van vit. D*. Jonxis (1959) komt tot de zelfde conclusie bij de mens: bij rachitische zuigelingen reageert een te laag bloedcalcium (veroorzaakt door orale fosfaatbelasting) niet normaal op parathormoontoediening.

Er zijn goede argumenten voor een hyperparathyreoïdie bij rachitis en bij primaire vit. D-refractaire rachitis. Het bewijs hiervan is echter nog niet geleverd. En evenmin is bewezen of een hyperparathyreoïdie de verklaring is voor de tubulaire stoornis, die hierbij optreedt.

(3) Primaire stoornis in de niertubulus (de plaats van uitscheiding)

Normaal handhaaft de tubulus een serumfosfaatgehalte, dat bij kinderen tussen de 4 en 6 mg % bedraagt. Indien deze waarde lager dreigt te worden, wordt practisch al het fosfaat van het glomerulusfiltraat door de tubulus teruggeresorbeerd en practisch geen fosfaat in de urine uitgescheiden.

Het meest hardnekkige symptoom van de primaire vit. D-refractaire rachitis is het lage serumfosfaat met de *niet* verlaagde fosfaturie. Dat dit berust op een gestoorde tubulaire terugresorptie, kan uit fosfaatklaringen (waarbij tevens de glomerulusfiltratie wordt bepaald) worden berekend. Ook bij intraveneuze belasting met fosfaat blijkt de maximale terugresorptiecapaciteit (TmP) op een verlaagd niveau te liggen (Rupp 1955, Winters 1958). Deze tubulusstoornis voor fosfaat blijft, ook bij therapie met hoge doses vit. D, hardnekkig bestaan.

Het is dan ook niet verwonderlijk, dat het begrip 'fosfaatdiabetes' (Fanconi 1952) in de literatuur wijd verbreid is (o.a. Dent 1952, Snapper 1957, Fraser 1958). De verwantschap met ziektebeelden, waarbij naast vit. D-refractaire rachitis tubulaire symptomen op de voorgrond staan (tubulaire acidose, De Tonisyndroom) heeft geleid tot indelingen als die van Dent, waarbij de primaire vit. D-refractaire rachitis als type I van de tubulaire rachitis staat geassocieerd.

Bij deze gestoorde tubulusfunctie dient onderscheid gemaakt te worden tussen:

- a een intrinsiek *defect* in de tubulus,
- b een reversibele *verminderde functie* van de tubulus.

ad a. Met 'fosfaatdiabetes' bedoelde Fanconi een intrinsiek tubulusdefect. Dent (1952) sloot zich hierbij aan.

Fanconi (1952) spreekt van 'een onvermogen van de tubuli om fosfaat in voldoende mate te kunnen terugresorberen'. Dent (1952) zegt: 'bij de primaire vit. D-refractaire rachitis en het De Toni-Debré-Fanconisyndroom is er een intrinsiek defecte terugresorptie voor fosfaat in de tubuli, welke van geheel andere aard is dan de stoornis in de terugresorptie voor fosfaat bij de tubulaire acidose'.

Tegen een intrinsiek defect in de tubulus zijn de volgende argumenten aangevoerd:

- 1 Met hoge doses vit. D is bij de primaire vit. D-refractaire rachitis wel degelijk enige verbetering van de tubulaire terugresorptiecoëfficiënt voor fosfaat waarneembaar. Rupp verkreeg hiermee een (tijdelijke) normalisering van de maximale terugresorptiecapaciteit (TmP).
- 2 Harrison (1954) beschreef een kind, dat tot de leeftijd van 7 mnd. een normaal serumfosfaat had. Later ontwikkelde zich hierbij een primaire vit. D-refractaire rachitis met hypofosfatemie.
- 3 Tijdens en na de calciuminfuusproef vlg. Howard blijkt de tubulus tot normale terugresorptie in staat te zijn (Royer 1956, Lestradet 1958, Fraser 1959).

In de publicatie van Lestradet, Royer en Jacob (1958) worden vijf patiënten met primaire vit. D-refractaire rachitis beschreven. Bij drie van deze patiënten werd de procentuele terugresorptie voor fosfaat normaal. Bij twee was dit niet het geval. De vraag werd gesteld, of deze twee patiënten mogelijk gevallen van 'echte tubulaire fosfaatdiabetes' zouden zijn. Bij één van deze twee patiënten kon echter onlangs de infuustest, met een hogere dosis calcium, herhaald worden. Dit maal werd wel een normalisering van de terugresorptiecoëfficiënt verkregen (Royer, persoonlijke mededeling).

- 4 Op een fosfaatrijk en een fosfaatarm dieet (Zetterström 1955) bleek de nier adequaat met het fosfaat te handelen, resp. met verhoging en verlaging van de fosfaatklaring. Stanbury (1958) en Steendijk (1959, 1960) hebben dit met nauwkeurige bepalingen van de procentuele tubulaire terugresorptie nagegaan. Bij een fosfaatarm dieet werd een bijna volledige terugresorptie van het fosfaat gevonden.

Vooraf deze laatste bevindingen bewijzen, dat er geen intrinsiek tubulusdefect is. De nier blijkt wijzigingen in het serumfosfaatgehalte actief tegen te kunnen gaan ter handhaving van een bepaald (laag) peil.

ad b. Een verminderde functie van de niertubulus is zeker aanwezig. Deze kan secundair zijn aan de resorptiestoornis voor calcium in de darm. Meestal verklaart men dit door een hyperparathyreoïdie. Zoals wij zagen, valt het bewijs hiervoor of hiertegen nog niet te leveren.

De stoornis kan ook primair in de tubulus zelf gelegen zijn. Hiervoor pleit:

De hardnekkigheid, waarmee een verlaagde serumfosfaatspiegel blijft bestaan, ook na de genormaliseerde darmresorptie voor calcium met hoge doses vit. D. Het zou kunnen zijn dat de prikkel tot verhoogde bijschildklieractiviteit niet door de verbeterde darmresorptie wordt opgeheven, omdat een *normale* vit. D-werking hierbij nodig is. (Harrison 1958, Jonxis 1959).

Het kan echter ook verklaard worden als gevolg van de werking van vitamine D in hoge dosering (Albright 1948, Harrison 1953, Klein 1953, Crawford 1955).

2 De verwantschap met het tubulaire syndroom van De Toni.

Overeenkomst. Ook bij de ziektebeelden van het syndroom van De Toni met hypofosfatemische vit. D-refractaire rachitis wordt na een calciuminfuus een normalisering van de tubulaire terugresorptiecoëfficiënt voor fosfaat beschreven (Royer 1958, o.a. bij een patiënt met de ziekte van Lowe en een patiënt met cystinose). Ook is bij verschillende van deze ziektebeelden een gestoorde darmresorptie voor calcium aangetoond (o.a. Bickel 1952, Stanbury 1958).

Vershil? Er is, voor zo ver wij na konden gaan, geen enkel pathologisch-anatomisch onderzoek van de tubuli bij de primaire vit. D-refractaire rachitis bekend. Het is dus niet zeker, of er bij de primaire vit. D-refractaire rachitis histologische afwijkingen bestaan, zoals bij sommige patiënten met het De Tonisyndroom zijn beschreven (z.g. 'Swan neck', Darmady 1957).

Een verschil vormen de hyperaminoacidurie, glucosurie en tubulaire acidose, welke bij het De Tonisyndroom behoren en die als regel niet bij de primaire vit. D-refractaire rachitis voorkomen. Dit verschil is echter betrekkelijk, want zowel aminoacidurie (Jonxis 1952, Fishman 1955, Tobler 1956, Royer 1957, Litman 1957) als glucosurie (Bakwin 1940, Dent 1952 *) als een geringe acidose (Dent 1956) zijn bij gevallen van primaire vit. D-refractaire rachitis beschreven. Deze tubulaire symptomen kunnen niet als gevolg van een hyperparathyreoïdie verklaard worden (Jonxis 1955, 1959). Wel hebben deze symptomen veel met vit. D te maken. Met vit. D kunnen zij n.l. verdwijnen (Bickel 1952, Salassa 1954), zoals dit ook bij de tubulaire symptomen van de gewone rachitis het geval is. Vit. D is echter niet specifiek. Een calciuminfuus kan ook verbetering van de hyperaminoacidurie geven. Dit is zowel bij een patiënt met primaire vit. D-refractaire rachitis (Royer 1957) geconstateerd als bij een patiënt met het syndroom van De Toni-Debré-Fanconi (Frézal 1958).

* Bij twee broers met primaire vit. D-refractaire rachitis had de een wel, de ander geen glucosurie.

Met de calciuminfuusproef lijkt het mogelijk om gevallen met een echt tubulusdefect te onderscheiden van patiënten met een secundaire tubulusstoornis. (Bij de eerste treedt géén, bij de laatste wél een normalisatie van de tubulaire terugresorptie voor fosfaat op). Met de calciuminfuusproef zijn echter, zowel bij de primaire vit. D-refractaire rachitis als bij het De Tonisyndroom, patiënten beschreven, bij wie de tubulus wél (Lestradet 1958, Royer 1958) en bij wie de tubulus niét (Lestradet 1958, Worthen 1958, Fraser 1959) tot normale functie in staat bleek te zijn.

Dergelijke waarnemingen pleiten ervoor, dat er waarschijnlijk géén principieel verschil bestaat tussen de primaire vit. D-refractaire rachitis en het tubulaire syndroom van De Toni-Debré-Fanconi. Dit betekent niet, dat de primaire vit. D-refractaire rachitis daarom een tubulaire ziekte is. Al zijn er argumenten voor een stoornis in de tubulus zelf, het bewijs hiervoor is niet geleverd. Ook is het niet duidelijk, hoe de stoornis in de darmresorptie hiermee samenhangt. Met een primaire stoornis in de niertubulus alleen is het ziektebeeld van de primaire vit. D-refractaire rachitis niet volledig te verklaren.

(4) Primair een algemene enzymstoornis

Met een algemene enzymstoornis zijn stoornissen in diverse organen te verklaren. Bij vele 'inborn errors of metabolism' zijn de specifieke enzymstoornissen reeds aangetoond (b.v. bij de glycogeenziekte en bij de hypofosfasemie).

Bij de vit. D-deficiënte rachitis treedt waarschijnlijk een stoornis in de citroenzuurstofwisseling op. Het citraatgehalte van bloed en urine is namelijk verlaagd. Met citraat, waarmee de gewone rachitis geneest, worden de citraatwaarden in bloed en urine normaal (Harrison 1952).

Bij de primaire vit. D-refractaire rachitis zijn echter normale gehalten van citraat in bloed en urine gevonden (Harrison 1954, Winberg 1954). Het is dan ook niet te verwonderen, dat door diverse onderzoekers zonder resultaat geprobeerd is genezing te bereiken met citraatdrank (Christensen 1940, Kadji 1944, Carlgren 1948, Zetterström 1955, De Haas 1957, Butler 1958 en Fraser 1958).

Bij de gewone rachitis is ook het adenosinetrifosfaat (A.T.P.) betrokken. De Toni Jr. (1959) beschreef genezing van enkele gevallen van gewone rachitis na A.T.P.-toediening. Hofman-Credner, Rupp en Swoboda (1955) vervingen het fosfor in erythrocyten van patiënten met primaire vit D-refractaire rachitis door P_{32} . Met papierelectroforetisch onderzoek bleek dit radioactieve fosfor veel minder 'ingebouwd'

te zijn in de fractie van het A.T.P. dan bij normale kinderen. De schrijvers concluderen tot een stoornis in de opbouw van energierijke fosfaatverbindingen. Dit zou passen in hun hypothese, dat 'fermentzwakte' de oorzaak van de ziekte is. Bij het onderzoek van Hofman-Credner normaliseerde de 'inbouw' van het P_{32} in de A.T.P.-fractie van de erythrocyten na hoge doses vit. D.

Waarschijnlijk werkt het vit. D hierbij op enzymreacties (Neuman en Neuman 1958). Robertson (1942) opperde bij de primaire vit. D-refractaire rachitis 'een functioneel defect in een enzymstelsel, waarin vit. D een prosthatische groep is, dat zowel aansprakelijk is voor de resorptie van fosfaat in de darm als voor de terugresorptie van fosfaat in de tubulus.' Stanbury (1958) merkt echter hierbij op, dat er bij de primaire vit. D-refractaire rachitis geen primaire stoornis in de fosfaatresorptie in de darm is. Overigens is Stanbury het met de gedachte van Robertson eens, maar volgens hem staan dus de resorptie van calcium in de darm en de tubulaire terugresorptie van fosfaat onder invloed van vit. D.

Het is zeer wel mogelijk, dat de oorzaak van de primaire vit. D-refractaire rachitis gezocht moet worden in een enzymstoornis in algemene metabole processen, waarbij vit. D een rol speelt. De vraag blijft echter bestaan, in welk orgaan de stoornis het belangrijkste is voor het ontstaan van de rachitis.

V CONCLUSIE

De primaire vit. D-refractaire rachitis wordt veroorzaakt door een stoornis in het werkingsmechanisme van vit. D. Zolang het werkingsmechanisme van dit vitamine nog niet geheel duidelijk is, zullen verschillende opvattingen over de pathogenese naast elkaar blijven bestaan.

Bij de ziekte manifesteert zich een stoornis in het skelet (een gestoorde mineralisatie), in de darm (een gestoorde resorptie van calcium) en in de nier (een gestoorde terugresorptie voor fosfaat). Men heeft zich dan ook afgevraagd, of er een primaire stoornis is in *al* deze organen of dat de stoornis primair in *één* orgaan zetelt.

Bij een stoornis in meer organen wordt gedacht aan een algemene enzymstoornis; de aanhangers van deze opvatting baseren dit op het feit, dat vit. D op meer organen een directe werking uitoefent. Op de darm en het bot is een directe werking zeker. Er doet zich hierbij echter een verschil voor. De directe werking op de darm is een verbetering van de calciumresorptie; deze werking is bij de primaire vit. D-refractaire rachitis gestoord. De directe werking op het bot is osteoly-

tisch (botafbrekend), terwijl bij de primaire vit. D-refractaire rachitis juist de mineralisatie (botopbouw) gestoord is. Het bewijs voor een directe werking van vit. D op de tubulus is nog niet geleverd.

Ook al is de theorie van een algemene enzymstoornis juist, toch blijft de vraag bestaan in welk orgaan de stoornis het belangrijkste is.

Voor een belangrijk defect in het skelet zijn weinig aanknopingspunten. De tegenstellingen bestaan in hoofdzaak tussen degenen, die de voornaamste stoornis in de darm aannemen en degenen, die de stoornis in de nier het belangrijkste vinden.

De theorie van een primaire stoornis in de niertubulus vond tot voor enkele jaren de meeste aanhang. Zowel *voor* de therapie als *na* de therapie blijft de stoornis in de tubulaire terugresorptie voor fosfaat bestaan. De primaire stoornis in de tubulus geeft echter geen verklaring voor de stoornis in de darm.

De voorstanders van een primaire darmstoornis geven wel een volledige verklaring voor beide stoornissen. Door een verminderde aanvoer van calcium vanuit de darm ontstaat een hyperfunctie van de bijnierschlieren die, evenals bij de gewone rachitis, de fosfaturie veroorzaakt. De voornaamste moeilijkheid is het blijven bestaan van de fosfaturie na de therapie met hoge doses vit. D, als wel een goede calciumaanvoer vanuit de darm wordt verkregen.

Inmiddels is echter ook een verschil in de werking van vit. D opgetreden, n.l. een werking in farmacologische, in plaats van een in fysiologische dosering. Men neemt aan, dat de werking van vit. D in fysiologische dosering (gamma's) een normaal aanbod van calcium aan het bot verzekert door een directe werking op de darm en een normaal aanbod van fosfaat aan het skelet via een (waarschijnlijk in directe) werking op de nier. *Deze normale fysiologische werking van vit. D is bij de primaire vit. D-refractaire rachitis gestoord.*

Met een zeer hoge dosering vit. D kan de darmresorptie voor calcium zelfs hoger dan normaal worden. Tegelijkertijd treedt echter het nadelig effect van vit. D in farmacologische dosering (mg) op, n.l. een verhoogde osteolyse van het bot, resulterend in een verhoogde calciumuitscheiding via de nier, terwijl ook het fosfaturisch effect van deze hoge dosis vit. D sterk naar voren komt. *Deze farmacologische werking van vit. D is bij de primaire vit. D-refractaire rachitis niet gestoord.* (Zie tabel 5).

Met deze verschillende werkingen van vit. D worden veel moeilijkheden, die zich bij de pathogenese van de primaire vit. D-refractaire rachitis voordoen, verklaard.

		D A R M	S K E L E T	N I E R	
		Ca (+ P)	Ca + P	Ca	P
Fysiol. Dosis	(Normalen)	•	•	•	•
Vit. D (γ 's)	(Vit. D- deficiënte rachitis)	↑ direct	•	•	↑ w.s. indirect
Farmacol. Dosis Vit. D (mg)	(Vit. D- refractaire rachitis)	↑ direct	↓ direct	↓ indirect	↓ direct?

↑ = Meer Ca en P voor mineralisatie van het skelet beschikbaar

↓ = Minder Ca en P voor mineralisatie van het skelet beschikbaar

• = Relatief gering effect op de beschikbaarheid van Ca en P

Tabel 5. Schematische voorstelling van de werking van vitamine D in fysiologische en in farmacologische dosering.

Ten gevolge van een stoornis in de fysiologische werking van vit. D bestaat vóór de therapie een stoornis in de darm; de stoornis in nier en skelet wordt voor een belangrijk deel secundair hieruit verklaard. Tijdens de farmacologische werking van vit. D wordt de stoornis in de darm opgeheven, doch tegelijkertijd worden andere stoornissen in de nier en in het skelet *veroorzaakt*.

Dit verschil in fysiologische en farmacologische werking maakt de theorie, dat de darm de voornaamste oorzaak is van de rachitis, nog meer acceptabel. Verschillende onderzoekers komen dan ook de laatste jaren terug op de theorie, die Albright reeds in 1937 over dit ziektebeeld gaf.

THERAPIE

I MEDICAMENTEUZE THERAPIE

A. VITAMINE D

(1) Therapeutische werking

Bij de primaire vit. D-refractaire rachitis zijn zeer hoge doses vit. D nodig om een therapeutisch effect te bereiken.

De resorptie van het calcium in de darm verbetert hierbij, waardoor meer calcium ter beschikking komt voor afzetting in het bot. Tegelijkertijd geeft de hoge dosis vit. D ook een verhoogde osteolyse.

De werking van vit. D op darm en bot leidt dus enerzijds tot vergroete botopbouw, anderzijds tot vergroete botafbraak. Dit wordt duidelijk in een verhoging van de calciurie. Tegenover de calciumwinst ten gevolge van de werking op de darm komt een calciumverlies met de urine te staan. Bij al te hoog opvoeren van de doses vit. D kan het calciumverlies met de urine zelfs groter dan de calciumwinst zijn.

Behalve de hypercalciëmische werking is er ook een hyperfosfatemische werking, enerzijds door de werking op darm en bot, anderzijds door de (waarschijnlijk indirecte) werking op de niertubulus. Tegelijkertijd treedt echter ook hier een tegengestelde werking op, n.l. de fosfaturische werking van vit. D in hoge dosering. Ook op de hoeveelheid fosfaat die beschikbaar komt voor het skelet heeft vitamine D in hoge dosering dus twee tegengestelde werkingen (tabel 5).

Maken wij de balans op, dan zien wij, dat er door de hoge dosis vit. D meer calcium met de urine verloren gaat dan tevoren. De fosfaturie blijft ongeveer gelijk of neemt soms toe. De uitscheiding van calcium en fosfaat in de ontlasting kan echter zo veel verminderen, dat het uiteindelijke resultaat positief is. De mineralisatie van het skelet wordt dan beter en de röntgenologische afwijkingen nemen af. Het alkalisch fosfatasegehalte in het serum gaat dalen. De klachten van vermoeidheid en van botpijnen verminderen en de lengtegroei neemt toe.

Door de tegengestelde acties is een volledig therapeutisch resultaat meestal niet mogelijk. In het bijzonder wordt een normaal fosfaatgehalte van het bloed niet verkregen, tenzij men een zo hoge dosis vit. D geeft, dat er verschijnselen van intoxicatie optreden (o.a. Pedersen 1951). In de praktijk dient er gekoerst te worden tussen het gewenste therapeutisch effect, waarvan de voornaamste aanwijzingen de röntgenfoto, het serumfosfaatgehalte en het gehalte aan alkalisch fosfatase

zijn en het ongewenste effect van de overdosering. De marge hiertussen is nauw.

Voor wij tot bespreking van de therapeutische regeling overgaan, willen wij eerst de vit. D-intoxicatie bespreken.

(2) Vitamine D-intoxicatie

Bij een te hoge dosis vit. D kunnen toxische verschijnselen optreden. Tijdens *streng immobilisatie*, of bij kinderen met een *stoornis in de nierfunctie* is hier meer kans op. Ook blijken er individueel grote verschillen in de gevoeligheid voor vit. D te bestaan.

Zoals het ene kind meer vit. D dan normaal nodig heeft om geen rachitis te krijgen, zo heeft een ander minder vit. D nodig voor vit. D-intoxicatie. Bij normale kinderen is deze marge groot. In Nederland wordt vit. D-intoxicatie bij normaal of ruim vit. D-gebruik eigenlijk niet gezien. Pas indien de dosering verscheidene duizenden I.E. vit. D per dag gaat bedragen, wordt de kans op vit. D-intoxicatie reëel.

I. Beginsymptomen:

- a dorst, polydipsie, polyurie, nycturie
- b anorexie, vermagering
- c hangerigheid, prikkelbaarheid, 'neuropathie'
- d obstipatie, buikpijn, krampen, misselijkheid, braken
- e hypercalciurie, stoornis in het concentratievermogen
- f hypercalciëmie

II. Latere symptomen:

- a glucosurie, albuminurie, cylindrurie, erythrocyturie
- b uremie, hyperfosfatemie, verhoogde B.S.E., hypochrome anaemie
- c röntgenologisch hypermineralisatie aan de metafysen, met decalcificaties op andere plaatsen; soms kalkafzetting buiten het bot, o.a. periarticulair
- d myocardbeschadiging, tachycardie, hypertensie
- e neuralgie, hyperaesthesie, convulsies.

Tabel 6. Symptomen van vit. D-intoxicatie.

Kliniek

De symptomatologie van de vit. D-intoxicatie is goed bekend. Vooral door veel te hoge toediening bij kinderen (Debré 1949, Eggink 1957) en door therapeutisch gebruik bij de lupus vulgaris, de z.g. Charpykuur (Anning 1948, Van Buchem 1949, Joppe 1950). De verschijnselen kunnen plotseling optreden en tonen een sterk wisselend beeld. Zeer schematisch kan men een scheiding maken tussen symptomen, die in het begin van de intoxicatie optreden (I) en latere symptomen (II) (zie tabel 6). Het is moeilijk om deze symptomen causaal te rangschikken.

Pathogenese

Pathologisch-anatomisch vindt men steeds calciumafzetting, vooral in de arteriewanden en in de tubulussellen (Anning 1948). Behalve kalkafzetting vindt men in de tubulussellen ook degeneratie en necrose (Goormachtigh 1938, Lamy 1947). Alle auteurs zijn het er over eens, dat nierbeschadiging het belangrijkste toxisch effect van vit. D is.

In het algemeen wordt de hypercalciëmie voor de nierbeschadiging aansprakelijk gesteld. Takens (1956) heeft dit nader onderzocht. Hij concludeert, dat er in de eerste fase van vit. D-intoxicatie reeds degeneratieve afwijkingen van de niertubulussellen zijn en dat deze reeds kunnen ontstaan, als het calciumgehalte van het bloed nog normaal is. Het is waarschijnlijk, dat de hypercalciurie, die bij een verhoogd calciumaanbod optreedt om hypercalciëmie te voorkomen, voor deze afwijkingen aansprakelijk gesteld moet worden.

Therapie

Na het staken van de toediening van vit. D moet men een calciumarm dieet en veel vocht geven. Bij een ernstige intoxicatie kan toediening van cortisone gewenst zijn (Eggink 1957).

Prognose

Bij tijdige herkenning is de prognose gunstig. Bij ernstige gevallen kan de hypercalciëmie, en dus ook de hypercalciurie, lang blijven bestaan en kan de nierfunctie soms verminderd blijven.

Bij de meeste gevallen van primaire vit. D-refractaire rachitis worden in de loop van de behandeling symptomen van vit. D-intoxicatie vermeld. Deze worden meestal als reversibel beschreven, ook bij gevallen, waarbij haematurie, oligurie en zeer hoge hypercalciëmiewaarden

(tot 16 mg %) optraden (Pedersen 1951). Het is echter geenszins uitgesloten, dat daarbij geen blijvende subklinische beschadiging veroorzaakt is.

Gevallen met duidelijke restverschijnselen zijn beschreven door Langston (1950), James (1951) en Dent (1956).

Bij de patiënt van Langston werd gedurende drie mnd. 700.000 E vit. D per dag gegeven. 2¹/₂ mnd na ontslag en na het staken van de therapie overleed het kind met als voornaamste symptoom: braken. Bij sectie werd microscopisch in hersenen en nieren verkalking gevonden.

Bij de patiënt van James werd tijdens operatie en immobilisatie de therapie niet gestaakt. Er trad doofheid op door kalkafzetting op de trommelvliezen; ook in gewrichten, arteriën en in de falx cerebri werd röntgenologisch kalk geconstateerd.

(Bij deze twee patiënten is de diagnose primaire vit. D-refractaire rachitis niet geheel zeker. Bij de patiënt van Langston is geen bepaling van de alkaliereserve en van het ureumgehalte in het bloed vermeld. Bij de patiënt van James betreft het mogelijk een geval van tubulaire acidose ('er waren aanwijzingen voor een onvoldoende ammoniakproductie').)

Dent beschreef een patiënt met primaire vit. D-refractaire rachitis, bij wie tegelijkertijd ectopische calcificatie en osteomalacie aanwezig waren.

(3) Therapeutische regeling

Meestal wordt vit. D₂ of D₃ per os dagelijks gegeven.

Bij de mens hebben vit. D₂ en vit. D₃, evenals het verwante sterol A.T. 10 (dihydrotachysterol), in gelijke gewichtsdosis en zelfde hypercalciëmische werking (Jesserer 1950). Ook tussen de verschillende soorten vit. D₂ (bestraald ergosterol en synthetisch calciferol) bestaat in dit opzicht geen verschil (Mc Cune 1942).

Het vit. D wordt per os gegeven, omdat bij intramusculair gebruik (waarbij alleen het vit. D₃ werkzaam is) de werking te langzaam en daardoor voor deze ziekte onvoldoende is (Jesserer 1950). (Dit geldt vooral voor het begin van de therapie.)

Het vit. D wordt meestal in dagelijkse dosering gegeven. Indien de tussenpozen langer worden, moet de totale dosis verhoogd worden (Grab 1953). Indien de tussenpoos meer dan drie dagen bedraagt, treedt steeds een rechute van de ziekte op (Swoboda 1956).

Sinds Eliot en Park (1946) wordt bij de therapie verschil gemaakt tussen de therapeutische dosis en de onderhoudsdosis. De laatste is lager;

waarden van $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ van de therapeutische dosis worden hiervoor aangegeven.

Therapeutische dosis

Voor er werking van het vit. D te zien is, moet men boven een zekere, individueel verschillende, dosis stijgen. Het is, alsof er een barrière doorbroken moet worden (Albright 1937). De doses, die opgegeven worden, variëren van 50.000-1.500.000 E per dag. In het algemeen worden bij de begintherapie twee methoden gevolgd:

- 1 Men begint met een betrekkelijk lage dosering (50.000 E/dag) en klimt dan geleidelijk op (b.v. met 25.000 E/mnd) (Dent 1952, Fraser 1958, Gardner 1959).
- 2 Men begint direct met een hogere dosering, b.v. 200.000 E - 600.000 E/dag (Tobler 1956, Swoboda 1956, Dent 1956) en klimt dan sneller op.

Het nadeel van de eerste methode is, dat het in de praktijk vaak zeer lang duurt, voordat een dosis bereikt is, die hoog genoeg is om effect te sorteren.

Het nadeel van de tweede methode is, dat de kans op overdosering met vit. D groter wordt. Zo lang de calciurie echter nog zeer laag is (reactie van Sulkowitch nog negatief of zwak positief) bestaat hier echter geen gevaar voor.

Men geeft de therapeutische dosis liefst, totdat genezing bereikt is (normale röntgenfoto, normaal alkalisch fosfatase). Vaak treden voordien echter reeds verschijnselen op van overdosering. Zowel bij genezing als bij overdosering gaat men over op de onderhoudstherapie.

Onderhoudsdosis

De onderhoudsdosis dient eveneens individueel aangepast te worden. Bij gebruik van goede criteria voor de regulering komt men op een vrij stabiele onderhoudsdosis. Deze dosis blijkt bij de meeste patiënten tussen 50.000 en 150.000 I.E. vit. D per dag te liggen. Men regelt de onderhoudsdosis op geleide van de volgende criteria, gericht op:

Genezing van de rachitis

a Biochemische criteria:

- 1 Het serumfosfaat is tijdens goede therapie hoger dan tevoren en dit is voor de genezing van de rachitis van groot belang. Het wordt als regel echter niet normaal en men moet hiernaar ook niet streven.

Pedersen (1951), die bij zeven patiënten probeerde een normaal serumfosfaat (n.l. 5 mg⁰/_o bij kinderen) te verkrijgen, zag bij al deze patiënten verschijnselen van intoxicatie optreden, vaak reeds bij waarden van 4 mg⁰/_o. Deze waarneming werd bevestigd door andere onderzoekers (o.a. Tobler 1956).

Een 'normaal' serumfosfaat kan bij deze ziekte dan ook bijna als een symptoom van vit. D-intoxicatie worden opgevat.

- 2 Een goed geleide is het alkalisch fosfatase. Bij genezing daalt dit geleidelijk tot de norm. Bij weer toenemen van de demineralisatie gaat het weer stijgen.
- 3 De reactie van Sulkowitch in de urine is een grove maat. Bij een goede regeling moet de reactie positief zijn.
- b Het röntgenologisch beeld is een grove maat voor de mineralisatie van het skelet. Als er op de röntgenfoto demineralisatie zichtbaar is, betekent dit een ernstige demineralisatie van het skelet. Is op de röntgenfoto hypermineralisatie zichtbaar, dan is er meestal reeds sprake van een aanzienlijke overdosering.
Het ideaal is een regeling, waarbij een serumfosfaat boven de 3 mg% wordt onderhouden, het alkalisch fosfatase niet verhoogd is en de röntgenfoto geen afwijkingen toont. Dit ideaal is meestal niet te verwezenlijken, omdat er tevoren verschijnselen van vit. D-overdosering optreden.

Vermijding van vitamine D-overdosering

- a De klinische criteria zijn hierbij van groot belang (zie tabel 6). Deze zijn per individu verschillend. De ene patiënt neigt het eerst tot dorst en nycturie, de andere tot een slecht humeur. Een regelmatig navragen van deze symptomen aan de ouders is noodzakelijk.
- b Biochemische criteria. Bij het vermijden van overdosering wordt in het algemeen de meeste waarde gehecht aan een te hoog calciumgehalte in het bloed.
Als bovenwaarde wordt 11,5 mg % (Dent 1956, Lamy 1958) tot 12,5 mg % (Swoboda 1956) aangegeven. Als contrôle op de hypercalciëmie wordt ook op het calciumgehalte in de urine gelet, *daar er bij een intacte nierfunctie vóór hypercalciëmie reeds lang hypercalciurie is*. Op dit laatste en eigenlijk veel belangrijker criterium werd pas de laatste jaren goed de aandacht gevestigd (o.a. door Takens 1956 en Van Buchem 1959).

Als maat voor de calciurie wordt wel de reactie van Sulkowitch gebruikt. Deze reactie is een grove maat en sterk afhankelijk van de concentratie van de urine. Bij overdosering met vit. D is er juist vaak een verminderd concentratievermogen, waardoor, ondanks toename van de calciurie, de reactie van Sulkowitch niet sterker positief wordt. De laatste jaren wordt dan ook de quantitative bepaling van de calciurie in 24-uurs urine bij de regulering van deze patiënten aanbevolen. Dent (1956) en Lamy (1958) schrijven, dat men een calciurie van 400 mg/24 uur niet te boven moet gaan. Voor kinderen (van verschillende grootte en gewicht) is dit echter een te absolute maat.

Stearns (1956) schrijft, dat zij die hoeveelheid vit. D als optimale dosis beschouwt, waarbij de calciurie binnen de 'normale' grenzen valt. Zij gebruikt hierbij de waarden van de calciurie van normale personen (vgl. Knapp 1947). Deze normale calciuriewaarden hebben een grote spreiding. Knapp vond bij een normaal dieet een calciurie tussen 0,6 en 8,3 mg/kg/24 uur. Gegevens van de calciurie tijdens de therapeutische regeling hebben wij in de literatuur slechts sporadisch gevonden (De Haas 1957, Dancaster 1959, Hager 1959). Alleen van Hager is bekend, dat hij tijdens de onderhoudsdosering met vit. D de calciurie bleef controleren. Hij noemt als normaalwaarden van de calciurie 6-7 mg/kg/24 uur. Bij een van zijn patiënten ontstond een hypercalciëmie bij een hypercalciurie van 10,3 mg/kg/24 uur.

Men kan de onderhoudsdosering scherp en minder scherp instellen. In de praktijk reguleert men meestal minder scherp om vit. D-intoxicatie te voorkomen. Verbetering van de klachten van moeheid en botpijn wordt hierbij wel verkregen. Het effect op de andere symptomen, met name op de lengtegroei en op het serumfosfaatgehalte, is dan echter niet optimaal. (Fraser, 1958, vond bij zijn patiënten een correlatie tussen de hoogte van het serumfosfaat en de lengtegroei). Vele onderzoekers adviseren daarom scherp, 'subtoxisch', te reguleren. Reguleert men scherp, dan is ook een scherpere controle op de symptomen van overdosering noodzakelijk.

B. ANDERE MEDICAMENTEN

Extra fosfaat

Intraveneuze toediening van fosfaat (Fraser 1958) kan, evenals intraveneuze toediening van calcium (Fraser 1959) tijdelijke verbetering van de rachitis geven. Deze verbetering is na enkele weken weer verdwenen.

Saville (1955) en Fraser (1958) gaven patiënten met primaire vit. D-

refractaire rachitis extra fosfaat (1,5-2,5 gr./dag). Zij verkregen zo hogere serumfosfaatwaarden.

Saville vond bij sommige patiënten een verbeterde retentie van calcium en fosfaat in het lichaam. In al zijn gevallen (uitgezonderd één) werd echter het extra fosfaat gegeven, resp. 9, 12, 15 en 12 dagen na het begin van behandeling met A.T. 10. De verbetering zou dus ook het gevolg kunnen zijn van de A.T. 10-therapie.

Fraser zag röntgenologische verbetering met toediening van extra fosfaat. Steendijk (1959) oppert, dat er door de frequente dosering bij Frasers patiënt (zes maal per dag) steeds een hoger serumfosfaat is geweest, dat tot betere mineralisatie kan hebben bijgedragen. Steendijk ging bij drie patiënten met primaire vit. D-refractaire rachitis de reactie van de nier op deze vorm van therapie na. Hij vond een duidelijke verlaging van de tubulaire terugresorptie en geen stijging van het serumfosfaat, behalve enkele uren na de toediening. De nier trachtte hardnekkig het lage serumpeil te handhaven.

Winters, Butler en Kramer (zie discussie op Fraser 1958) zagen ook geen duidelijke resultaten van langdurige fosfaattoediening, evenmin als Litman (1957). Wel zegt Winters, dat vermindering van de dosis vit. D hiermee mogelijk lijkt.

Of het raadzaam is om als regel bij de behandeling van kinderen met primaire vit. D-refractaire rachitis naast het vit. D extra fosfaat toe te dienen, is nog niet met enige zekerheid te zeggen.

Dihydrotachysterol (A.T. 10) heeft in de zelfde gewichtsdosering de zelfde hypercalciëmische werking als vit. D (Mc Lean 1941, Jesserer 1950). Bij primaire vit. D-refractaire rachitis is het door verschillende onderzoekers (Harrison 1953, Saville 1955, Dent 1955, Swoboda 1956) met het zelfde resultaat als vit. D toegepast. Het A.T. 10 geeft waarschijnlijk eerder intoxicatieverschijnselen (Carlsson 1955). Bovendien is het middel kostbaarder. Tegenover deze nadelen zijn geen voordelen beschreven.

Corticosteroïden

Door sommige onderzoekers is geconstateerd, dat bij extra toediening van cortison snellere verbetering van de ziekte optrad (Swoboda 1958, De Toni 1959). Het werkingsmechanisme van cortison is daarbij onduidelijk. Er dient opgemerkt te worden, dat cortison osteoporotisch en op langere termijn groeiremmend werkt (Blodgett 1956).

II. ORTHOPEDISCHE THERAPIE

Bij de primaire vit. D-refractaire rachitis zijn er meestal flinke deformiteiten, vooral aan de onderste extremiteiten. Conservatieve orthopedische therapie baat hier niet. Operatieve correctie vóór medicamenteuze behandeling leidt steeds tot recidief (Pedersen verrichtte bij vijf en twintig onbehandelde patiënten met primaire refractaire rachitis in totaal 122 osteotomieën!).

Na het bereiken van een voldoende genezing van de rachitis met medicamenteuze therapie is de kans op blijvend resultaat van een operatie groter.

In de praktijk wordt het tijdstip van de operatie zo veel mogelijk naar het eind van de groeiperiode verlegd (Swoboda 1956).

Vier weken vóór de operatie dient de vit. D-therapie gestaakt te worden om pas hervat te worden na de mobilisatie.

PROGNOSE

Een volledige genezing van de ziekte is niet mogelijk. Na staken van de therapie treedt spoedig een rechute op. Ook een geheel verdwijnen van alle rachitische symptomen wordt meestal niet bereikt. *Het resultaat van de therapie is afhankelijk van een vroeg begonnen, continue toediening van vit. D in optimale dosering.*

Het effect op de subjectieve klachten is goed; pijn en vermoeidheid verdwijnen meestal geheel, reeds geruime tijd voordat de objectieve symptomen verbeteren.

De deformiteiten nemen niet toe. Bij jonge kinderen met relatief snelle groei kan met interne therapie een verbetering van de skeletdeformiteiten verwacht worden. Bij oudere kinderen en indien de afwijkingen asymmetrisch zijn, is operatie meestal nodig.

De lengtegroei wordt meestal niet normaal. Een scherpe regulering met vit. D is hiervoor echter van groot belang. Bij adequate therapie wijkt de curve niet verder van de normaallijn af, doch gaat parallel hieraan verlopen (Tijdens het begin van de therapie is vaak van enig 'inhalen' sprake.). De therapie dient dus vroeg begonnen te worden en minstens tot het beëindigen van de lengtegroei te worden voortgezet.

Op oudere leeftijd gaat de manifeste rachitis over in een latente vorm van osteomalacie. Röntgenologisch blijft een algehele kalkarmoede bestaan. Het alkalisch fosfatasegehalte wordt vaak normaal; het serumfosfaat blijft echter verlaagd. Speciaal op oudere leeftijd worden soms verergeringen van de ziekte beschreven, waarbij behandeling met hoge doses vit. D ook zeker gewenst is.

III Drie patiënten met primaire vitamine D-refractaire rachitis

'The contribution of a clinician cannot be so precise or mathematically documented as those of his confrères in the spheres of anatomy, chemistry or biophysics. From his observation post the clinician has sometimes been able to offer useful clues'.

(Howard 1956)

ANAMNESE EN ONDERZOEK VAN JOHN

John, geb. 1 nov. 1952, is het vierde kind van gezonde ouders. De geboorte was een maand te vroeg; het geboortegewicht bedroeg bijna 3000 gram. Gedurende de eerste maanden kreeg hij borstvoeding; hierna werd de voeding geregeld door het consultatiebureau voor zuigelingen. Vanaf de vierde maand kreeg hij 6 druppels vitamine AD per dag.

De motorische ontwikkeling was traag. Hij ging pas zitten na het eerste jaar, staan met anderhalf jaar en lopen, toen hij twee jaar was. Hij bleef waggelend lopen: 'als een eend'. De tanden kwamen laat, de eerste tand pas omstreeks het eerste jaar (de andere kinderen in het gezin kregen echter ook laat tanden). Toen hij een jaar oud was, viel het de moeder reeds op, dat de jongen klein was. Gegevens over de lengte op deze leeftijd zijn niet bekend. Het hoofd werd langwerpig van vorm en er ontwikkelde zich een kam boven op het hoofd. Sinds het eerste jaar had hij perioden van hoofdpijn en spuwen. Hij had nimmer convulsies. De algemene toestand was goed. Hij was thuis niet humeurig en niet spierslap. De familie-anamnese vermeldt geen bijzonderheden; er zijn geen te kleine mensen of personen met kromme benen.

Maart 1954 werd John door een kinderarts gezien. Deze vond bij het algemeen onderzoek rachitische afwijkingen. Een polsfoto, constatering van een verlaagd fosfaatgehalte en een verhoogd gehalte aan alkalisch fosfatase in het bloed bevestigden de diagnose. Behandeling met vit. D intramusculair (1 x 600.000 I.E.) en hierna dagelijks 20 à 30 druppels Davitamon AD (\pm 3000 à 4000 I.E. vit. D₂/24 uur) bleef zonder resultaat. De lengte in deze tijd is helaas niet bekend.

Daar er geen duidelijke vooruitgang was, werd in dec. 1954 het advies van een orthopaed ingewonnen. Deze hield de afwijkingen voor chondrodystrofie en schreef nachtspalen voor.

Maart 1955 werd John door Dr. E. H. La Chapelle gezien, die een floride rachitis constateerde.

Eerste opname van 15.8.1955 tot 15.9.1956

15 aug. 1955 werd John voor het eerst opgenomen in het Wilhelmina Kinderziekenhuis.

Lichamelijk onderzoek:

Bij onderzoek zagen wij een jongen van $2\frac{1}{2}$ jaar, die duidelijk te klein was. De lengte bedroeg 81 cm (-12). Het gewicht was normaal voor de lengte (10,8 kg). De algemene toestand was goed. Het hoofd toonde een typische vorm, z.g. scafocefaal; de schedelomtrek was normaal (48 cm). Midden op het hoofd was een walvormige verhevenheid voelbaar. De fontanel was gesloten. De ogen hadden een enigszins antimongoloïde stand. Er was een aanduiding van een Harrisonse groeve en van een rachitische rozenkrans. Pols en enkels waren verdikt. Er bestonden duidelijke coxa vara en crura vara. Er was een lumbale lordose van de wervelkolom. Hij liep waggelend. Overigens waren er bij het algemeen onderzoek geen afwijkingen. De tensie was normaal.

Röntgenologisch bleek er een duidelijke rachitis te bestaan; het fosfaatgehalte in het bloed was verlaagd (1,9 mg^o/o) en het gehalte aan alkalisch fosfatase verhoogd (28 B.E.). De gewone nier- en leverfunctieproeven waren normaal. Ook de alkaliereserve bleek normaal en het vermogen tot vorming van zure urine was goed. Er bestonden geen glucosurie en geen hyperaminoacidurie. Als diagnose werd gesteld primaire vit. D-refractaire rachitis. Röntgenologisch vond men, behalve de rachitische afwijkingen, ook craniostenose met een drukschedel. Daar er beiderzijds stuwingspapillen waren, werd de jongen op 20 aug. 1955 naar de neurologische afdeling van het Stads- en Academisch Ziekenhuis te Utrecht overgeplaatst. In het achterhoofd werden boorgaten gemaakt. De ventrikeldruk bleek normaal te zijn. Op het E.E.G. was het beeld enigszins onregelmatig, doch er waren geen duidelijke afwijkingen. Het papiloedeem verdween spontaan.

19 oktober 1955 werd hij weer naar ons teruggeplaatst, waarna het stofwisselingsonderzoek werd voortgezet. De calciumuitscheiding met de urine was verlaagd; de gevonden waarden waren steeds beneden de 10 mg./24 uur. De fosfatatie was in verhouding tot het verlaagde bloedfosforgehalte verhoogd; de tubulaire terugresorptiecoëfficiënt bedroeg 74,5 en 82,3% (normale waarde > 85%). In de ontlasting werd een verhoogde uitscheiding van calcium en fosfaat gevonden. Tijdens som-

mige balansperioden deed zich een negatieve balans voor. Daar de eetlust slecht was, waren de balansonderzoekingen moeilijk. Hij had vaak last van hoofdpijn en braken. Het weefsel ter plaatse van de trepanatie-openingen bombeerde dan. Hij werd daarom nogmaals enige tijd op de neurologische afdeling opgenomen, waar wederom de druk normaal bleek te zijn.

In maart 1956 werd met de therapie begonnen. Er werd 7×600.000 I.E. vit. D₃ intramusculair geïnjecteerd, zonder dat dit enig effect gaf, klinisch noch röntgenologisch.

Van mei 1956 tot aug. 1956 werd dagelijks 60 cc citraatdrank vlg. Albright gegeven (R/acidi citrici 140, citrat.natrici 98, aq. ad 1000). Dit gaf evenmin effect als een herhaalde stootkuur met hoge doses vit. D (3×900.000 I.E. vit. D₃ intramusculair) en dagelijkse toediening van 30.000 I.E. calciferol per os gedurende drie weken.

In sept. 1956 werd hij zonder speciale therapeutische voorschriften ontslagen. Hij leek absoluut resistent voor vit. D. Sindsdien werd John poliklinisch gecontrôleerd. Behoudens de perioden van hoofdpijn en braken (ongeveer één maal per maand) was de algemene toestand redelijk. De lengtegroei raakte echter steeds meer ten achter; tussen december 1956 en december 1957 groeide hij slechts 3 cm.

Daar in de literatuur absoluut resistente rachitis als zeer zeldzaam wordt beschreven, werd in april 1958 wederom tot opname besloten om behandeling met nog hogere doses vit. D toe te passen.

Tweede opname van 22.4.1958 tot 24.12.1958

Lichamelijk onderzoek:

De lengte was thans 94 cm (— 20). De verhouding bovenste lengte/onderste lengte was $54/40 = 1,35$ (normaal voor de lengte 1,3). Het gewicht (13,9 kg) was in overeenstemming met de lengte. De rachitische symptomen waren de zelfde als enkele jaren tevoren. De polsen en enkels waren verdikt, evenals de knieën. De femora waren vooral naar voren gekromd. Er werden ook femora vara en crura vara geconstateerd; de afstand tussen de knieën bij aaneengesloten voeten bedroeg 5 cm. Er bestond een lumbale lordose. Hij liep waggelend. Het gebit bevatte verscheidene carieuze elementen. Bij algemeen onderzoek ontdekten wij verder geen afwijkingen. Het spierstelsel was goed. De tensie bedroeg 90/55 mm Hg. Er was geen papilloedeem en het weefsel ter plaatse van de boorgaten bombeerde niet.

Röntgenonderzoek:

Röntgenologisch was er een algehele kalkarmoede van het skelet. De

shedelfoto toonde het zelfde beeld als tevoren. Pijl- en kransnaad waren gesloten; de lambdanaad was niet gestenoseerd. Er was een imposant beeld van een drukschedel (zie fig. 21 en 22); de impressiones waren versterkt; op de plaats van de grote fontanel bestond een geringe prominentie. De vorm van de botten was plomp. Er waren duidelijke coxa vara, femora vara en crura vara, in het bijzonder distaal. De metafysen van de lange botten waren waaivormig verbreed en toonden franjevorming en uitholling (fig. 23). De afstand tussen metafyse en epifyse was vergroot. De epifyse van de proximale humerus en van het proximale femur toonde een atypisch beeld; de structuur was grofmazig als bij een spons. De skeletleeftijd (vgl. Greulich en Pyle) was ongeveer een half jaar ten achter; ook op foto's van voorgaande jaren was dit het geval. De wervelkolom toonde, behalve een open boog van S₁, geen afwijkingen. Het intraveneus pyelogram, dat in 1955 normaal was, werd thans niet herhaald.

De epifyse van de proximale humerus en van het proximale femur toonde een atypisch beeld; de structuur was grofmazig als bij een spons. De skeletleeftijd (vgl. Greulich en Pyle) was ongeveer een half jaar ten achter; ook op foto's van voorgaande jaren was dit het geval. De wervelkolom toonde, behalve een open boog van S₁, geen afwijkingen. Het intraveneus pyelogram, dat in 1955 normaal was, werd thans niet herhaald.

Laboratoriumgegevens tussen 22.4.1958 en 18.5.1958

Bloedbeeld:

Hb. 12,1 gr.‰
Erythrocyten 3.950.000
Leucocyten 8400
eos. 2‰, st. 6‰, segm. 55‰, ly. 36‰, mon. 1‰, BSE 8mm na 1 uur
(Bij latere gelegenheden werd een aantal staafkernige cellen van minder dan 3‰ gevonden en was de BSE lager dan 5 mm na 1 uur).

Urine:

Albumine —
Reductie —
Sediment: geen afwijkingen
pH van verse urineporties o.a. 5,4 en 5,1.

Faeces:

Geen wormeieren
Geen duidelijke aanwijzingen voor verteringsstoornissen
De resorptiecoëfficiënt voor vet, welke in mei 1956 97‰ bedroeg, werd thans niet opnieuw bepaald.

Tuberculinereacties:

De tuberculinereacties waren negatief.

Bloed:

Totaal eiwit 7,2 gr. ‰
Albumine 56,5‰
 α_1 -glob. 5,1‰
 α_2 -glob. 13,4‰
 β -glob. 10,9‰
 γ -glob. 13,9‰

Leverfuncties:

Grostitratie 2 ml.
Mancke Sommer 1 buisje
Thymoltroebeling 1 E.
Cholesterine 135 mg.‰
Cholesters 104 mg.‰
Urobiline in urine negatief
Bilirubine in urine negatief

Mineralen:

Natrium 146 m.aeq./l
Kalium 4,6 „
Chloor 109 „
Calcium en fosfor z.o.

De alkalireserve was 28,6 m.aeq./l

Bloedsuikercurve:

(30 gr. glucose)
0' 30' 60' 90' 120' 150'
77 111 91 92 91 85 mg.‰

Nierfunctie:

Conc. proef tot 1029
Verd. „ „ 1001
Ureum in bloed 200 mg./l.
Ureklaring Cm = 91‰
Kreatinine in bloed 0,6 mg.‰
Kreatinineklaring 94,6‰
Phenolrooduitscheiding 72‰ na 130'
Een intraveneus pyelogram (in aug. 1955 was er na 7½ min. goede uitscheiding) werd thans niet herhaald.

Aminozuuruitscheiding:

(24-uurs urine)
 α -amino-N 0,21 mg./ml.
Totaal N 17,22 mg./ml.
2-dimensionaal chromatogram: normaal patroon
Conclusie: geen pathologische aminoacidurie.

Onderzoek van de calcium-fosforhuishouding (zie ook fig. I):

Bloed: calcium 10,0 en 10,4 mg.‰
fosfaat 2,7 en 2,9 mg.‰
alk. fosfatase 23 en 21 B.E.

Urine: calciurie 5,7 tot 8,8 mg./24 uur
(reactie van Sulkowitch negatief)
Procentuele terugresorptie voor fosfor (T.R.P.) vlg. Schaaf en
Kyle (1954) 82,3 en 75,7‰ normaal > 85‰

Balans gedurende 6 dagen : zie fig. I.

Onderzoek op cystinosis: in 1956 werd in het Ooglijdersgasthuis geen cystine-afzetting op cornea en lens gevonden; dit onderzoek werd thans niet herhaald.

Onderzoek van de familie:

Anamnestic leverde de familie geen aanknopingspunten op voor rachitis. Ook hadden zowel de vader als de moeder een normaal fosfaatgehalte van het bloed (resp. 3,3 en 3.45 mg.‰).

BESPREKING VAN ANAMNESE EN ONDERZOEK

De anamnese is typisch. Aanvankelijk dacht men aan rachitis. Een ruime dosis vit. D gaf echter geen genezing. Later overwoog men chondrodystrofie vanwege de suggestieve vorm van de botten. Bij verder onderzoek werd de diagnose primaire vit. D-refractaire rachitis gesteld en er werd vit. D in hoge dosering gegeven. Daar dit geen effect te zien gaf, meende men met een geheel resistente rachitis te doen te hebben. Achteraf bezien had de vit. D-therapie in 1955 en 1956 hoger doorgevoerd moeten worden. Men denkt vaak, dat patiënten volledig vit. D-resistent zijn. De vrees voor intoxicatie weerhoudt de arts er dan van de dosis hoog genoeg op te voeren. Absoluut vit. D-resistente patiënten zijn echter zeer zeldzaam. (Mogelijk is de patiënt van Winberg 1954 hiervan een geval).

Ook de symptomen zijn typisch. Achterstand in lengte, deformiteiten speciaal aan de benen, het lopen met waggelende gang, ontbreken zelden bij dit ziektebeeld. De antimongoloïde stand van de ogen bij John vonden wij bij nog een patiënt beschreven (Royer 1957). Ook de craniostenose wordt vaker beschreven (Imerslund 1951, Coleman 1954, Swoboda 1956, Litman 1957, De Haas 1957, Hugh-Jones 1958, Hager 1959). Dit heeft soms tot drukontlastende ingrepen geleid (Imerslund 1951). De verklaring voor de craniostenose hierbij is niet bekend. Men zou juist een langdurig openblijven van de schedelna-

verwachten. Een zeer slecht gebit wordt vaker beschreven (Schmuziger 1953, Tobler 1956, Daeschner 1957). Bij John werd in 1959 bij alles vijf geëxtraheerde elementen een gangreneuze pulpitis gevonden. Mogelijk is dit het gevolg van een insufficiënte dentinevorming (Schmuziger 1953, Daeschner 1957).

De blanco familie-anamnese wordt in ongeveer de helft van de gevallen beschreven. De laatste jaren is gebleken, dat bij familieleden zonder manifeste skeletafwijkingen wel hypofosfatemie kan voorkomen. Daar bij de erfelijke gevallen de heredititeit vrijwel steeds dominant is en gebonden aan het X-chromosoom, was het speciaal van belang om bij de moeder het fosfaatgehalte te bepalen. Bij de moeder (en ook bij de vader) was het fosfaatgehalte in het bloed echter normaal, zodat aangenomen kan worden, dat John een z.g. sporadisch geval is.

Röntgenologisch worden vaak plumpe botten beschreven. Ook de sponsachtige epifysen worden vaker vermeld (Swoboda 1956).

De laboratoriumgegevens zijn kenmerkend. Het verlaagde fosfaatgehalte en het verhoogde gehalte aan alkalisch fosfatase zijn de enige afwijkingen in het bloed. Er is een hypocalciurie en een relatieve hyperfosfaturie. Bij het balansonderzoek valt op, dat de calcium- en fosfaatretentie bij John normaal zijn. Dit wordt nader besproken.

Therapeutische regeling van John

Klinische regeling van 18.5 tot 24.12.1958

Om het therapeutisch effect te contrôleren en om overdosering te voorkomen werd het volgende nagegaan:

Methode

In de urine werd dagelijks de reactie van Sulkowitch verricht in de eerste morgenportie. In het bloed werden eenmaal per één à twee weken het calciumgehalte, het fosfaatgehalte en het gehalte aan alkalisch fosfatase bepaald; de bloedmonsters werden nuchter afgenomen.

Een maal per maand werd gedurende zes dagen een calcium- en fosfaatbalans vericht. Drie dagen tevoren werd daarbij met balansdieet begonnen. Het dieet was normaal en zo veel mogelijk constant aan calcium en fosfaat. De voorschriften waren:

100 gr. brood (altijd bruinbrood, 1 dag oud, in plastic zak bewaren)

40 gr. roomboter (van één partij)

600 ml. melk (één partij flessenmelk)

50 gr. aardappelen (van één partij, in de schil koken in aqua dest., gaar afwegen)
75 gr. appelmoes (uit blik)
30 gr. mager vlees (kalfsvlees rauw afwegen)
50 ml. sinaasappelsap
1 Liga
50 gr. banaan
zoet beleg (bastardsuiker, suiker of witte hagelslag)
limonadesiroop onbeperkt
jus: van de boter + heet water (aqua bidest.)
Indien extra water: alleen aqua bidest.
Borden vóór gebruik met aqua bidest. omspoelen.
Geen tandpasta.
Normale mobilisatie.
Po en urinaal met aqua bidest. vóór gebruik omspoelen.

Het calcium en fosfaat in de urine werd in 24-uurs-porties bepaald; de calcium- en fosfaatbepalingen in de ontlasting werden in driedaagse porties verricht. Bij het verzamelen van de faeces werd de eerste en de laatste dag van de balansperiode karmijnrood gegeven ter markering. Tijdens elke periode werd in een portie 24-uurs voeding het calcium- en fosfaatgehalte bepaald (voor methodiek zie appendix).

±Eén maal per maand werd een röntgenfoto van de rechter pols gemaakt (fig. 23 en 24).

De voornaamste gegevens zijn uitgezet in fig. I.

a Periode van 18.5 tot 30.7.1958.

Therapie: 150.000 I.E. vit. D₂ (calciferol)/24 uur.

Gedurende ruim 70 dagen gaf het vitamine in deze dosering (waarbij in totaal 11.000.000 I.E. vit. D werden gegeven) geen enkel zichtbaar effect op de waarden in het bloed (het fosfaatgehalte bleef onder de 3 mg %, het alk. fosfatasegehalte bleef tussen de 15 en 25 B.E., het calciumgehalte bleef normaal). Evenmin op de calciurie (de waarde hiervan bleef onder de 10 mg/24 uur, dat is $< \frac{1}{2}$ mg/kg/24 uur; normaal > 1 mg/kg/24 uur), noch op de resorptie in de darm. Ook thans bleek John dus zeer resistent te zijn voor vit. D.

b Periode van 30.7 tot 8.9.1958.

Therapie: 500.000 I.E. vit. D₂/24 uur.

Binnen een week na toediening van deze zeer hoge dosering werd de reactie van Sulkowitch positief. In het eerste bloedmonster na de verhoging van de dosering werd tevens de eerste fosfaatwaarde boven de

3 mg % gevonden (11.8: 3,4 mg %); vanaf 19.8 was deze waarde zelfs boven de 4 mg %. De calciurie was blijkens de reactie van Sulkowitch vanaf 20.8 ++ tot ++++. Nooit werd de melkachtige troebeling (++++) waargenomen, welke als aanwijzing voor hypercalciurie en hypercalciëmie wordt beschouwd. Bij de balans van 7.9 tot 13.9 bleken de calciuriewaarden, die van 13.7 tot 18.7 3,3 tot 9,4 mg/24 uur bedroegen (dat is minder dan $\frac{1}{2}$ mg/kg/24 uur), 219 tot 267 mg/24 uur te bedragen (dat is 14,6 tot 17,8 mg/kg/24 uur). Bij een volwassene van 70 kg zou dit een calciurie van meer dan 1000 mg/24 uur betekenen. 8 september hebben wij daarom de dosering van het vit. D verlaagd tot 250.000 I.E./24 uur.

Ondanks het grote calciumverlies met de urine was de balans zeer sterk positief, omdat praktisch geen calcium in de ontlasting werd uitgescheiden (gemiddeld 112 mg calcium per dag; in de vorige balansperiode bij het zelfde dieet bedroeg deze waarde 755 mg per dag). Ook de balans voor fosfaat was sterk positief geworden, als gevolg van de verbeterde resorptie van fosfaat in de darm.

De verbeterde retentie van calcium en fosfaat in het lichaam werd ook duidelijk op de röntgenfoto. Terwijl de foto van 19.8 nog het typische beeld van rachitis te zien gaf, was op de foto van 15.9 voor het eerst een verbeterde metafysaire mineralisatie te zien. Het alk. fosfatasegehalte in het serum bleef verhoogd.

Klinische intoxicatieverschijnselen bemerkten wij niet. Ook objectieve symptomen als polyurie, sedimentsafwijkingen van de urine, hypercalciëmie of een verhoogd ureumgehalte van het bloed traden niet op.

c Periode van 8.9 tot 24.12.1958.

Therapie: 250.000 I.E. vit. D₂/24 uur.

Met deze dosis bleef het gunstig effect op de rachitis behouden. Het fosfaatgehalte in het bloed bleef als regel boven de 3 mg %; 14.10 bleek de röntgenfoto van de pols geheel normaal te zijn (zie foto 24). In oktober werd ook het gehalte aan alk. fosfatase geleidelijk normaal. De calciurie daalde op deze dosering (20.10-26.10 138-176 mg calcium/24 uur, dat is 10-11,6 mg/kg/24 uur). Het gunstig effect op de resorptie van calcium en fosfaat in de darm bleef behouden, zij het in wat mindere mate dan aan het eind van de voorgaande periode. Hypercalciëmie is tijdens de klinische regeling nimmer waargenomen.

De algemene toestand van John was goed. Af en toe had hij nog last van hoofdpijn en braken, vooral als hij koorts had (meestal ten gevolge

van een rode keel). Hij werd regelmatig door de oogarts gecontrôleerd, die nimmer meer papilloedeem constateerde.

De lengtegroei was tijdens het laatste half jaar met $4\frac{1}{2}$ cm toegenomen, even veel als daarvoor in $1\frac{1}{2}$ jaar. De genua vara waren verbeterd; de afstand tussen de knieën bedroeg bij ontslag nog slechts $2\frac{1}{2}$ cm.

Poliklinische regeling

d Periode van 24.12.1958 tot 30.1.1959.

Therapie: 24.12 tot 17.1 150.000 I.E. vit. D₂/24 uur.

17.1 tot 30.1 120.000 I.E. vit. D₂/24 uur.

24 december 1958 werd John uit het ziekenhuis ontslagen. Om overdosering te vermijden (tijdens de laatste balansperiode van 18.12 tot 24.12.1958 was de calciurie weer opgelopen tot waarden boven de 250 mg, dat is ruim 16 mg/kg/24 uur) werd de dosis verlaagd tot 150.000 E. vit. D per dag. Deze zelfde dosis had van mei tot juli 1958 (periode a) geen enkel effect gegeven. Deze onderhoudsdosering leek ons veilig.

Wij adviseerden de ouders thuis speciaal te letten op verschijnselen van dorst, polyurie, nycturie, humeurigheid, buikpijn, obstipatie of anorexie.

Met de huisarts spraken wij af, dat hij ons zou waarschuwen wanneer John om de een of andere reden bedrust zou moeten houden, omdat het bekend is, dat de kans op overdosering dan groter is. Met regelmatige poliklinische contrôle hoopten wij enerzijds te voorkomen, dat deze jongen niet weer in zijn rachtis zou vervallen (daling van het fosfaatgehalte in het serum, oplopen van het alk. fosfatase en negatief of zwak positief worden van de reactie van Sulkowitch) en anderzijds intoxicatie te vermijden (o.a. hypercalciurie en hypercalciëmie). De calciurie werd aanvankelijk alleen met de reactie van Sulkowitch geschat; vanaf eind januari 1959 werd dit kwantitatief in 24-uurs porties bepaald.

Reeds bij de eerste poliklinische contrôle bleek het calciumgehalte van het bloed in lichte mate verhoogd (6.1: 11,2 mg %). Op 15.1 was deze waarde 11,8 mg %. De reactie van Sulkowitch was steeds ++ of +++ als tevoren. De dosering van het vit. D werd met ingang van 17.1 verlaagd tot 120.000 I.E./24 uur. De week hierop was de reactie van Sulkowitch zowel in de urineporties van 21.1 als van 22.1 ++ en het calciumgehalte in het bloed was weer gedaald tot 11,4 mg %. De week hierop (29.1) was het calciumgehalte in het bloed 12,6 mg %. De

quantitatief bepaalde calciurie van 28.1 op 29.1 bedroeg 252 mg/24 uur; de reactie van Sulkowitch hieraan was ++, ook in de morgenportie van 29.1 was deze reactie ++. In de week van 22.1 op 29.1 had John, achteraf gezien, wat meer gedronken dan anders. De hoeveelheid 24-uurs urine van 28.1 op 29.1 was 875 ml., anders meestal minder dan 600 ml. Ook was hij de laatste week wat minder levendig geweest. De eetlust was zo mogelijk nog slechter dan anders. Sinds september 1958 (dus sinds 5 mnd.) was hij praktisch niet in gewicht aangekomen; waarschijnlijk moet dit ook als een symptoom van vit. D-overdosering geduid worden. Objectieve symptomen als sedimentsafwijkingen in de urine, een verhoogd ureumgehalte van het bloed, hypertensie zijn steeds nagegaan, doch nimmer gevonden. Wel was er de laatste maanden een matig verhoogde B.S.E. Het lijkt het meest waarschijnlijk, dat deze samenhang met enkele fisteltjes van het melkgebit.

Bij extractie op 2.3.1959 van m2 s d, m1 s d, c sd, i2 ss en m2 ss bleken de pulpae van deze elementen alle gangreneus. Na extractie werd de bloedbezinking geleidelijk weer normaal. 30 januari 1959 werd de vit. D tijdelijk gestaakt.

e Periode van 30.1 tot 2.4.1959.

Therapie: 30.1 tot 14.2 geen,
14.2 tot 2.4 60.000 I.E. vit. D₂/24 uur.

Prompt na het staken van de vit. D daalde het calciumgehalte in het bloed (5.2: 11,2 mg %, 12.2: 9,0 mg %). Het viel de ouders op, dat John direct weer levendiger werd.

18.2 werd weer met de vit. D-therapie begonnen en wel met 60.000 I.E./dag. Voor contrôle van het balansonderzoek werd hij van 18.2 tot 17.3 opgenomen.

Derde opname van 18.2 tot 17.3.1959

De calciurie bleek nog hoog, n.l. tussen 22.2 en 28.2 167-194 mg/24 uur (11-13 mg/kg/24 uur). De darmresorptie voor calcium en fosfor was, vergeleken bij de vorige balansperiode, weer verminderd; de Ca- en P-balans was nog steeds flink positief. De dosis vit. D bleef 60.000 I.E./dag.

Tijdens de poliklinische regeling bleef de calciurie op deze dosering sterk verhoogd (16.4 weer 249 mg/dag, dat is 16,3 mg/kg/24 uur). Daar ook het lichaamsgewicht nog steeds niet toenam en daar anderzijds de

bloedwaarden van fosfaat en alk. fosfatase goed bleven, wilden wij proberen of met een dosering van 30.000 E. vit. D/dag kon worden volstaan.

f Periode van 2.4 tot 20.7.1959.

Therapie: 30.000 I.E. vit. D₂/24 uur.

Het was merkwaardig te zien hoe met deze, voor dit ziektebeeld zeer lage, dosering het gunstig effect op de rachitis geruime tijd behouden bleef. De calciurie bleeg hoog, 12-14 mg/kg/24 uur. Het lichaamsgewicht nam thans geleidelijk toe. De röntgenfoto van de pols bleef normaal. In juni ging echter het alk. fosfatasegehalte stijgen en daalde het serumfosfor soms zelfs beneden de 2 mg %. Dit deed ons 20.7 wederom tot een dosis van 60.000 E. calciferol per dag besluiten. De calciurie vormde geen contra-indicatie, daar deze de laatste maanden gedaald was.

g Periode van 20.7 tot 3.10.1959.

Therapie: 60.000 I.E. vit. D₂/24 uur.

De verhoging van de dosering gaf direct een gunstig effect, de fosfaatwaarde in het serum steeg weer en ook het alk. fosfatasegehalte daalde. De calciurie steeg echter weer tot waarden boven de 250 mg/24 uur (dat is meer dan 15 mg/kg/24 uur). Wij besloten thans te zien in hoeveel 45.000 I.E. vit. D₂/24 uur voldoende zouden zijn voor behoud van het gunstig effect.

h Periode van 3.10.1959 tot 2.4.1960.

Therapie: 45.000 I.E. vit. D₂/24 uur.

Gedurende een half jaar leek deze dosis de meest juiste voor een gunstige, vrij stabiele toestand. Het serumfosfaatgehalte was als regel boven de 3mg %, het alk. fosfatasegehalte was als regel binnen de norm. De calciurie daalde tot waarden, die binnen het normale gebied lagen, 2-6 mg/kg. Langzamerhand was er echter een tendens tot terugkeer naar de rachitische toestand van vóór de therapie.

Vierde opname van 3.3 tot 2.4.1960

Aanvullende anamnese:

De moeder was zeer tevreden. John was het laatste jaar duidelijk in de lengte gegroeid. Zijn benen waren geheel recht geworden en hij liep beter dan tevoren. De eetlust was het laatste jaar toe-

genomen. De klachten over hoofdpijn en braken waren in de loop van de laatste twee jaren geleidelijk afgenomen. Op school ging het goed; ook buiten school kon hij goed meedoen.

Onderzoek:

John was het laatste jaar $6\frac{1}{2}$ cm gegroeid. Het jaar tevoren $4\frac{1}{2}$ cm; het jaar daarvoor (zonder therapie) 3 cm. De lengte was thans 104 cm (—20 cm). De proporties ($58/46 = 1,26$) waren normaal voor deze lengte. Het gewicht was thans 17 kg. De polsen en enkels waren misschien nog enigermate verdikt. De benen waren recht. Er was nog een licht waggelende gang op te merken (het gevolg van de coxa vara). Bij algemeen onderzoek waren er verder geen afwijkingen. De tensie bedroeg 90/50 mm Hg.

Laboratorium:

In de urine viel de reactie op albumen en reductie negatief uit. Het urinesediment was normaal. De pH van verse urine was 5,8 en 5,5. Het concentratievermogen was goed (s.g. 1030). Het bloedbeeld was normaal. Het ureumgehalte van het bloed was normaal (190 mg./l.), evenals het kreatininegehalte (0,44 mg.‰). Bij poliklinische contrôles waren deze waarden ook steeds goed geweest. Het bloedfosfaat was verlaagd (3,3 en 2,4 mg.‰), het alk. fosfatase iets verhoogd (16,3 en 18,5 B.E.). Het calciumgehalte in het bloed was normaal. De calciurie bedroeg gemiddeld 80 mg. (dat is minder dan 5 mg./24 uur). De balans was in ruime mate positief, speciaal voor calcium (zie fig. I).

Röntgenonderzoek:

Op een buikoverzichtsfoto werden geen concrementen gezien. De röntgenfoto van de pols was thans niet zo fraai als in oktober 1958, februari 1959 en mei 1959. Er was weer een rachitische onregelmatigheid aan de metafyse van de radius (zie fig. 27).

De dosis vit. D werd weer verhoogd tot 60.000 I.E./dag.

i Periode van 2.4 tot 28.9.1960.

Therapie: 60.000 I.E. vit. D₂/24 uur.

De rachitische symptomen verbeterden met de hogere dosering. Het fosfaatgehalte van het bloed bleef boven de 3 mg %. Het alk. fosfatasegehalte bleef nog steeds iets verhoogd (15-20 B.E.). De calciurie bleef tussen de 6 en 12 mg/kg/24 uur. De röntgenfoto van 31 augustus toonde een practisch normaal beeld (fig. 28).

De lengte op 28 september was 108 cm (— 19 cm).

1 Drempelwaarde (periode a).

Opvallend is de hoge dosering vit. D, welke nodig bleek om effect te geven. 150.000 E. vit. D₂/dag gedurende ruim 70 dagen gaven geen enkele verandering te zien. 500.000 E. vit. D₂/dag gaven direct effect. Dit 'threshold effect' (Pedersen 1951), waarbij de dosering een zekere drempelwaarde moet overschrijden, wordt vaker beschreven. De patiënten van Albright (1937) en van Gregersen (1955) zijn hiervan duidelijke voorbeelden. Bij Albright lag de grens tussen 300.000 en 1.100.000 E./dag en bij Gregersen tussen 300.000 en 600.000 E./dag. Achteraf gezien hadden wij sneller met de dosering moeten stijgen.

2 Begin van de werking van het vit. D (periodes b en c).

Het gunstig effect van de zeer hoge dosis vit. D komt tot uiting in een stijging van het serumfosfaat in het bloed (binnen 12 dagen), een betere darmresorptie (binnen 6 weken) en een betere mineralisatie van het skelet (röntgenologisch binnen 7 weken). Het is niet te zeggen, welke verbetering hierbij primair is. Het alk. fosfatasegehalte werd pas later normaal (na 10 weken). Dit wordt meestal bij deze patiënten beschreven.

3 Overdosering (periode d).

Terwijl de dosering van 250.000 I.E. vit. D/dag nimmer hypercalciëmie had veroorzaakt, trad enkele weken na verlaging van de dosering vit. D tot 150.000 I.E./dag onverwachts hypercalciëmie op. Dit wordt vaker in de literatuur vermeld.

Het gehele beloop bij John lijkt verklaard te worden door het aannemen van een geleidelijke opgetreden hypermineralisatie: tussen september 1958 en februari 1959 waren de calcium-fosforbalansen zeer sterk positief. Ook de langdurige evenwichtstoestand gedurende een half jaar op doses van 30.000 E/dag en 45.000 E/dag, waarna geleidelijk weer hogere doses nodig waren, pleit hiervoor. De röntgenfoto van de pols in februari 1959 suggereert ook een wat vergrote mate van verkalking (zie fig. 25).

4 Onderdosering (periode h).

Nadat 60.000 E. vit. D/dag te hoog en 30.000 E. vit. D te laag bleken, scheen het lange tijd, dat 45.000 E./dag de juiste hoeveelheid was. Maart 1960 bleek er echter röntgenologisch weer rachitis te zijn en

ook de bloedwaarden wezen hierop (zie de divergentie van de lijnen voor de waarden van fosfor en alk. fosfatase).

5 Fosfatemie en fosfaturie.

Het fosfaatgehalte van het serum, dat gedurende 2 maanden niet reageerde op 150.000 E. vit. D/dag, steeg na verhoging van de dagdosering tot 500.000 E. vit. D. In latere perioden bleef dit gunstig effect op het serumfosfor behouden met veel lagere doseringen.

De fosfaturie is sterk afhankelijk van de voeding. Een vergelijking tussen verschillende balansperioden is dan ook moeilijk. Wij hebben echter getracht het dieet in de verschillende perioden zo veel mogelijk gelijk te houden; het fosfaatgehalte van de voeding, dat tijdens deze perioden bepaald werd, was ook vrij constant (zie fig. I). Er bestaat een duidelijk verschil tussen de fosfaturie tijdens de perioden *vóór* (resp. 386, 246 en 358 mg./24 uur) en de perioden *tijdens* de therapie (resp. 400, 516 en 475 mg./24 uur).

De fosfaturie is voornamelijk afhankelijk van de waarde van het fosfor in het bloed. *Vóór* de therapie was de fosfaturie bij John in verhouding tot het hoge bloedfosfor te hoog; de tubulaire terugresorptiecoëfficiënt van fosfor was $< 80\%$. Tijdens de therapie nam de fosfaturie toe; ten opzichte van het eveneens gestegen bloedfosfor bleek de fosfaturie echter minder hoog; de tubulaire terugresorptiecoëfficiënt was gestegen (waarden tussen 80 en 85 %). De tubulaire terugresorptie werd echter niet geheel normaal (zie tabel 19, hoofdstuk V). Deze bevindingen zijn in overeenstemming met de literatuur (o.a. Steendijk 1959).

6 Calciëmie en calciurie.

Het serumcalciumgehalte was steeds normaal, behalve in de periode van januari 1959. Dit is juist de periode, waarin het fosfaatgehalte en het gehalte aan alk. fosfatase geheel normaal werden. Een volkomen normalisering van alle drie de waarden in het bloed schijnt bij deze patiënten praktisch niet mogelijk te zijn.

Met de vit. D-therapie was reeds *vóór* de genezing van de rachitis hypercalciurie opgetreden. Ook na de genezing, bij een optimale regulering, bleef het calciumgehalte in de urine te hoog. Toen de calciurie normaal werd (periode maart 1960), gaven het bloed en de röntgenfoto weer aanwijzingen van rachitis. Bij de patiënten in de literatuur wordt bij de therapeutische regulering vaker hypercalciurie beschreven. De Haas (1957), die bij twee gereguleerde patiënten (ook 6 jaar)

nog hogere calciuriewaarden vond dan bij John, opperde dat de calciurie bij een goede regulering hoger dan normaal is. Wij komen hierop in hoofdstuk IV terug.

7 Balans.

Het is merkwaardig, dat de calcium-fosforbalansen in mei 1958 (vóór de therapie) en in maart 1960 (bij onvoldoende therapie) normaal-positief zijn. In de literatuur wordt ook dit vaker beschreven (Winberg 1954, Saville 1955, Dancaister 1959). Winberg merkt hierbij op: 'De hoge retentie lijkt merkwaardig en experimentele fouten kunnen niet worden uitgesloten'. Ook bij osteomalaciepatiënten op oudere leeftijd wordt dit verschijnsel gevonden. Nassim (1956) schrijft: 'Zodra deze patiënten in een 'metabolic ward' worden gebracht en op een ander dieet gezet, blijken zij een sterk positieve calciumbalans te hebben'.

Vele factoren kunnen hierbij een rol spelen. Het is mogelijk, dat onze calciumbepalingen in het voedsel niet juist zijn. Het te grote verschil tussen het calcium in de voeding en het calcium in de faeces is daarmee echter niet verklaard, daar beide waarden op de zelfde wijze bepaald worden (zie appendix).

Het lijkt ons het meest waarschijnlijk, dat de inlooperperiode van het dieet te kort is geweest (steeds drie dagen). Macy (1942) vond bij haar onderzoek bij normale kinderen, dat de calcium- en fosforbalansen pas stabiel werden, als de kinderen lange tijd op hun dieet stonden. Bij een andere patiënt zagen wij een toename van de calcium- en fosfaatuitscheiding in de ontlasting optreden na enkele dagen gebruik van een calcium- en fosforrijk dieet (fig. 4). De calciumrijkdom van het dieet is hierbij waarschijnlijk ook van belang geweest. Het is opvallend dat, hoe kalkrijker het dieet is, de balans voor calcium des te positiever wordt; dit heeft men meer geconstateerd (Macy 1942, Winberg 1954).

Over grote verschillen kan het balansonderzoek echter goede informatie geven. Bij John is er een duidelijk verschil in de darmresorptie en in de retentie van calcium en fosfor gedurende de periode met hoge dosering vit. D waarneembaar. De verandering van de verhouding tussen calcium in de faeces en calcium in de urine is daarbij het meest frappant.

8 Resultaat van de therapie.

Het therapeutisch resultaat bij John is gunstig. De benen zijn recht geworden. De lengtegroei heeft tijdens de therapie een normaal beloop

gekregen (zie fig. 19). Het is echter teleurstellend, dat de kinderen met dit ziektebeeld hun achterstand in lengte weinig inhalen. Vóór de therapie bestaat een divergentie van de lengtecurve; na de therapie is er geen convergentie, doch een parallel beloop. Hoe vroeger men met de therapeutische regeling begint, des te beter is dus het uiteindelijke resultaat.

ANAMNESE EN ONDERZOEK VAN INEKE

Ineke werd 1 oktober 1948 geboren als tweede kind van gezonde ouders. De partus was spontaan à terme. Het geboortegewicht bedroeg 4500 gram. Na vier weken borstvoeding werd op zoete-melkmengsels overgegaan. De voeding werd normaal uitgebreid volgens het advies van het consultatiebureau voor zuigelingen. Vanaf de leeftijd van drie maanden kreeg zij dagelijks 10-15 druppels vit. AD.

Toen het meisje acht maanden oud was, viel het de moeder op, dat zij dikke polsen kreeg. De motorische ontwikkeling was traag. Pas met vijftien maanden ging zij zitten, staan en lopen pas met achttien maanden. Zij bleef waggelend lopen. De dentitie was normaal. De algemene toestand was goed.

Toen zij twee jaar was, werd zij opgenomen door een orthopedisch chirurg, die een kinderarts in consult vroeg. Als voornaamste afwijking bij het lichamelijk onderzoek werden ernstige crura vara gevonden. Haar lengte bedroeg toen 88 cm (—3). Mede op grond van de röntgenfoto, constatering van een verlaagd serumfosfaatgehalte en een verhoogd gehalte aan alk. fosfatase werd een vit. D-refractaire rachitis gediagnostiseerd. Zij kreeg verscheidene vit. D-stoten, zonder resultaat. Met nachtspalken en 15 druppels vit. AD/dag werd zij ontslagen.

De klachten over kromme benen en waggelend lopen namen allengs toe. Zij werd ook spoedig moe en bleef onder contrôle van de orthopaed. Daar conservatieve maatregelen geen succes hadden, werd in maart 1954 beiderzijds boven en onder de knie osteotomie verricht. De stand van de benen was toen goed. De afwijkingen kwamen echter spoedig terug. Zij ging geleidelijk weer slechter lopen. Klachten van moeheid en pijn kwamen meer op de voorgrond te staan. De pijn was gelocaliseerd in rug en heupen en trad speciaal op na lopen en zitten. De ouders vonden de moeheid het ergst; zij kon nooit mee gaan winkelen, was futloos en speelde niet met andere kinderen.

Maart 1957 werd wederom osteotomie verricht van beide onderbenen; de klachten verbeterden hierna niet en in september 1958 werd

zij opgenomen in de Heelkundige Universiteitskliniek te Utrecht. Vandaar werd zij door Dr. E. H. La Chapelle voor nader onderzoek en eventuele therapie naar het Wilhelmina Kinderziekenhuis overgeplaatst.

De familie-anamnese vermeldt geen bijzonderheden. Met name zijn er in de familie geen kleine mensen of personen met rachitische afwijkingen bekend.

Eerste opname van 16.10.1958 tot 6.6.1959

Lichamelijk onderzoek:

Bij algemeen onderzoek zagen wij een gezond meisje van 10 jaar, dat te klein was voor haar leeftijd (126 cm; — 11 cm). De voedingstoestand was goed (gewicht 32 kg). De vorm van het hoofd was lang; het gebit was normaal. De skeletdeformiteiten waren het meest opvallend; speciaal femora vara, waarbij tevens een verkromming van de femora naar voren bestond, en crura vara. De afstand tussen de knieën bedroeg bij aaneengesloten voeten 10 cm. Er was een flexiebeperking van de linker knie van 10°. Het linker been was 2 cm korter dan het rechter. Pols en enkels en ook de metafysen ter weerszijden van de knie waren verbreed.

Zij had een waggelende gang. Bij verder algemeen onderzoek vonden wij geen afwijkingen. Het spierstelsel was goed ontwikkeld. De tensie bedroeg 110/70 mm Hg.

Röntgenonderzoek:

Röntgenologisch bleek een kalkarmoede van het skelet te bestaan. De schedel was, behoudens de wat langwerpige vorm, normaal. Er waren matige coxa vara, een curvatura anterior van beide femora, femora vara en fikse cura vara. De metafysen van de lange botten waren verbreed en toonden franjevorming en uitholling. De afstand tussen metafyse en epifyse was vergroot. Op de grens van femurkop en femurmetafyse was een één cm-brede kalkarme zône, links meer uitgesproken dan rechts. De thoraxfoto was normaal. De wervelkolom toonde zes lumbale wervels met een hemisacralisatie links. Het intraveneus pyelogram (in de Heelkundige Universiteitskliniek reeds vóór de opname bij ons gemaakt) toonde een fraaie uitscheiding na 7½ min.; het beeld van ureteren en kelken was normaal.

Laboratoriumgegevens

Bloedbeeld:

Hb. 13,3 gr. %
Erythrocyten 5.100.000
Leucocyten 4600
eos. 5%, st. 2%, segm. 44%, ly. 48%, mon. 1%, BSE 3 mm na 1 uur
Thrombocyten normaal aanwezig

Urine:

Albumine —
Reductie —
Sediment: geen afwijkingen
pH van verse urineporties o.a. 5,7; na belasting met 3,2 gr. ammoniumchloride werden waarden tot 5,1 verkregen.

Faeces:

Er was een oxyuriasis.
Verder werden geen afwijkingen gevonden.
De vetresorptie was normaal (Rc 95,8%).

Tuberculinereacties:

De tuberculinereacties waren negatief.

Bloed:

Totaal eiwit 6,8 gr. %
Albumine 59,3%
 α_1 -glob. 4,5%
 α_2 -glob. 7,9%
 β -glob. 10,4%
 γ -glob. 17,8%

Leverfuncties:

Grostitratie 2 ml.
Mancke Sommer 2 buisjes
Thymoltroebling 2 E.
Cholesterine 146 mg.%
Chol.esters 125 mg.%
Urobiline in urine negatief
Bilirubine in urine negatief

Mineralen:

Natrium 140 m.aeq./l.
Kalium 4,1 „
Chloor 109 „
Calcium en fosfor z.o.
De alkalireserve bedroeg 26,4 m.aeq./l. en 30,8 m.aeq./l.. pH 7,33.

Bloedsuikercurve:

(50 gr. glucose)

0'	30'	60'	90'	120'	150'
92	139	131	115	104	91 mg.‰

(in de urineporties tijdens deze proef was de reductie negatief)

Nierfunctie:

Concentratieproef tot 1032

Verdunningsproef „ 1002

Ureum in bloed 190 mg./l.

Ureumklaring Cm 110‰

Kreatinine in bloed 0,7 mg.‰

Kreatinineklaring 113,3‰

Phenolrooduitscheiding 89‰ na 130'

Een intraveneus pyelogram (reeds in het S.A.Z.U. verricht) toonde na 7½ min. een goede uitscheiding.

Aminozuuruitscheiding:

(24-uurs urine)

α-amino-N 0,17 mg./ml.

Totaal N 11,46 mg./ml.

2-dimensionaal chromatogram: geen pathologische aminoaciduri-

Onderzoek van de calcium-fosforhuishouding (fig. II):

Statisch

Bloed: calcium 8,8-9,8 mg.‰
fosfor 1,9-2,8 mg.‰
alk. fosfatase 20-34,9 B.E.

Urine: calciurie 23-35 mg./24 uur reactie van Sulkowitch negatief, soms zwak positief.
Procentuele terugresorptie voor fosfaat (T.R.P.) vlg. Schaaf en Kyle 86,9 en 75,8‰ (normaal boven de 85-90‰).

Balans: zie fig. II.

Pathologische anatomie (weefsel uit de l. crista iliaca, per botpunctie verkregen):

Microscopisch onderzoek (Prof. Dr. A. de Minjer):

„Er worden plompe beenbalkjes gezien, terwijl het periost dik is en enige kraakbenige verandering vertoont. Een echte corticalis ontbreekt. Er is veel osteoïd weefsel. Mozaïekstructuren worden niet aangetroffen.”

Dynamisch

Met een calciuminfuusproef vlg. Nordin en Fraser (1956) bedroeg de uitscheiding in de urine 12 uur na het infuus resp. 27,9 en 36,2‰ van de

toegediende dosis calcium. (Het gemiddelde percentage van normale volwassenen vlg. Nordin en Fraser is 41%.) Wij komen hierop in hoofdstuk V terug.

Onderzoek op cystinosis: de oogarts vond in cornea en lens geen cystine-kristallen (Prof. Dr. J. ten Doesschate).

Onderzoek van de familie:

Daar er anamnestic in de familie geen aanknopingspunten waren voor rachitis werd bij de vader, de moeder en bij het enige andere kind in het gezin (een meisje van 18 jaar) het serumfosfor bepaald. De waarden waren normaal, resp. 3,3, 4,1 en 4,7 mg.‰.

BESPREKING VAN ANAMNESE EN ONDERZOEK

De anamnese is typisch: het begin van de klachten aan het einde van het eerste levensjaar, de herhaalde vit. D-stoten en de diverse operaties, welke slechts een kortdurend effect hadden. Een continue therapeutische regeling met hoge doses vit. D is ook hier helaas niet geprobeerd.

Bij Ineke staan de klachten van moeheid en pijn meer op de voorgrond. Dit wordt in het algemeen meer bij oudere dan bij jongere kinderen beschreven.

Bij onderzoek zijn er de typische rachitische deformiteiten, speciaal aan de onderste extremiteiten. De lengtegroei is in mindere mate gestoord dan bij John; zij bereikt haast de z.g. 10-percentielgrens. John viel daar ver onder (zie fig. 20). Men vindt vaker beschreven, dat dit ziektebeeld bij vrouwelijke patiënten milder verloopt dan bij mannelijke (Winters 1958); de oorzaak hiervan is niet bekend.

Ook hier weer een blanco familie-anamnese. In het serum van de vader, de moeder en het enige zusje werden normale fosfaatwaarden gevonden. Ineke is dus zeer waarschijnlijk ook een z.g. sporadisch geval.

De laboratoriumgegevens zijn typisch. De enige afwijkingen in het bloed zijn het verlaagde anorganisch fosfaatgehalte en het verhoogde gehalte aan alk. fosfatase. De hypocalciurie is bij Ineke niet zo extreem, nl. ± 1 mg/kg/24 uur. De fosfaturie is, gezien het verlaagde serumfosfaat, verlaagd ten gevolge van een verminderde tubulaire terugresorptie. Ook bij Ineke doet zich een relatief verhoogde calcium- en fosfaatuitscheiding in de ontlasting voor. De calcium- en fosforbalans is echter normaal positief. Dit wordt nader besproken, evenals het onderzoek met de infuustest, waaruit bleek, dat er sprake was van een verhoogde kalkhonger van het skelet, passend bij een toestand van hypomineralisatie.

THERAPEUTISCHE REGELING VAN INEKE

Klinische regeling van 12.2 tot 6.6.1959

Methode

Om een beter inzicht te krijgen in de werking van vit. D bij dit ziektebeeld werden met behulp van een balansonderzoek de veranderingen van de calcium- en fosforhuishouding nagegaan. Het dieet werd zo veel mogelijk constant gehouden ten aanzien van calcium en fosfor. De voorschriften waren:

200 gr. brood	50 gr. kalfsvlees
60 gr. margarine	15 gr. bindmiddel
10 gr. rookvlees	1 Liga
zoet beleg	100 gr. sinaasappel
75 gr. melkpoeder	100 gr. appel
150 gr. aardappelen	(appelmoes)
150 gr. groente	(limonadesiroop)

Brood : òf altijd wit, òf altijd bruin — waterbrood, één dag oud, op zelfde plaats te bewaren in een plastic zak.

Margarine : één partij van het zelfde merk.

Broodbeleg : dagelijks 10 gr. rookvlees van een zelfde muis.
zoet beleg: suiker, witte basterdsuiker, hagelslag (geen chocolade). De hoeveelheid hiervan behoeft niet afgewogen te worden. Jam, honing iedere dag ongeveer de zelfde hoeveelheid.

Melkpoeder : uit bussen van 75 gr. melkpoeder van Nutricia, aanlengen met aqua bidest. tot 600 ml. melk. (Deze bussen waren alle van één partij).

Aardappelen: 150 gr./dag van één partij. In de schil koken in aqua dest. Gaar afwegen.

Groente :	<i>toegestaan</i>	<i>verboden:</i>
	worteltjes	uien
	stoofsla	prei
	bloemkool	bieten
	koolraap	chinese kool

Groente	: toegestaan:	verboden:
	snijboontjes	groene kool
	spercieboontjes	spruitjes
	rode kool	postelein
	savoye kool	spinazie
	spitskool	raapstelen
	zuurkool	snijbiet
	witte kool	doperwtjes
		andijvie

Altijd de zelfde hoeveelheid groente afwegen; eerst uit-
lekken. Op de zelfde dag van iedere week de zelfde
groente. Diepvriesgroente is toegestaan, evenals blik-
groente. Geen groentenat gebruiken.

Vlees : 50 gr. kalfsvlees, rauw afwegen.

Toetjes : iedere dag 15 gr. aardappelmeel
of „ „ custard
of „ „ maizena
of „ „ tapioca

Geen bloem, rijst, Brinta, havermout, gortmout, boek-
weit en cornflakes.

Jus : van de boter.

Fruit : per dag 100 gr. appel en 100 gr. sinaasappel.

Limonadesiroop : onbeperkt.

Indien extra water: alleen aqua bidest.

Borden vóór gebruik met aqua bidest. omspoelen.

Geen tandpasta.

Normale mobilisatie.

Po met aqua bidest, vóór gebruik omspoelen.

Faeces en urine werden verzameld in uitgezuurd glaswerk. Aan de urine
werden enkele ml. ijszijn toegevoegd. Het calcium- en fosfaatgehalte
in de urine werd in 24-uurs urine bepaald, in de faeces in driedaagse
hoeveelheden. Als waarden voor de opname met de voeding werd het
gemiddelde genomen van de bepalingen in vijf verschillende porties
24-uurs voeding.

De waarden waren:	Ca mg./24 uur	P mg./24 uur
	1502	1030
	1496	1075
	1600	1102
	1396	1101
	1296	1190
Gemiddeld:	1458	1100

De gevonden verschillen tussen deze waarden worden waarschijnlijk voor het grootste deel veroorzaakt door de groenten. Voor de methodiek van de calcium- en fosforbepaling in urine, faeces en voeding, zie appendix.

Eén à twee maal per twee weken werd het gehalte aan calcium, fosfor en alk. fosfatase in het serum bepaald. Het bloedmonster werd steeds van de nuchter gehouden patiënte afgenomen.

Eénmaal per maand, en toen de genezing begon éénmaal per twee weken, werd een röntgenfoto van de rechterpols gemaakt.

De belangrijkste gegevens zijn uitgezet in fig. II. Voor de dagelijkse bepalingen van calcium en fosfaat in urine zie men fig. 1. Voor de driedagelijkse bepalingen van calcium en fosfaat in ontlasting zie men fig. 2. Voor de röntgenfoto's zie men fig. 29 en 30.

a Periode van 12.2 tot 27.2.1959.

Therapie: 100.000 I.E. vit. D₂ (calciferol) per 24 uur.

In het eerste bloedmonster, twaalf dagen na het begin van de therapie, werd tevens de eerste fosfaatwaarde bij Ineke boven de 3 mg % gevonden (24.2: 3,1 mg %). De verbetering van de darmresorptie begon na twaalf dagen. De calciurie nam al eerder iets toe.

b Periode van 27.2 tot 14.3.1959.

Therapie: 200.000 I.E. vit. D₂/24 uur.

Het gunstig effect op het serumfosfaat bleef het zelfde, het gunstig effect op de resorptie van calcium in de darm werd groter en ook de calciurie nam toe.

Om na te gaan in hoeverre er een direct verband bestond tussen de genoemde effecten en de hoeveelheid vit. D verminderden wij thans de dosering.

c Periode van 14.3 tot 28.3.1959.

Therapie: 100.000 I.E. vit. D₂/24 uur.

Bij vermindering van de therapie daalde het serumfosfaat en de resorptie van calcium en fosfor in de darm werd aan het eind van deze periode eveneens minder. Ook de calciurie nam aan het eind van de periode iets af, maar bleef hoger dan in de periode van 100.000 E. een maand te voren (periode a).

d Periode van 28.3 tot 12.4.1959.

Therapie: 200.000 I.E. vit. D₂/24 uur.

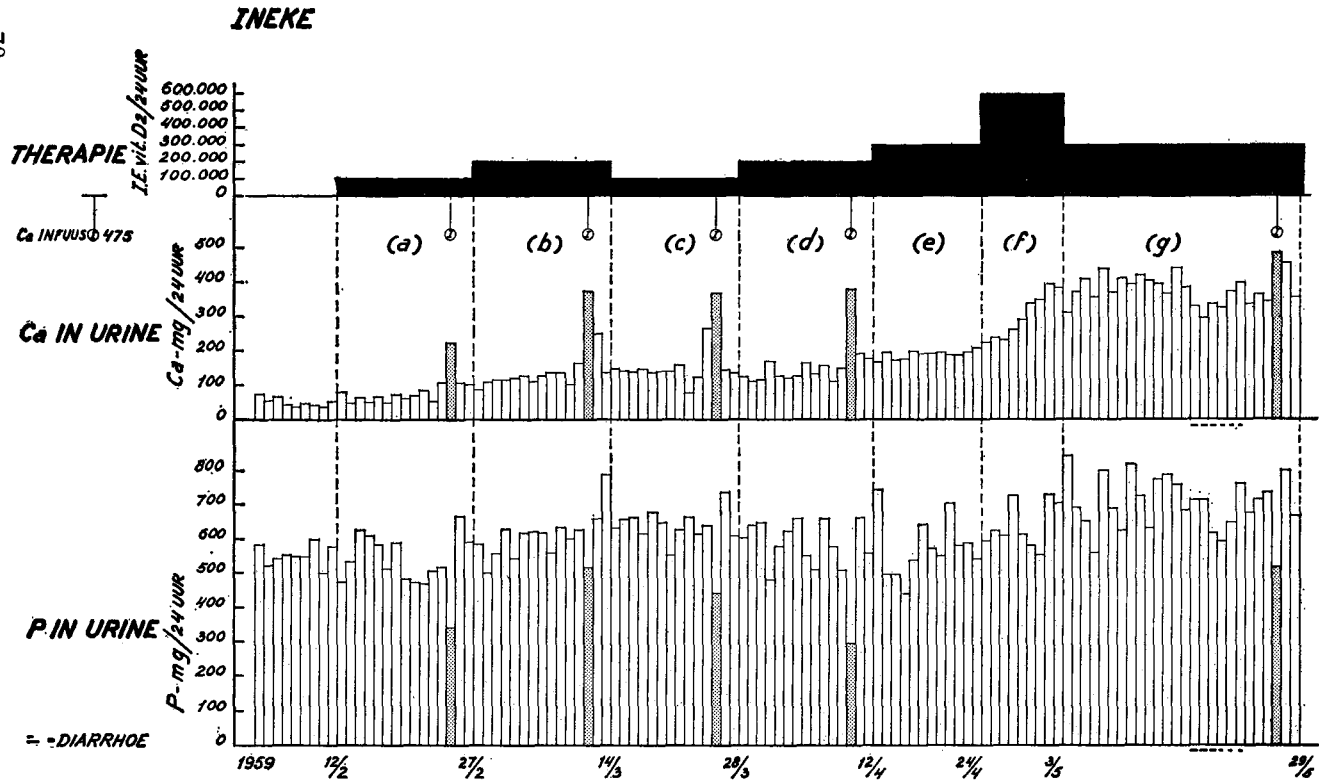


Fig. 1 De dagelijkse calcium- en fosfaatuitscheiding in de urine bij Ineke.

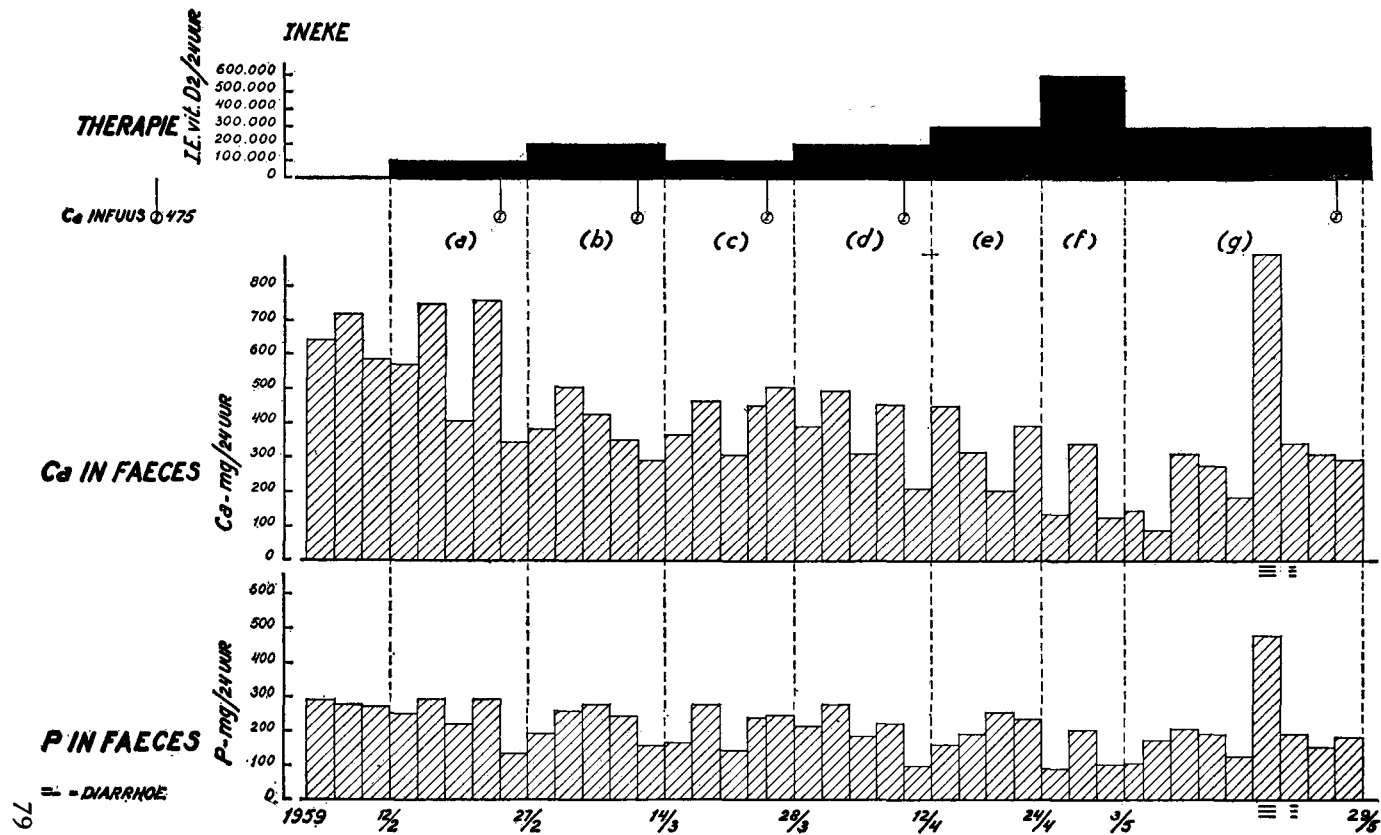


Fig. 2 De driedagelijkse calcium- en fosfaatuitscheiding in de faeces bij Ineke.

De fosfatemie nam weer iets toe, de resorptie van Ca en P in de darm verbeterde eveneens en ook de calciurie nam na zeven dagen weer toe; de calciurie was in deze periode practisch gelijk aan die in periode b.

e Periode van 12.4 tot 24.4.1959.

Therapie: 300.000 I.E. vit. D₂/24 uur.

De effecten op het serumfosfaat, op de darmresorptie en op de calciurie werden versterkt.

f Periode van 24.4 tot 3.5.1959.

Therapie: 600.000 I.E. vit. D₂/24 uur.

Bij deze hoge dosering traden de genoemde effecten in nog versterkter mate op: het serumfosfaat steeg boven de 4 mg %, de uitscheiding van calcium en fosfaat in de faeces werd miniem. De calciurie nam toe tot 400 mg/24 uur, dat is meer dan 10 mg/kg/24 uur, de bovengrens die wij ons bij haar stelden. In verband hiermee werd de dosering vit. D verlaagd.

g Periode van 3.5 tot 29.5.1959.

Therapie: 300.000 I.E. vit. D₂/24 uur.

Na daling van de therapie bleef het gunstig effect op het serumfosfaat behouden. Het effect op de darmresorptie nam na zes dagen weer af. De calciurie bleef op het zelfde hoge peil (\pm 400 mg/24 uur).

Patiënte had van 17 tot 23 mei diarrhoe. (Er waren meer kinderen met diarrhoe op de zaal; de verschijnselen waren gering en het dieet behoefde niet te worden onderbroken). De totale calciumuitscheiding in de faeces was enorm toegenomen. De calciurie daalde iets. Het serumfosfaat daalde niet; het bleef rond de 4 mg %. Na de 23e mei kreeg de ontlasting weer een normaal aspect. De darmresorptie verbeterde tot het peil van periode e (eveneens 300.000 I.E. calciferol/dag). De calciurie steeg weer tot het zelfde hoge peil.

Perioden a t/m g. De fosfaturie tijdens de balans wisselde weinig. In de laatste perioden was de fosfaturie iets hoger. Dit waren tevens de perioden met het hogere serumfosfaat. In verhouding tot de hogere serumwaarden was de fosfaturie in deze perioden echter verminderd; de tubulaire terugresorptiecoëfficiënt van fosfaat steeg (zie tabel 19). Het alk. fosfatasegehalte was gedurende de gehele balans verhoogd.

De calciëmie bleef binnen de norm. Er waren geen symptomen van overdosering; de hoeveelheid urine per 24 uur nam wel iets toe (fig. 8). Op de röntgenfoto van de pols op 1.5 bleek de eerste verbetering van de rachitis te zijn opgetreden, speciaal aan de radius. Zeer langzaam nam deze verbetering toe. (Pas eind augustus 1959 was de röntgenfoto bijna normaal, zie foto 31).

Op 6 juni 1959 werd Ineke uit het ziekenhuis onslagen. Daar de rachitis nog niet geheel genezen was, noch op de röntgenfoto, noch wat betreft het alk. fosfatasegehalte, hebben wij de therapeutische dosis niet verlaagd.

Poliklinische regeling vanaf 6.6.1959

Voor de poliklinische contrôle kwam Ineke aanvankelijk eenmaal in de tien tot veertien dagen. Zij was dan nuchter. In het bloed werd het gehalte aan calcium, fosfor en alk. fosfatase bepaald en soms ook het ureumgehalte. In de urine werd het normale onderzoek op albumen en sediment gedaan benevens de reactie van Sulkowitch en het s.g. Regelmatig werd ook de pH van een verse urineportie bepaald. Bij elk bezoek werd in uitgezuurde plastic kolven (waarin enkele ml. ijszijn) 24 uren urine van de twee voorgaande dagen meegenomen voor bepaling van het calciumgehalte. Zij gebruikte steeds normale voeding, vrij constant aan melk (\pm 500 ml./dag) en kaas (\pm 25 gr./dag). Bij het lichamenlijk onderzoek werden o.a. lengte, gewicht en tensie bepaald.

Met de ouders werden de symptomen van intoxicatie besproken.

h Periode van 6.6 tot 15.7.1959.

Therapie: van 6.6 tot 28.6 300.000 I.E. vit. D₂/24 uur,
van 28.6 tot 16.7 210.000 I.E. vit. D₂/24 uur.

Daar de calciurie boven de 12 mg/kg/24 uur steeg, werd 28 juni overgegaan op 210.000 E. calciferol/dag. Op 15 juli was het calciumgehalte in het bloed verhoogd (11,6 mg %). De klinische symptomen waren vaag. Achteraf bezien had zij wat minder eetlust gehad en was, tegen haar gewoonte, vaak prikkelbaar geweest. Zij had ook wat meer gedronken; het was toen echter warm weer. De hoeveelheid 24 uren urine was hoger dan anders (1120 en 1590 ml., tevoren meestal minder dan 1000 ml; twee weken tevoren waren de hoeveelheden 780 en 660 ml.).

De reactie van Sulkowitch in de morgenurine van 15 juli was + + +, als tevoren; er was ook thans geen melkachtige troebeling (+ + + +). De calciurie bedroeg 526 en 627 mg/24 uur (resp. 13,8 en 16,5 mg/kg/24 uur). Op de zelfde dag bereikte het alk. fosfatase 18,7 B.E., de laagste waarde, die wij bij Ineke waarnamen. Het serum-

fosfaat in deze periode was 4,5 mg % (de hoogste gevonden waarde).

De therapie werd gestaakt.

i Periode van 16.7 tot 9.8.1959.

Therapie: geen

De slechte eetlust en de prikkelbaarheid verdwenen hierna spoedig. In de urine van 26/27 en van 27/28 juli werd nog steeds een verhoogde calciumuitscheiding gevonden (534 en 564 mg/24 uur, bijna 15/mg/kg/24 uur). Er was ook nog polyurie (1160 en 1360 ml/24 uur, zie fig. 8). Ook het serumcalcium bleek nog verhoogd (11,2 mg %). Het serumfosfaat was prompt gaan dalen en het alk. fosfatase was weer gestegen.

Daar op 9 augustus het serumcalcium weer normaal was en de calciurie tot 300 mg/24 uur gedaald bleek te zijn (weer beneden de 10 mg/kg/24 uur), werd de therapie hervat.

j Periode van 9.8 tot 3.10.1959.

Therapie: 60.000 I.E. vit. D₂/24 uur.

De röntgenfoto was thans bijna normaal geworden (zie fig. 31). Het fosfaatgehalte van het bloed bleef dalen tot waarden beneden de 2,5 mg % en op 1 oktober zelfs beneden de 2 mg %. De calciurie was op deze datum gezakt tot beneden de 200 mg/24 uur (\pm 5 mg/kg/24 uur). De dosering werd verhoogd.

k Periode van 3.10 tot 5.11.1959.

Therapie: 90.000 I.E. vit. D₂/24 uur.

De fosfatemie reageerde direct met een lichte stijging. Daar de waarde echter beneden de 3 mg % bleef en de calciurie niet sterk toenam, werd de dosis nog verder verhoogd.

l Periode van 5.11.1959 tot 2.4.1960.

Therapie: 120.000 I.E. vit. D₂/24 uur.

Met deze dosis werd een bevredigend effect op het serumfosfaat verkregen; dit bleef rond de 3 mg %. Het alk. fosfatasegehalte bleef echter verhoogd (25-30 B.E.). Ook de calciurie bleef hoog, doch steeg niet boven de 10 mg/kg/24 uur. De laatste maand trad een geleidelijke daling op.

Tweede opname van 3.3 tot 2.4.1960.

Aanvullende anamnese.

De moeder was tevreden. De moeheid was sterk verminderd. Zij was veel actiever en speelde meer dan vroeger. Zij klaagde practisch niet meer over pijn. Het lopen ging echter nog slecht. Terwijl vóór de therapie de klachten van pijn en moeheid door de ouders het ergst werden gevonden, maakten zij zich thans meer zorgen over de achterstand in lengte en de kromme benen.

Verschijnselen van vit. D-intoxicatie waren sinds juli 1959 niet meer opgetreden.

Lichamelijk onderzoek.

Ineke was in goede algemene toestand. De lengte was het laatste jaar met 6 cm toegenomen (zie fig. 20). Deze bedroeg nu 134 cm (—10). Zij was sterk in gewicht aangekomen (40,2 kg.: + 8 kg).

De crura vara waren nog het meest opvallende symptoom; de afstand tussen de knieën bij aaneengesloten voeten bedroeg thans 8 cm. Bij het verdere onderzoek werden geen veranderingen gevonden, vergeleken met het onderzoek in oktober 1958. De tensie bedroeg 100/65 mm Hg.

Laboratorium.

Het onderzoek van de urine was normaal: alb. —, red. —, sed. geen afwijkingen, met name geen cylinders; het s.g. was 1028. De pH van verse urineporties bedroeg 6,0 en 5,6. Het bloedbeeld was normaal. Het ureumgehalte (210 mg./l.) en het kreatininegehalte (0,65 mg.%) van het bloed waren normaal. Ook poliklinisch waren op dit gebied nimmer afwijkingen gevonden.

De bloedfosforwaarden waren 2,8 en 2,9 mg.%; het alk. fosfatasegehalte bedroeg 24,7 en 29,7 B.E. Het calciumgehalte in het bloed was normaal. De calciurie bedroeg 181 mg./24 uur (dat is 4,3mg./kg/24 uur). De calcium-fosforbalans gedurende zes dagen met het zelfde dieet als een jaar tevoren was in ruime mate positief, speciaal voor calcium (zie fig. II).

Röntgenonderzoek.

Op de buikoverzichtsfoto werden geen concrementen gezien. De röntgenfoto van de pols toonde echter weer achteruitgang; speciaal de metafyse van de ulna was minder regelmatig (zie fig. 32).

Consult orthopaed (Dr. H. Wouters).

Er werd besloten om de medicamenteuze therapie voorlopig voort te zetten om de lengte maximaal te stimuleren. Operatieve correctie zal

daarna zeer waarschijnlijk nodig zijn. De therapie dient dan een maand vóór de operatie gestaakt te worden.

Gezien de toename van de rachitische symptomen, werd de dosis vit. D verhoogd tot 150.000 E./dag.

m Periode van 2.4 tot 31.8.1960.

Therapie: 150.000 I.E. vit. D₂/24 uur.

De toestand was hierna vrij stabiel. Het serumfosfaat bleef 3 mg % en het alk. fosfatasegehalte tussen de 25 en 30 B.E. De calciurie bleef als regel tussen de 7 en 10 mg/kg/24 uur. De röntgenfoto van 31 augustus toonde nog steeds een geringe rachitis (fig. 33). De lengte op die dag bedroeg 137,5 cm (— 9,5 cm).

Daar de calciurie de laatste maanden geleidelijk steeg tot boven de 10 mg/kg/24 uur en de waarde van het serumcalcium voor het eerst sinds ruim een jaar weer boven de 11 mg % bedroeg (11.2 mg %), werd 31 augustus op een iets lagere dosering vit. D overgegaan.

n Periode van 31.8.1960 tot 28.9.1960.

Therapie: 120.000 I.E. vit. D₂/ 24 uur.

28.9 was het serumcalcium weer geheel binnen de norm; de calciurie was weer beneden de 10 mg/kg/24 uur gedaald.

BESPREKING VAN DE THERAPEUTISCHE REGELING

1 Drempelwaarde.

Een dosis van 100.000 I.E. vit. D₂/dag gaf bij Ineke reeds binnen twaalf dagen een duidelijke reactie te zien, terwijl John op 150.000 I.E. gedurende meer dan twee maanden geen enkele reactie toonde.

Indien er bij Ineke dus een drempelwaarde is, ligt deze lager dan bij John en in ieder geval beneden de 100.000 I.E. vit. D₂/dag.

2 Werking van het vitamine D.

Bij het begin van de therapie gaf vit. D binnen twaalf dagen een toename van de fosfatemie. De calcium- en fosfaatuitscheiding met de ontlasting begon na zes tot twaalf dagen te verminderen. De calciurie steeg de eerste dagen reeds in lichte mate; na negen dagen was een duidelijk effect te zien.

Bij wisseling van de dosis vit. D:

a De fosfatemie reageerde bij Ineke steeds met verhoging en verlaging

op vermeerdering, resp. vermindering van de dosis vit. D. Dit kan het gevolg zijn van de directe actie van het vitamine op de nier. Het kan echter ook gezien worden als een gevolg van de verbeterde darmresorptie van calcium (via een werking op de bijnierschlier); hiertegen pleit echter, dat wij geen daling van de fosfatemie waarnamen tijdens de periode van diarrhoe met verhoogde calciumuitscheiding. De verhoging van de fosfatemie kan echter ook samenhangen met een hypercalciëemische werking van vit. D op het bot. Er bestond bij Ineke een veel directer verband tussen de dosis vit. D en het effect op het serumfosfaat dan bij John. Terwijl Ineke direct op verhoging of verlaging van de dosis vit. D reageerde, bleef bij John het gunstig effect op het serumfosfaat gedurende ruim vier maanden behouden, ondanks sterke vermindering en tijdelijk staken van de therapie. Wij opperden bij John, dat de handhaving van een hoger serumfosfaat in periode e en f samen zou hangen met een toestand van hypermineralisatie van het skelet, meer dan met de directe actie van vit. D. Het directer reageren van Ineke's serumfosfaat op vit. D past in deze gedachtengang, daar zich bij haar geen aanknopingspunten voor een hypermineralisatie voordeden; röntgenologisch was n.l. geen volledige genezing opgetreden, terwijl het alk. fosfatasegehalte in het serum ook steeds verhoogd was gebleven. Wij komen in hoofdstuk IV en V hierop terug.

- b De darmresorptie van calcium en fosfaat (zie fig. 2) reageerde steeds adequaat op vermeerdering en vermindering van de dosis vit. D; een direct effect hierop lijkt zeer waarschijnlijk.
- c Ook op de calciurie (zie fig. 1 en fig. II) lijkt een direct effect aanwezig te zijn. Dit trad reeds voor de verbetering van de darmresorptie op en komt duidelijk tot uiting in het begin van periode a en b en vooral in e en f.

Daarnaast viel ook een absolute toename van de calciurie waar te nemen. Zo is in periode c de calciurie hoger dan in periode a bij de zelfde dosering vit. D. Nog duidelijker is dit in periode g in vergelijking met periode e. Het is zeer waarschijnlijk, dat de toestand van het bot hierop van grote invloed is. Wij komen in hoofdstuk IV hierop terug.

3 Overdosering (periode h).

Evenals bij John traden in Juli 1959 bij een dosering, lager dan de hoeveelheid, die tevoren goed verdragen werd, symptomen op van vit. D-intoxicatie. Bij Ineke was dit reeds het geval, voordat genezing van de rachitis was verkregen.

Ook bij haar was het optreden van de intoxicatie moeilijk te voorspellen. De reactie van Sulkowitch was steeds duidelijk ++ of +++ evenals tevoren, doch nooit met melkachtige troebeling (+++), die als waarschuwingsteken voor sterke hypercalciurie zou dienen. De quantitatief bepaalde calciurie was echter reeds enige tijd zeer hoog (12-14 mg/kg/24 uur).

4 Onderdosering (periode 1).

Nadat 210.000 I.E. vit. D₂/dag hypercalciëmie en symptomen van overdosering hadden gegeven, scheen het geruime tijd, dat 120.000 I.E./dag voldoende waren om het gewenste effect te behouden. De röntgenfoto in maart 1960 toonde echter een duidelijke achteruitgang, vergeleken bij die van augustus 1959. Blijkbaar was weer verdere demineralisatie opgetreden. De marge tussen een optimale en een veilige regeling bij Ineke bleek dus erg nauw. In de literatuur wordt dit voor vele van deze patiënten vermeld.

5 Fosfatemie en fosfaturie.

Bij Ineke reageerde de fosfatemie steeds op verandering van de dosis vit. D. Een dosis boven 90.000 I.E./dag scheen bij haar nodig te zijn om een serumfosfaat boven de 3 mg % te handhaven.

De fosfaturie steeg aan het eind van de balansperiode. De serumwaarden waren toen eveneens hoger. Gezien de stijging van de tubulaire terugresorptiecoëfficiënt was de relatieve fosfaturie afgenomen.

Een normaal serumfosfaatgehalte (voor een kind boven de 4 mg %) werd bij Ineke alleen verkregen tijdens de periode van sterke hypercalciëmie. Dit is in overeenstemming met gegevens in de literatuur, waarbij een normaal serumfosfaat bij dit ziektebeeld als een symptoom van vit. D-overdosering wordt beschouwd.

6 Calciëmie en calciurie.

Het calciumgehalte in het bloed was steeds normaal, behalve in de periode van juli 1959 (h). Bij Ineke ontstond er, evenals bij John, hypercalciëmie toen het gehalte aan alk. fosfatase en fosfaat in het serum normaal werd. Een normalisering van alle drie waarden op het zelfde moment schijnt ook bij haar niet mogelijk te zijn.

Ook bij haar bestond reeds hypercalciurie vóór de genezing van de rachitische symptomen. Bij vermindering van de therapie trad bij haar echter spoediger een daling op dan bij John.

Ook bij Ineke schijnen bij een optimale regulering van de rachitis de

calciuriewaarden hoger te moeten zijn dan normaal. Toen de calciurie binnen normale waarden kwam (maart 1960), deed zich een recidief van de rachitis voor. Wij komen hierop in hoofdstuk IV terug.

7 Balans.

Vóór de therapie was er bij Ineke, evenals bij John, een normaal positieve balans voor calcium en fosfor. Gedurende de gehele periode a t/m g was de balans voor calcium veel sterker positief dan die voor fosfor. Gezien de fosforbalans moest de calciumbalans theoretisch minder positief zijn. Het is het meest waarschijnlijk, dat de waarden van de calciumbepalingen in de 24 uren-voedingen gedurende de balansperiode te hoog liggen. Tijdens de therapie wordt de uitscheiding van calcium en fosfor in de ontlasting minder. Door de snelle toename van de calcium- en fosfaatuitscheiding in de urine werd het gunstig effect op de retentie echter weer voor een groot deel tenietgedaan. Dit is waarschijnlijk de reden, dat de verbetering langzaam was en nimmer volledig is geworden.

8 Therapeutisch resultaat.

Het therapeutisch resultaat bij Ineke was minder goed dan bij John. Niet alleen werd geen normaal serumfosfaat bereikt, doch ook werd geen volledige röntgenologische genezing, noch een normaal worden van het alk. fosfatase verkregen. Voordien traden reeds verschijnselen van overdosering op.

De marge tussen over- en onderdosering was bij Ineke zeer gering.

De winstpunten bij Ineke zijn vermindering van de klachten van moeheid en pijn en toename van de lengtegroei; de curve convergeert naar de normaallijn (fig. 20).

Het effect op de crura vara is slecht. De genezing hiervan valt met interne therapie waarschijnlijk niet te bereiken.

ANAMNESE EN ONDERZOEK VAN CHRISTIEN

Christien, geb. 15 dec. 1952, is het tweede kind van gezonde ouders. De geboorte was spontaan à terme; het geboortegewicht bedroeg 3280 gram. Na twee maanden borstvoeding werd op Nutricia-voeding (volle-zure-melkmengsels) overgegaan. De voeding werd geregeld door de huisarts. Vanaf de derde maand kreeg zij dagelijks 6 druppels Halitran per dag (\pm 1500 I.E. vit. D₂/dag), behalve de zomermaanden mei t/m augustus. De motorische ontwikkeling was normaal; met zeven maanden ging zij zitten, staan met tien en lopen met dertien

maanden. De dentitie was normaal. De algemene toestand was goed.

Zij bleef echter slecht lopen en kroop nog vaak, toen zij al twee en een half jaar oud was. De bovenbenen waren naar buiten gekromd, de onderbenen stonden in X-stand.

Toen zij drie jaar was, vielen ook de verdikte polsen en enkels op. De huisarts dacht aan rachitis en verwees het kind naar een orthopaed, die deze diagnose bevestigde. Meer vit. D (20 druppels vit. D aq./dag) gaf echter geen verbetering.

In de familie van de vader komt rachitis voor onder het tweede jaar; er zijn echter geen aanknopingspunten voor rachitis op oudere leeftijd.

Eerste opname van 23.4 tot 7.7.1956

Lichamelijk onderzoek

Bij onderzoek zagen wij een meisje van drie en een half jaar in goede algemene toestand. De lengte was 93 cm (—5). Het gewicht was normaal (13 kg). De schedel was langwerpig van vorm met een sterk prominierend occiput. Er waren geen Harrisonse groeve en geen rachitische rozenkrans. De beide bovenbenen toonden een varuskromming, rechts meer dan links. De beide onderbenen stonden in valgusstand, eveneens rechts meer dan links. De distantia intermalleolaris bedroeg vier cm. Polsen en enkels waren verdikt. Bij algemeen onderzoek constateerden wij verder geen afwijkingen. De tensie was normaal (95/40 mm Hg).

Röntgenonderzoek

Röntgenologisch was een duidelijke rachitis aan de metafysen waar te nemen (fig. 34). De bovenarmen waren gekromd (zij kroop vaak). Er was geen duidelijke coxa vara. De femora toonde een varusstand. De schedel was dolichocephaal en toonde in het achterste deel veel wolkige tekening.

Laboratoriumgegevens

Bloedbeeld:

Hb. 12,6 gr.‰

Erythrocyten 5.340.000

Leucocyten 9300

eos. 2‰, st. 3‰, segm. 62‰, ly. 31‰, mon. 2‰. BSE 12 mm na 1 uur

Urine:

Albumine —
Reductie —
Sediment: geen afwijkingen
pH van verse urine 6,0; na belasting met NH_4Cl werd een pH van 5,0 bereikt.

Faeces:

Geen wormeieren.
Geen aanwijzing voor een verteringsstoornis.
Geen steatorrhoe ($R_C = 97\%$)

Tuberculinereacties:

De tuberculinereacties waren negatief.

Bloed:

Totaal eiwit 7,4 gr. %
Albumine 60,4%
 α_1 -glob. 4,6%
 α_2 -glob. 10,5%
 β -glob. 8,4%
 γ -glob. 16,1%

Leverfuncties:

Grostitratie 2 ml.
Mancke Sommer 1 buisje
Thymoltroebeling 1 E.
Cholesterine 152 mg.%
Chol.esters 101 mg.%
Urobiline in urine soms een spoor.
Bilirubine in urine negatief.

Mineralen:

Natrium 140 m.aeq./l.
Kalium 5,0 „
Chloor 113 „
Calcium en fosfor z.o.
De alkalireserve was 24,3 m.aeq./l.

Bloedsuikercurve:

(25 gr. glucose)
0" 30" 60" 90" 120" 150"
96 129 124 138 112 101 mg.%
(De urineporties tijdens en na de glucosebelasting bevatten geen glucose).

Nierfunctie:

Conc. proef tot 1032
Ureum in bloed 220 mg./l.

Ureacklaring $CM = 116\%$
Kreatinine in bloed: $0,4 \text{ mg.}\%$
Kreatinineklaring 125%
Phenolrooduitscheiding 91% na 1 uur.

Aminozuuruitscheiding:

(24-uurs urine)
 α -amino N $0,14 \text{ mg./ml.}$
Totaal N $10,08 \text{ mg./ml.}$
2-dimensionaal chromatogram: normaal patroon.
conclusie: geen pathologische aminozuuruitscheiding.

Onderzoek van de calcium-fosforhuishouding:

Bloed: de calciumwaarden waren steeds normaal
($9,8-11,4 \text{ mg.}\%$),
het fosfaatgehalte was steeds verlaagd
($2,1-3,1 \text{ mg.}\%$),
het alk. fosfatasegehalte was in lichte mate verhoogd (waarden
tussen 15 en 25 B.E.).

Urine: de calciurie was steeds onder 8 mg./24 uur, dat is minder dan
 $\frac{1}{2} \text{ mg./kg/24}$ uur, de procentuele terugresorptie voor fosfaat
(T.R.P.) vlg. Schaaf en Kyle bedroeg $75,5$ en 78% (normaal
 $> 85\%$).

Balans: de calcium- en fosfaatuitscheiding was hoog. Tijdens sommige
zesdaagse perioden werd een negatieve balans gevonden.

Onderzoek op cystinosis: de oogarts (Prof. Dr. J. ten Doesschate) vond in
cornea en lens geen cystineafzetting en ook geen tekenen van stuwings-
papillen.

Onderzoek van de familie:

In de familie bestonden anamnestiche geen aanknopingspunten voor
rachitis na het eerste jaar. Bij de moeder hebben wij ook het fosfaat-
gehalte in het bloed bepaald; dit was normaal ($3,3\%$). Bij de vader
werd dit onderzoek niet verricht.

De diagnose werd gesteld op primaire vit. D-refractaire rachitis. Op-
vallend was bij Christien de klinisch betrekkelijk lichte vorm.

Therapie

Als therapie werd citraatdrank gegeven gedurende een maand, dage-
lijks 60 ml van de drank vlg. Albright (R/acidici citrici 140 , citrat.
natrici 98 , aq. ad 1000). Dit gaf geen duidelijk effect, evenmin als
twee stoten vit. D_3 van 900.000 I.E. benevens 30.000 I.E. vit. $D_2/\text{dag/}$

os gedurende een maand. Daar het risico van een zeer hoge dosis vit. D niet leek op te wegen tegen de betrekkelijk geringe klachten, werd van hoger opvoeren van de dosis afgezien.

Zij werd hierna thuis gedurende twee jaar behandeld met 7500 I.E. vit. D₂/dag, zonder dat dit enig effect gaf op de röntgenfoto of op de bloedwaarden.

Tweede opname van 8.7 tot 30.9.1958

Christien ging allengs moeilijker lopen en werd ook spoediger vermoeid. De valgusstand was iets toegenomen. De algemene toestand bleef goed. De lengte bedroeg 106 cm (—6).

Ook thans waren de rachitische symptomen zeer licht. Ook het alk. fosfatasegehalte was slechts matig verhoogd (17 B.E.). De deformiteiten aan de benen vroegen de meeste aandacht. De vraag, waar wij bij deze patiënte met een klinisch lichte vorm van primaire vit. D-refractaire rachitis voor stonden, was of een therapeutische regeling met zeer hoge doses vit. D geïndiceerd was, of dat operatieve correctie was geboden. Mede gezien de asymmetrie van de afwijkingen werd eerst tot het laatste besloten.

7 augustus 1958 werd zij geopereerd aan het rechter onderbeen door collega C. D. van Arkel (Z-vormige osteotomie in het proximale deel van r. tibia en fibula).

Pathologische anatomie

Van het bot werd spongiosa opgestuurd voor pathologisch-anatomisch onderzoek. Het onderzoek van Prof. Dr. A. de Minjer luidde: „In het botweefsel zien wij microscopisch plaatselijk te dikke osteoïdzomen. Het beenmerg is vetrijk. Overigens zijn er geen duidelijke pathologische afwijkingen.”

Calciumgehalte van het bot

Door collega D. H. Birkenhäger-Frenkel* (Tweede Kliniek voor Inwendige Ziekten van het Wilhelmina Gasthuis te Amsterdam) werd ook het calciumgehalte in het bot bepaald.

Het S.G. van het zuivere bot bedroeg 1,81.

Calcium: 187 γ /mg; 339 γ /mm³ (in het zuivere bot). Totaal calcium 4,694 mg.

* Wij danken collega Birkenhäger voor het verrichten van dit onderzoek.

Fosfor: 83 γ /mg; 151 γ /mm³ (in het zuivere bot). Totaal fosfor 2,088 mg.

Calcium/fosfor ratio: 2,25.

Daar geen van kinderen afkomstig materiaal ter vergelijking aanwezig was, werden de bepalingen vergeleken met de getallen voor normale volwassenen. „Voor volwassenen is een S.G. van 1,81 duidelijk te laag. Het zelfde geldt voor de waarde van calcium en fosfor. De calcium/fosfor ratio valt volkomen binnen het normale gebied.”

Immobilisatie

Christien werd van 7.8 tot 18.9.1958 geïmmobiliseerd. De genezing was normaal. De stand van de onderbenen was goed, ook blijkens de röntgenologische contrôle. Tijdens de immobilisatie daalde het alk. fosfatasegehalte tot normale waarden (23.8.1958: 23 B.E., 17.9.1958: 12,2 B.E., 19.2.1959: weer 24 B.E.). De calciurie nam tijdens de immobilisatie toe. Bij gelijk dieet was de calciurie tussen 7.9.1958 en 13.9.1958 gemiddeld 17 mg/24 uur, van 13.7.1958 tot 19.7.1958 gemiddeld 7 mg/24 uur (fig. III). Op de röntgenfoto werd geen verbeterde mineralisatie geconstateerd. Wij hebben de kalkhonger van het skelet nog nagegaan met behulp van een calciuminfuusproef vlg. Nordin, Fraser en Finlay (1956). Zowel vóór, tijdens als na de immobilisatie bleek een sterk verhoogde kalkhonger van het skelet te bestaan, zoals gebruikelijk bij toestanden van demineralisatie. De onderlinge waarden verschilden weinig (zie tabel 18, hoofdstuk V).

Op 30 sept. werd Christien ontslagen met 15.000 I.E. vit. D₂/24 uur. Tijdens contrôle in november was het alk. fosfatase weer enigszins opgelopen. De reactie van Sulkowitch in de urine bleef negatief.

De klacht van moeheid na lopen, die na de operatie iets verbeterd leek, was weer toegenomen. Ook de valgusstand van het rechterbeen, die na de operatie nog in zeer lichte mate aanwezig was, bleek weer verergerd (distantia intermalleolaris 3 cm). De lengte bedroeg thans 110 cm ($-7\frac{1}{2}$).

De indicatie tot therapeutische regulering met zeer hoge dosis vit. D werd thans gesteld.

BESPREKING VAN ANAMNESE EN ONDERZOEK

Christien heeft dus een lichte vorm van primaire vit. D-refractaire rachitis. De deformiteiten waren bij haar in veel mindere mate aanwezig dan bij John en Ineke. Zij had geen waggelende gang. De

achterstand in lengte was betrekkelijk gering (juist onder de 10-percentiel grens). Wel klaagde zij ook over moeheid, speciaal na lopen. Röntgenologisch vielen bij haar typische rachitische afwijkingen waar te nemen. Opvallend waren de kromme bovenarmen ten gevolge van de belasting door het vele kruipen. Ook bij Christien was er de lange schedelvorm met een versterkte wolkige tekening, zij het in geringere mate dan bij John.

De laboratoriumgegevens waren kenmerkend. Ook bij haar waren in het bloed het fosfaatgehalte verlaagd en het gehalte aan alk. fosfatase verhoogd. Er was eveneens hypocalciurie ($< \frac{1}{2}$ mg/kg/24 uur) en een relatief verhoogde fosfaturie (T.R.P. $< 80\%$). Ook bij haar wees de calciuminfuusproef op een verhoogde neiging van het bot om calcium te retineren. Pathologisch-anatomisch werd te veel osteoïdweefsel gevonden.

Tijdens de periode van immobilisatie na de operatie was er een verbetering van de rachitische symptomen. Het alk. fosfatasegehalte daalde, de calciurie nam toe en de fosfaturie nam af. Het verbeteren van de rachitis tijdens een periode van strenge immobilisatie wordt vaker bij dit ziektebeeld beschreven (o.a. Tobler 1956); het is waarschijnlijk het gevolg van de osteoporotische werking, waardoor meer calcium beschikbaar komt voor afzet in het osteoïd (o.a. Whedon 1960). Waarschijnlijk betreft het hier een interne verplaatsing van calcium van de botschacht naar de metafyse. De kalkhonger nam, blijkens de infuusproef, tijdens deze perioden niet af.

Ook bij Christien waren anamnestiche geen aanknopingspunten aanwezig voor een late vorm van rachitis in de familie. Bij de moeder was het fosfaatgehalte in het bloed normaal; bij de vader is dit niet nagegaan, zodat het niet zeker is, of wij bij Christien ook met een 'sporadisch geval' te doen hebben.

De moeilijkheid bij Christien was het stellen van de indicatie tot therapeutische regulering met zeer hoge doses vit. D. Aanvankelijk leken ons de gevaren en de moeite van de contrôlemaatregelen van deze therapie niet op te wegen tegen het nut voor de patiënte. Het toenemen van de klachten en het achterblijven in lengtegroei deden ons tenslotte ertoe besluiten.

THERAPEUTISCHE REGELING VAN CHRISTIEN

Klinische regeling van 24.4 tot 18.6.1959

Methode

Ook bij Christien gingen wij het effect van de therapie na met behulp van een balansonderzoek. De voorschriften hiervoor waren de zelfde als bij Ineke, alleen de hoeveelheden waren minder (120 gr. brood, 50 gr. margarine, 10 gr. rookvlees, 60 gr. melkpoeder, 75 gr. aardappelen, 100 gr. groenten, 40 gr. kalfsvlees, 100 gr. bindmiddel, 1 Liga, 100 gr. appel, 50 gr. sinaasappel).

Ook bij haar werd dagelijks het calcium- en fosfaatgehalte in de urine bepaald; in de ontlasting werd dit in driedaagse hoeveelheden gedaan. De waarden van de opname aan calcium waren 1114 mg./24 uur (het gemiddelde van resp. 1092, 1215, 1014 en 1136 mg./24 uur) en voor fosfor 1058 mg./24 uur (het gemiddelde van resp. 1039, 995, 1076 en 1121 mg./24 uur).

Eén à tweemaal per twee weken werd het gehalte aan calcium, fosfor en alk. fosfatase in het serum bepaald in een nuchter afgenomen bloedmonster.

Toen de genezing begon, werd één maal per twee à drie weken een röntgenfoto van de rechter pols gemaakt.

De belangrijkste gegevens zijn uitgezet in fig. III. Voor de dagelijkse bepalingen van calcium en fosfaat in de urine zie men fig. 3. Voor de driedagelijkse bepalingen van calcium en fosfaat in de ontlasting zie men fig. 4. Voor de röntgenfoto's zie men fig. 34 t/m 37.

a Periode van 24.4 tot 27.5.1959.

Therapie: 300.000 I.E. vit. D₂/24 uur.

Daar wij bij Christien een snel resultaat wensten, werd direct met een zeer hoge dosering vit. D begonnen.

In het eerste bloedmonster, drie dagen na het begin van de therapie, was het fosfaatgehalte nog niet duidelijk gestegen (2,6 mg %). Twaalf dagen hierna werd voor het eerst een waarde boven de 3 mg % waargenomen; sedertdien is dit bij haar tot aan het eind van de klinische regeling zo gebleven. De verbetering van de darmresorptie voor calcium en fosfor begon reeds binnen negen dagen. De balans werd sterk positief, ondanks het geleidelijk toenemend calcium- en later ook fosfaatverlies met de urine.

De reactie van Sulkowitch was reeds na vijf dagen positief geworden. Geleidelijk steeg de calciurie tot boven de 200 mg/24 uur.

Op de eerste röntgenfoto (drie weken na het begin van de therapie)

was reeds een verbetering van de metafysaire mineralisatie te zien (fig. 35). Het alk. fosfatasegehalte daalde geleidelijk. Na drie weken was de waarde 19,1, na zes weken 17,8 B.E.

Daar Christien eind juni naar Canada zou emigreren wilden wij de genezing nog bespoedigen door een verder opvoeren van de dosis vit. D.

b Periode van 27.5 tot 18.6.1959.

Therapie: 450.000 I.E. vit. D₂/24 uur.

De uitscheiding van calcium en fosfaat in de darm bereikte minimale waarden (± 100 mg/24 uur). De calciurie en ook de fosfaturie namen echter toe. De polsfoto van 15.6 toonde practisch een normaal beeld (fig. 36). Het alk. fosfatasegehalte begon tegen de verwachting weer te stijgen (3.6 23 B.E. en 9.6 28 B.E.), later werd echter weer een daling waargenomen (15.6 17,1 B.E.). De calciëmie bleef normaal; de fosfatemie bereikte soms waarden boven de 4 mg %.

Op 18 juni 1959 werd Christien naar huis ontslagen met een onderhoudsdosis van 60.000 I.E. vit. D₂/dag.

Op 28 juni, enkele dagen voor haar vertrek naar Canada, zagen wij haar terug. De röntgenfoto was thans geheel normaal geworden (zie fig. 37). De waarden van bloed en urine waren de zelfde gebleven als bij ontslag.

Prof. Fraser schreef ons in april 1960, dat hij in oktober 1959 Christien voor het eerst gezien had. De dosis vit. D₂ bedroeg toen 30.000 I.E./dag. De lengte was 114 cm (—8). De rachitische afwijkingen op de röntgenfoto waren weer toegenomen. Het fosfaatgehalte in het bloed was weer gezakt (2,1 mg %) en het alk. fosfatasegehalte was weer duidelijk verhoogd (32,6 K en A.E.). De dosis vit. D werd verhoogd tot 45.000 I.E./24 uur.

In januari 1960 werd de dosis weer verlaagd ondanks een gelijkblijven van de rachitische symptomen, omdat de ouders klaagden over de slechte eetlust van Christien.

In februari werd de dosis weer verhoogd tot 45.000 I.E. In april waren er de zelfde rachitische bevindingen; de dosis werd hierna geleidelijk verhoogd.

BESPREKING VAN DE THERAPEUTISCHE REGELING BIJ CHRISTIEN

1 Drempelwaarde.

Evenals bij Ineke reageerde Christien binnen enkele weken na de

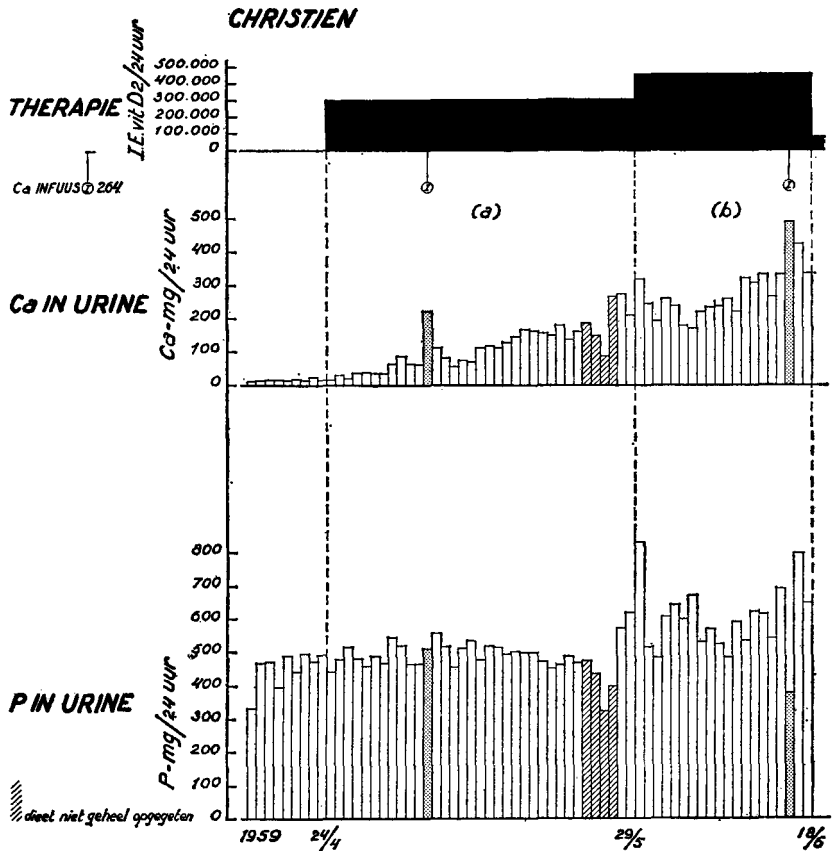


Fig. 3 De dagelijkse calcium- en fosfaatuitscheiding in de urine bij Christien.

hoge dosering vit. D. De drempelwaarde ligt bij haar dus in ieder geval boven de 30.000 en onder de 300.000 I.E. vit. D₂/dag.

2 Werking van het vitamine D.

Binnen veertien dagen reageerden de mineraaluitscheiding in de ontlasting en de bloedwaarden met een verbetering van de rachitische symptomen. De calciurie begon na enkele dagen reeds toe te nemen en steeg, evenals bij Ineke en John, geleidelijk tot zeer hoge waarden.

De verhoging van de dosering van 300.000 tot 450.000 I.E. vit. D/dag versterkte de genoemde effecten. Het opnieuw stijgen van het alk.

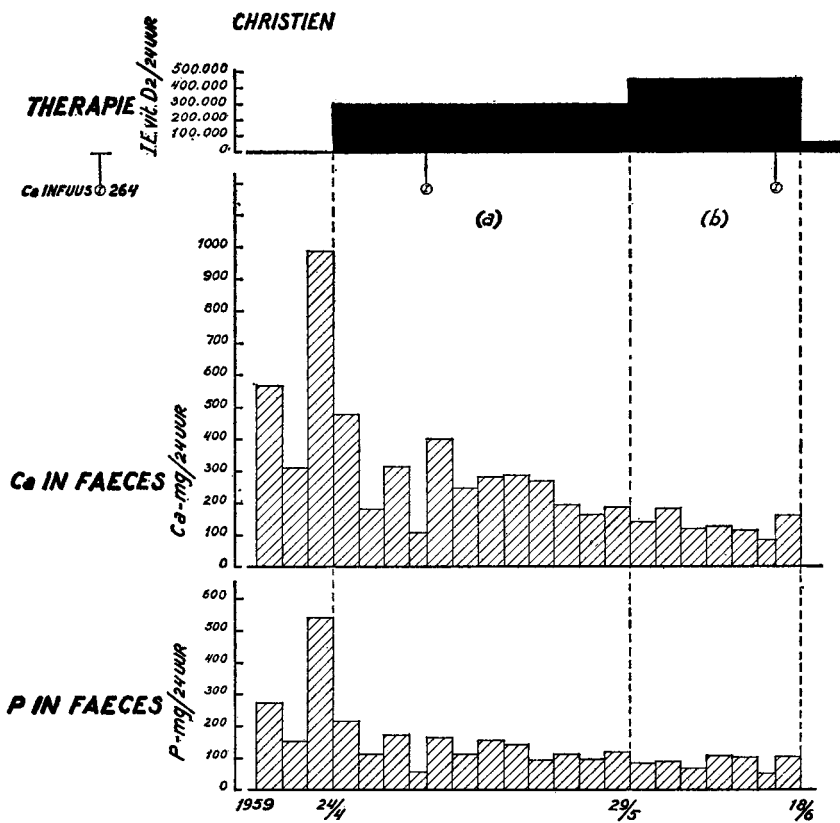


Fig. 4 De driedagelijkse calcium- en fosfaatuitscheiding in de faeces bij Christien.

fosfatasegehalte na de zeer hoge dosering vit. D wordt vaker in de literatuur beschreven (Zetterström 1955, De Haas 1957). Dit is mogelijk het gevolg van een te sterke osteolyse door het vit. D in hoge dosering. Ook bij andere toestanden, die met hyperosteolyse gepaard gaan, is het alk. fosfatasepeil verhoogd (o.a. primaire hyperparathyreoïdie, ziekte van Paget, bottumoren).

3 Balans.

Ook bij Christien was de balans vóór de therapie ruim positief voor calcium en fosfor. Wij opperden bij de bespreking van de zelfde bevindingen bij John en Ineke, dat dit mogelijk een gevolg was van een

te korte adaptie aan een ander (calciumrijker) dieet. Hiermee is in overeenstemming, dat bij Christien de calcium- en fosfaatuitscheiding na enkele dagen beduidend hoger werd (zie fig. 4).

Spoedig na de therapie werd de balans zeer sterk positief. Verder opvoeren van de dosis vit. D versterkte het positief resultaat niet, als gevolg van de tegengestelde werking van vit. D in hoge dosering.

4 Therapeutisch resultaat.

Het therapeutisch resultaat op langere termijn is bij Christien nog niet te beoordelen, daar dit afhankelijk is van de continue optimale onderhoudsdosis.

Het resultaat van de therapeutische aanvangsdosis was snel. Na zes weken kon men röntgenologisch spreken van genezing van de rachitis; ook het alk. fosfatase was praktisch normaal geworden. De hogere dosering van 450.000 I.E. had geen beter resultaat dan de dosis van 300.000 I.E. Wij weten niet, of een dosis van 100.000 of van 200.000 I.E. bij Christien het zelfde snelle therapeutisch resultaat zou hebben gegeven als de gekozen dosis van 300.000 I.E./dag.

IV De Calciurie

'La promotion de la calciurie comme maître symptôme dans les ostéopathies est toute récente'.

(Lichtwitz 1958)

FYSIOLOGIE

Het calcium van het menselijk lichaam (± 15 gram per kg lichaamsgewicht is voor 99 % aanwezig in het skelet, voornamelijk in de vorm van hydroxyapatietmoleculen en van calciumionen. Via de extracellulaire vloeistof bestaat een constante uitwisseling van calciumionen tussen skelet en bloed, waardoor een calciumpeil van ± 7 mg % in bloed en weefsels wordt verzekerd. Onder invloed van parathormoon en van vit. D handhaaft het bot een hoger serumcalciumgehalte, tussen 9 en 11 mg %.

In het bloed komt het calcium vrijwel uitsluitend voor in het plasma; de concentratie hierin is praktisch niet onderhevig aan dagschommelingen, in tegenstelling tot de veel meer wisselende fosfatemie (Birkenhäger 1959). Het bloedcalcium komt voor ongeveer de helft in geïoniseerde en voor de helft in gebonden vorm voor; voor het grootste deel gebonden aan eiwit en voor een zeer klein deel aan citraat. De ionisatiegraad is o.a. afhankelijk van de pH van het bloed (bij acidose is de geïoniseerde fractie groter). Het geïoniseerde calcium is volledig ultrafiltreerbaar; de gebonden fractie is dit grotendeels niet. De rechtstreekse bepaling van het geïoniseerde calcium is zeer bewerkelijk en wordt meer voor wetenschappelijk onderzoek toegepast dan voor klinisch gebruik.

De laatste jaren is, vooral met behulp van radioactief calcium, meer over het calciummetabolisme bekend geworden. Men onderscheidt hierbij wel exogeen calcium en endogeen calcium (zie o.a. Milhaud 1958, Lichtwitz 1958 en 1960).

Exogeen calcium is het calcium uit de voeding, dat deels met de ontlasting uitgescheiden en deels door de darm geresorbeerd wordt, waarna het voor het grootste deel in het bot wordt afgezet.

Endogeen calcium is het calcium, dat uit het bot vrijkomt en deels in de urine, deels in de ontlasting wordt uitgescheiden.

De darm, het skelet en de nieren spelen bij de calciumstofwisseling een belangrijke rol (zie fig. 5, eenvoudig schema van de calciumstofwisseling vlg. Lichtwitz 1960).

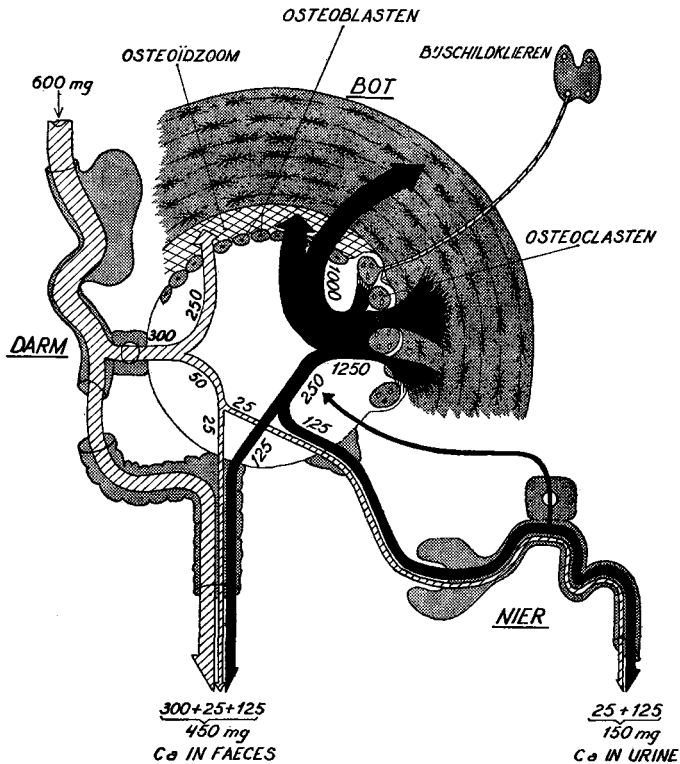


Fig. 5. Eenvoudig schema van de calciumstofwisseling vlg. Lichtwitz e.a. (1960).

Darm

Normaliter wordt het calcium uit de voeding voor ongeveer de helft in de darm geresorbeerd en voor de helft met de faeces uitgescheiden. De resorptie van Ca door de darm is afhankelijk van de hoeveelheid calcium in het voedsel en van de werking van vit. D. De calciumbehoefte van het skelet is hierbij van grote invloed. Het is gebleken, dat de mens zich, binnen zekere grenzen, door een betere of mindere darmresorptie aan kan passen aan de behoefte van het skelet (Hegsted 1952, Nicolaysen 1953).

De verhouding calcium/fosfor in de voeding is bij de resorptie ook van belang; indien het dieet rijk is aan fosfor, worden meer calcium/fosfaatverbindingen uitgescheiden. Ook fytine beïnvloedt de calciumresorptie ongunstig. Natriumfytaat wordt therapeutisch wel gebruikt om een verhoogde resorptie van calcium tegen te gaan. Ook de pH van de darminhoud speelt een rol; een zure reactie bevordert de resorptie.

Bij ziekten met verminderde resorptie van calcium in de darm — toestanden van vit. D-deficiëntie en vit. D-resistentie — compenseert het lichaam dit verminderde calciumaanbod door een verminderde calciurie. Bij toestanden van verhoogde calciumresorptie in de darm (b.v. M. Besnier Boeck, overdosering van vit. D of verhoogde gevoeligheid voor vit. D) reageert het lichaam met een verhoogde calciurie.

Skelet

De mogelijkheid van het skelet om het via de darm aangeboden calcium vast te houden, heeft op de mate van calciurie grote invloed. Het via de darm opgenomen calcium, dat het bot via het bloed bereikt, hecht zich nl. voor het grootste deel aan het osteoïde weefsel. Bij skeletafwijkingen met veel osteoïd weefsel (rachitis, osteomalacie, snel groeiende kinderen) wordt het calcium dus gemakkelijk door het bot vastgehouden; de calciurie is dan zeer gering. Bij skeletafwijkingen met weinig osteoïd weefsel (b.v. osteoporose) is het bot niet in staat om het aangeboden calcium vast te leggen. Bij deze patiënten wordt betrekkelijk veel van het exogene calcium in de urine teruggevonden. Als gevolg van het continue afbraakproces in het normale skelet wordt constant endogeen calcium in de urine uitgescheiden. Deze uitscheiding vormt normaliter $\pm 80\%$ van de normale calciurie. Bij skeletafwijkingen met verhoogde botafbraak (hyperparathyreoïdie, tumoren en vit. D-overdosering) komt abnormaal veel calcium uit het bot vrij. Dit leidt tot hypercalciurie, en wel van endogeen calcium.

Nier

Het calcium, dat aan de nier wordt aangeboden, is normaliter voor 80% endogeen, dus uit het bot vrijgemaakt calcium. Het bereikt de nier via het bloed. In de glomerulus wordt de niet aan eiwit gebonden fractie ($\pm 60\%$ van het totaal) gefiltreerd. Alleen een normale glomerulusfunctie stelt ons dus in staat conclusies te trekken uit de calciurie; bij een verminderde glomerulusfunctie vindt men nl. steeds hypocalciurie (Lichtwitz 1958 en 1960, Pyrah 1958, De Meulemeester 1960).

Bijna al het glomerulusfiltraat (99 %) wordt door de tubulus teruggeresorbeerd. Hierbij valt een dagelijks ritme te herkennen; overdag wordt meer calcium in de urine uitgescheiden dan 's nachts (Birkenhäger 1959). Dit komt overeen met het ritme in de uitscheiding van water, natrium, kalium en chloor (Borst 1954). Van een actief regelend tubulusmechanisme, zoals bij de fosfaturie, is bij de calciurie niets bekend. Terwijl de uitscheiding van fosfaat uit het lichaam actief via de niertubulus wordt gereguleerd, wordt de uitscheiding van calcium voornamelijk door bot en darm bepaald (Thompson 1959).

De calciurie blijkt zeer weinig beïnvloed te worden door de aard van de voeding. De mate van calciumresorptie in de darm kan de calciurie weliswaar enigszins beïnvloeden, maar het is vooral de toestand van het bot (weinig osteoïd weefsel of verhoogde botafbraak enerzijds en veel osteoïd weefsel anderzijds), die aanleiding geeft tot hyper- of hypocalciurie.

Op deze wijze is het begrijpelijk, dat zich bij rachitis reeds in een vroeg stadium hypocalciurie voordoet en dat dit bij osteoporose, met eveneens calciumtekort in het bot, niet het geval is. Hierop berust waarschijnlijk ook het verschil tussen de invloed van de voeding bij kinderen en bij bejaarden. Bij kinderen heeft de calciumrijkdom van het dieet zeer weinig invloed op de calciurie (Knapp 1947). Ook bij de meeste volwassenen is dit het geval (Nicolaysen 1953, Pyrah 1958, Nordin 1959). Bij de meer tot osteoporose neigende ouderen kan de calciumrijkdom van de voeding wel enig verschil uitmaken ten aanzien van de calciurie (Knapp 1947), hoewel dit verschil ook dan gering is (Bogdonow 1953, Hodgkinson 1958).

BEPALING VAN DE CALCIURIE

'It should not, however, be used as a final court of appeal'.

*Barney and Sulkowitch (1937)
over eigen reactie.*

REACTIE VAN SULKOWITCH

Men voegt bij 5 ml urine 2 ml van het reagens van Sulkowitch (oxaalzuur 2,5, ammoniumoxalaat 2,5, ijsazijn 5,0, aq. bidest. ad 150). Naar gelang in het geheel geen troebeling, een lichte troebeling, een iets zwaardere troebeling, een fikse troebeling of een melkachtige uitvlokking optreedt, drukt men dit uit met —, +, ++, +++ of ++++.

Tabel 7 geeft een indruk van de waarde van de reactie vlg. Sulkowitch ten opzichte van de werkelijke calciurie. Normaal is de reactie + of ++. Deze reactie is gemakkelijk uit te voeren. Voor grove oriëntatie is zij van nut (bij rachitis ten gevolge van tubulaire acidose b.v. is de reactie meestal sterk positief, bij andere vormen van rachitis negatief).

Ca-mg/l.	reactie van Sulkowitch
22- 88	+
132-264	++
308-484	+++
> 528	++++

Tabel 7. De reactie van Sulkowitch in verdunningen met een bekende concentratie aan calcium.

De verdunningen werden gemaakt door aan hoeveelheden Ca-gluconaat Sandoz aq. bidest. toe te voegen.

Het voornaamste bezwaar van deze reactie is, dat zij geen rekening houdt met de graad van diurese. De reactie van Sulkowitch geeft alleen een indruk van de concentratie van calcium in een portie urine, doch niet van de totale calciurie. Ritter (1960) kwam onlangs na een uitgebreid onderzoek tot de conclusie dat de reactie van Sulkowitch voor klinische toepassing niet betrouwbaar is en vervangen dient te worden door quantitative bepalingen.

BEPALING VAN CALCIUM IN 24 UURS-URINE

Dit is de juiste maat voor de calciurie.

De normale calciurie toont een grote spreiding. Terwijl de calciurie per 24 uur bij één persoon vrij constant is en weinig afhankelijk van de voeding, kan er tussen verschillende personen een aanzienlijk verschil bestaan. De calciurie van de één bedraagt vaak het vijfvoud van die van de ander.

De gemiddelde calciurie kent een duidelijk verband met het lichaamsgewicht; waarschijnlijk is de hoeveelheid botweefsel de hiervoor bepalende factor (Knapp 1947). De calciurie wordt dan ook meestal uitgedrukt in mg/kg/24 uur.

De normale calciurie bedraagt ongeveer 1-7 mg/kg/24 uur (zie tabel 8).

De bepaling van calcium in 24 uurs-urine heeft als nadeel, dat het verzamelen in de praktijk vaak op onbetrouwbare wijze plaats vindt, terwijl het ook lastig is voor de patiënt. Deze bezwaren gelden speciaal voor kinderen.

Auteur	Aantal personen	Leeft. (jr)	Ca in voeding mg/kg/24 u	Calcium in urine mg/kg/24 uur		
				minimum	maximum	gemiddelde
Macy (1942)	29 (593 balansen)	4	25-50	2,0	10,0	6,0
		5		1,9	7,5	4,7
		6		1,4	5,4	3,4
		8		2,0	7,2	4,6
		9		3,4	6,2	4,8
		10		1,2	5,2	3,2
		11		1,3	2,9	2,1
		12		3,0	4,6	3,8
Knapp (1947)	606	8-80	0-5	0,4	4,7	1,9
		4-80	5-10	0,2	4,6	2,0
		1-75	10-25	0,6	8,3	3,3
		1-35	25-50	0,5	9,3	3,4
		1-15	50-75	0,9	10,0	?
		1-11	> 75	0,9	11,4	?
Nordin (1960)	92	alle leeft.	2-30	0,5	6,5	2,5
De Meulemeester (1960)	50	< 12 j	20-50	2,0	6,0	4,1
Eigen	12	4-12 jr	5-10	2,1 1,2	5,4 6,4	3,8

Tabel 8. Waarden van de calciurie per kg per 24 uur bij normale personen. (Indien de waarden cursief zijn betekent dit het gemiddelde $\pm 2 \times$ de standaarddeviatie).

CALCIUM/KREATININEVERHOUDING IN EEN WILLEKEURIGE PORTIE URINE

Nordin (1959) trachtte de bezwaren, verbonden aan het poliklinisch verzamelen van 24 uurs-urine, te ondervangen door in willekeurige

urineporties zowel een calcium- als een kreatininebepaling te verrichten. Hij vond bij normale volwassenen een goede correlatie tussen de calcium/kreatinineverhouding in een willekeurige portie urine en dit getal in 24 uurs-urine. Als normaalwaarde vond hij 0,03-0,28.

DE CALCIUM/KREATININE-VERHOUDING IN EEN WILLEKEURIGE PORTIE URINE ALS MAAT VOOR DE CALCIURIE PER 24 UUR

Wij hebben deze bepaling vlg. Nordin toegepast bij twee patiënten met primaire vit. D-refractaire rachitis tijdens een therapeutische onderhoudsdosering vit. D, en bij twee normale kinderen.

Methode

Bij de twee patiënten (Ineke en John) werd gedurende 26 dagen en bij de twee normale kinderen (G. en v. T.) gedurende 13 dagen 24 uurs-urine verzameld in verschillende dagporties (8-12, 12-16, 16-20, 20-24, 0-8 uur). Zowel in de 24 uurs-urine als in de afzonderlijke porties werd het calcium- en kreatininegehalte bepaald (voor de methodiek van deze bepalingen zie appendix).

Er werden perioden van meer en minder calciumrijke voeding onderscheiden. Bij John en Ineke werd bovendien nog verschil gemaakt in de mate van activiteit.

De eerste vraag, die wij ons stelden, was:

Is de kreatinine-uitscheiding per 24 uur constant?

In de literatuur wordt algemeen beschreven, dat de kreatinineuitscheiding per 24 uur bij één persoon constant is. Wij hebben dit bij onze kinderen nagegaan. In tabel 9 zijn de gemiddelde kreatinine-uitscheidingen per 24 uur van de door ons onderzochte kinderen vermeld, de periode, waarin dit bepaald werd, de standaarddeviatie en de hoogste en laagste waarden; voorts de gemiddelde kreatinine-uitscheiding per kg/24 uur.

Zoals uit deze tabel blijkt, vallen alle waarden bij alle vier kinderen binnen de grenzen $\bar{x} \pm 2 \text{ s.d.}$ (gemiddelde $\pm 2 \times$ de standaarddeviatie). Slechts bij Ineke viel één der bepalingen ver buiten deze grenzen (nl. 1052 mg/24 uur). Deze waarden hebben wij bij de berekening van het gemiddelde (zoals dit in tabel 9 gegeven is) buiten beschouwing gelaten.

	Diagnose	lft. (jr)	Gew. (kg)	n	Kreat. in urine mg/24 u	s.d.	hoogste waarde	laagste waarde
INEKE	primaire vit. D- refractaire rachitis	11	42	24	755	54	844	673
JOHN	primaire vit. D- refractaire rachitis	7	17	25	301	31	356	245
G.	observ. ac. rheuma	13	40	10	880	58	970	777
v.T.	bronchitis	5	17	11	308	27	355	265

n = aantal waarnemingen
s.d. = standaarddeviatie

Tabel 9. De kreatinineuitscheiding in urine per 24 uur bij twee patiënten met primaire vitamine D-refractaire rachitis en bij twee normale kinderen.

Wij mogen uit deze gegevens dus concluderen, dat de kreatinineuitscheiding voor alle vier deze kinderen per kind van dag tot dag constant is. De verandering van dieet en de verandering van activiteit zijn hierbij van weinig belang (zie tabel 10). De gemiddelde uitscheiding bedroeg bij deze kinderen ± 20 mg/kg/24 uur, in overeenstemming met de literatuur (Clark 1951).

	Ca-rijk balans- dieet (Ineke 1296 mg Ca/24 u) John 1275 mg Ca/24 u,		Normale voeding (± 1000 mg Ca/24 u)		Ca-arm dieet (< 400 mg Ca/24 u)		Bedrust		Mobilisatie	
	n	kreat.	n	kreat.	n	kreat.	n	kreat.	n	kreat.
INEKE	12	726	7	807	5	754	12	758	12	753
JOHN	13	289	7	316	5	309	12	286	12	314
G.			5	914	5	847				
v.T.			5	306	6	309				

n = aantal waarnemingen
kreat. = kreatinine in urine - mg/24 uur

Tabel 10. De kreatinineuitscheiding in 24 uren-urine tijdens wisselend dieet en wisselende activiteit.

Vervolgens hebben wij ons de vraag gesteld:

Komt de calcium/kreatinine-verhouding in een willekeurige portie urine overeen met de calcium/kreatinine-verhouding in 24 uurs-urine van de zelfde dag?

In tabel 11 zijn de gegevens van Ineke over één periode vermeld. Zoals blijkt uit deze tabel, varieert de gemiddelde calcium/kreatinine-verhouding over de verschillende porties slechts weinig. De calcium/kreatinine-verhouding gedurende de periode van 0-8 uur lijkt aan de lage kant, maar zoals uit tabel 12 blijkt, geldt dit niet in zijn algemeenheid. Met behulp van de t-toets werd de significantie van de verschillen tussen de verschillende porties onderling en tussen de porties met de 24 uurs-verhouding bepaald. De standaardafwijking werd berekend door vermenigvuldiging van het verschil tussen hoogste en laagste waarde met 0,395 bij zes bepalingen (Dixon 1951, p. 239).

Noch het verschil tussen de porties onderling, noch dit tussen de willekeurige porties en de 24 uurs-hoeveelheid bleek significant te zijn (5 % level).

		$\frac{\text{Calcium (mg per hoeveelheid urine)}}{\text{Kreatinine (mg per hoeveelheid urine)}} \times 100$					
		8-12	12-16	16-20	20-24	0-8	8-8
1960	uur						
	6.3	39	39	40	39	30	34
	7.3	36	39	38	28	18	28
	8.3	21	18	38	37	33	31
	9.3	34	45	50	42	41	37
	10.3	31	41	52	48	22	37
	11.3	23	31	26	48	22	28
	Gemiddeld	31	36	41	40	28	32 ⁵

Tabel 11. De calcium/kreatinine-verhouding in 24 uurs-urine en in diverse urineporties, gedurende één periode van het onderzoek bij Ineke (calciumrijk dieet en bedrust).

Daar het ondoenlijk is alle gegevens over de vier kinderen te vermelden, zijn in tabel 12 de gemiddelde calcium/kreatinine-verhoudingen van Ineke, John, G. en v.T. gegeven. De significantie van de verschillen tussen de gemiddelden (per periode van 4-6 dagen) werd ook hier met de t-toets gecontrôleerd. Slechts in enkele gevallen bleken de gevonden verschillen significant te zijn (5 % level). In deze gevallen zijn de gemiddelden in de tabel gecursiveerd.

		Calcium (mg per hoeveelheid urine) Kreatinine (mg per hoeveelheid urine) x 100							
		uur dagen	8-12	12-16	16-20	20-24	0-8	8-8	
INEKE	6		31	36	41	40	28	32 ⁵	Ca-rijk dieet en bedrust
	6		25	19	24	28	22	23 ⁵	Ca-rijk dieet en mobilisatie
	5		15	21	25	34	22	23	Normale voeding en bedrust
	4		21	17	16	22	20	19	Ca-arm dieet en mobilisatie
JOHN	6		34	42	47	39	35	40	Ca-rijk dieet en bedrust
	6		25	26	26	29 ⁵	17	24	Ca-rijk dieet en bedrust
	6		13	10	14 ⁵	15	21	16	Norm. voeding en mobilisatie
	4		11	7	6	7	10	8	Ca-arm dieet en mobilisatie
G	5		33	24	28	36	34	32	Normale voeding en bedrust
	5		20	14	18	20	23	19	Ca-arm dieet en bedrust
v.T.	5		63	46	70	75	72	69	Normale voeding en bedrust
	6		64	41	51	60	68	56	Ca-arm dieet en bedrust

Tabel 12. De gemiddelde calcium/kreatinine-verhoudingen in 24 uurs-urine en in diverse urineporties gedurende de verschillende perioden van het onderzoek.

Bovendien werd de correlatiecoëfficiënt tussen de calcium/kreatinine-verhouding in de verschillende porties en de calcium/kreatinine-verhouding in de 24 uurs-urine berekend (Dixon p. 162). Uit tabel 13

blijkt, dat bij John en Ineke, evenals bij de normale kinderen, een behoorlijke correlatie bestaat tussen de calcium/kreatinine-verhouding in de porties en de calcium/kreatinine-verhouding in de 24 uurs-urine. In de laatste horizontale rij van tabel 13 is bovendien nog de correlatiecoëfficiënt van alle porties ten opzichte van de calcium/kreatinine-verhouding in de 24 uurs-urine gegeven. Ook in dit geval blijkt bij alle vier kinderen een goede correlatie te bestaan.

	INEKE		JOHN		G.		v. T.	
	n	r	n	r	n	r	n	r
8-12 uur	21	0.62	22	0.76	10	0.85	11	0.74
12-16 uur	21	0.80	22	0.85	10	0.81	11	0.57
16-20 uur	21	0.93	22	0.75	10	0.88	11	0.91
20-24 uur	21	0.81	21	0.96	10	0.90	10	0.83
0- 8 uur	21	0.59	22	0.88	10	0.72	11	0.78
Alle porties	105	0.71	109	0.87	50	0.77	54	0.67

n = aantal porties urine
r = correlatiecoëfficiënt

Tabel 13. De correlatie van de calcium/kreatinine-verhouding in verschillende porties urine met de calcium/kreatinine-verhouding in de betreffende 24 uurs-hoeveelheid.

In de figuren 6a en 6 b zijn van Ineke en John de calcium/kreatinine-verhoudingen in de porties in een puntendiagram uitgezet tegen de calcium/kreatinine-verhouding in de 24 uurs-urine. De beide berekende regressies zijn aangegeven. Ook uit deze grafieken blijkt, dat tussen de bepaalde calcium/kreatinine-verhoudingen in 4 uurs-porties aan de ene en de zelfde verhouding in de 24 uurs-urine aan de andere kant een goede correlatie bestaat.

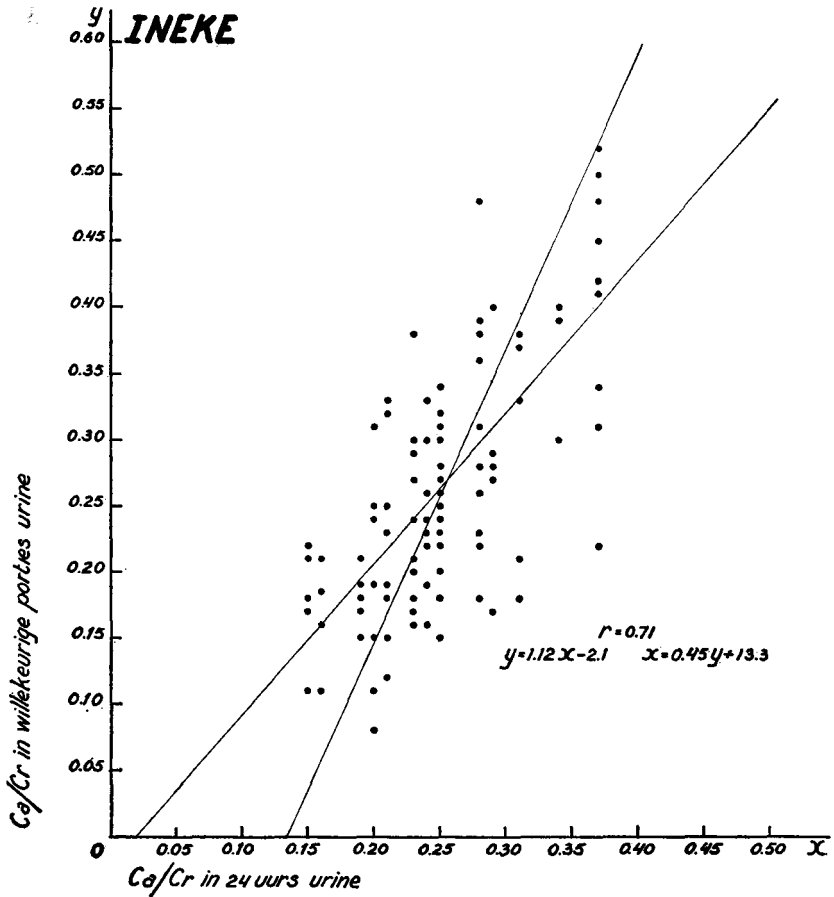
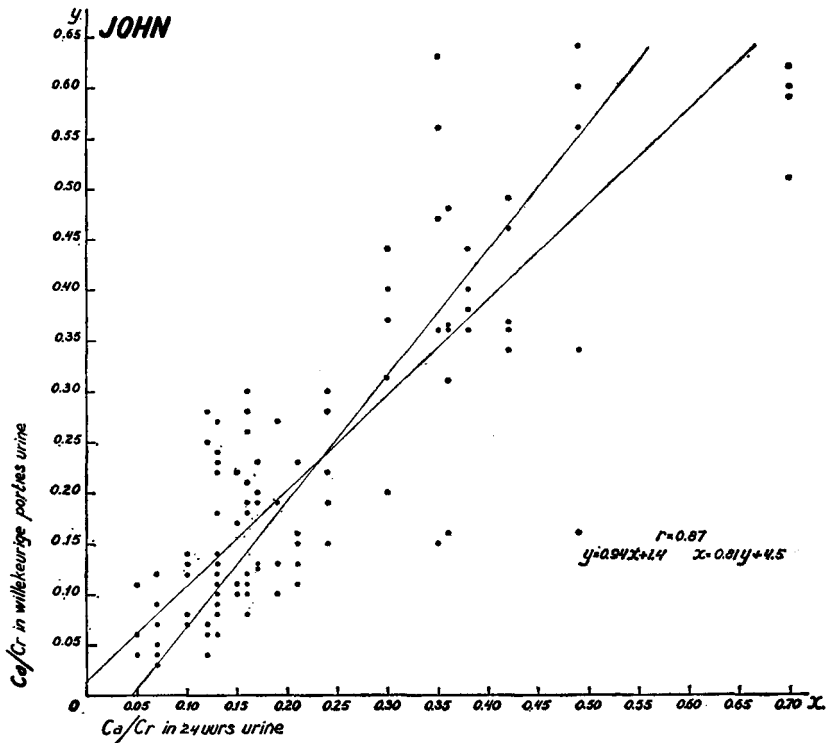


Fig. 6a en b. De correlatie tussen de calcium/kreatinine-verhouding in willekeurige porties urine en de calcium/kreatinine-verhouding in de betreffende 24 uurs-hoeveelheid tijdens de therapie van twee patiënten met primaire vitamine D-refractaire rachitis.

Wij mogen dus concluderen, dat de calcium|kreatinine-verhouding in één der gekozen porties bruikbaar is als maat voor de calcium|kreatinine-verhouding in de 24 uurs-urine. Wanneer men in aanmerking neemt, dat de kreatinine-uitscheiding per dag constant is, mogen wij dus bovendien aannemen, dat de calcium|kreatinine-verhouding in een der gekozen porties een maat is voor de calciurie per 24 uur.



Bij onze proefopzet hebben wij de opvangperioden vrij willekeurig gekozen. Gebleken is, dat onze willekeurige keuze niet van invloed geweest is op de calcium|kreatinine-verhouding, die in de verschillende porties werd gevonden. Wij mogen dus aannemen, dat de zelfde verhoudingen gevonden zouden zijn, als de verdeling van de porties over het etmaal anders geweest was. Dit betekent dat de calcium|kreatinine-verhouding in een willekeurige portie urine als maat kan dienen voor de calciurie per 24 uur. Figuur 7 toont aan dat er ook in de praktijk een duidelijk verband bestond tussen de calcium|kreatinine-verhouding in een portie ochtendurine en de calciurie van de voorgaande 24 uur.

DE CALCIURIE BIJ DE PRIMAIRE VITAMINE D-REFRACTAIRE RACHITIS

De calciurie bij patiënten met primaire vit. D-refractaire rachitis is, evenals bij kinderen met gewone rachitis, verlaagd ($< 1 \text{ mg/kg/24 uur}$).

Tijdens het begin van de therapie met hoge doses vit. D is de verhoging van de calciurie een vroegtijdige aanwijzing, dat de therapie effect begint te sorteren (zie o.a. patiënt John). Daar het hierbij om grove verschillen gaat en daar in het begin van de behandeling de calciurie ook niet van die aard is, dat deze met polyurie gepaard gaat, is de reactie van Sulkowitch voor het nagaan van deze omslag bruikbaar.

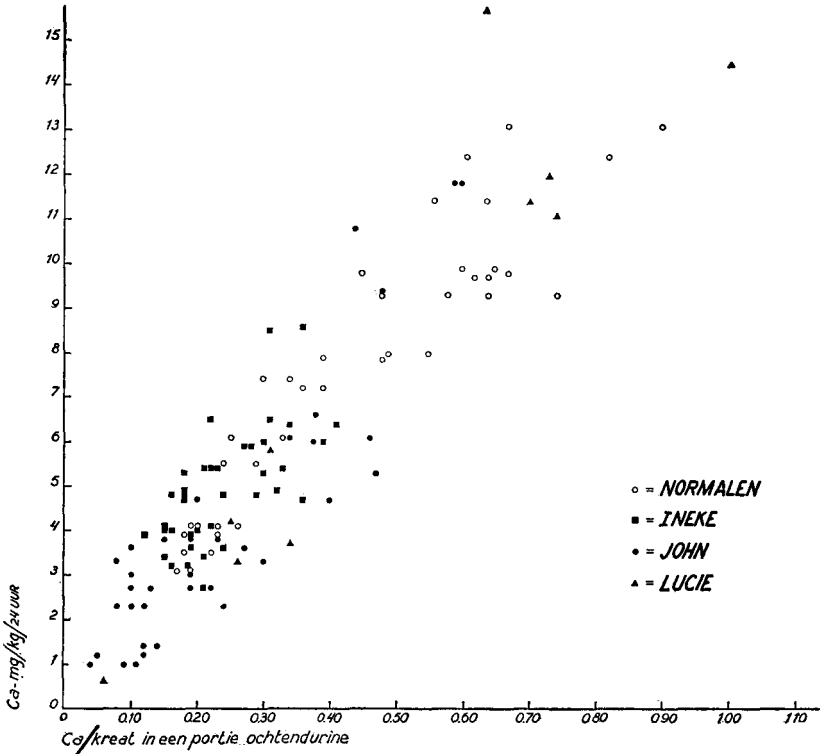


Fig. 7. Het verband tussen de calcium/kreatinine-verhouding in een portie ochtendurine met de calciumuitscheiding in de urine van de voorgaande 24 uren (per kg lichaamsgewicht).

In een later stadium van de therapie stijgt de calciurie meestal beduidend hoger en gaat nu wel vaak met polyurie gepaard, waardoor de reactie van Sulkowitch niet sterker positief wordt (zie fig. 8).

Indien hypercalciëmie aanwezig is, wordt meestal een zeer sterk positieve reactie van Sulkowitch (+ + + +) gevonden, doch men wil bij de therapeutische regeling hypercalciëmie juist vermijden.

De laatste jaren wordt bij de therapeutische regeling de reactie van Sulkowitch dan ook steeds meer vervangen door een quantitative calciurie bepaling (Dent 1956, De Haas 1957, Lamy 1958 en Hager 1959).

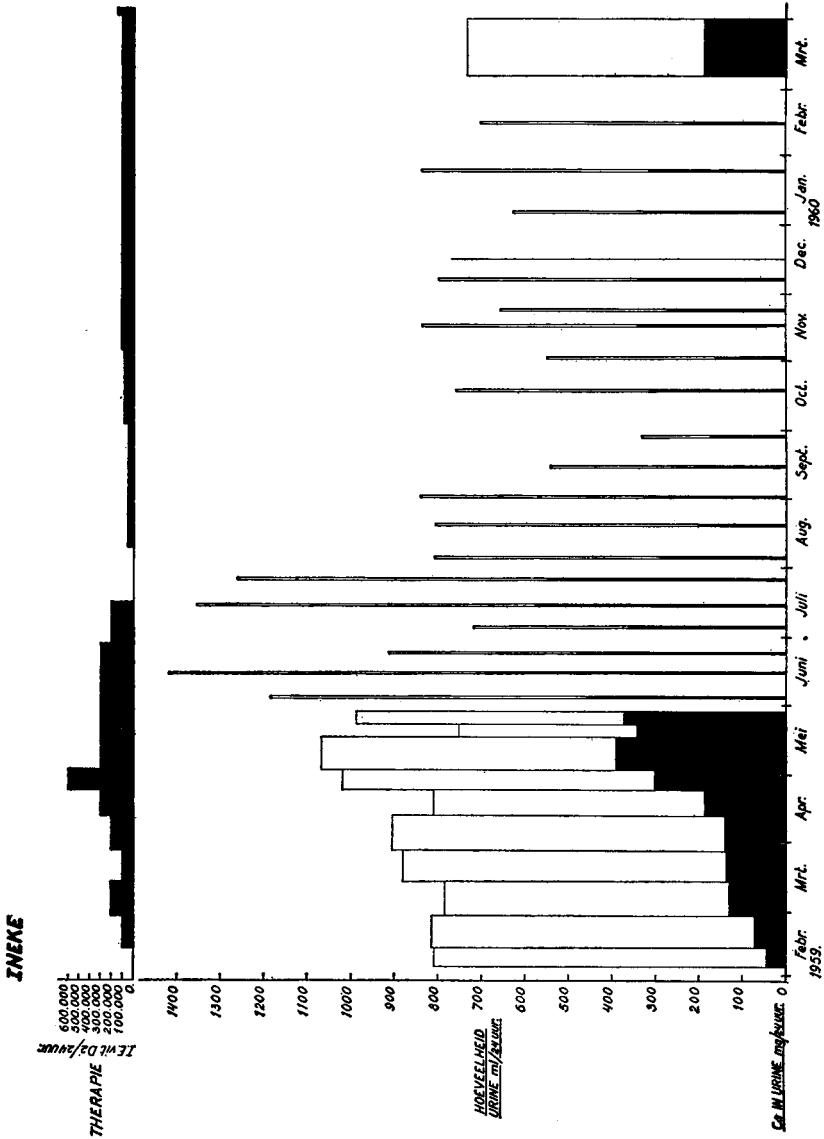


Fig. 8. Verband tussen de mate van calciurie en de hoeveelheid urine.

Wat is de mate van calciurie, waarnaar men bij de therapeutische regeling moet streven?

Stearns (1956) gaat ervan uit, dat de calciurie, die vóór de therapie beneden het normale ligt, tijdens goede therapie normaal moet zijn. Zij trachtte kinderen met primaire vit. D-refractaire rachitis op een dosering vit. D te houden, 'die het calcium in de urine ten naaste bij op het normale gemiddelde houdt'. (Zij gebruikte hierbij de normaalwaarden van Knapp (1947).)

In de literatuur blijkt echter, dat bij goede therapeutische regeling steeds een verhoogde calciurie wordt gevonden. De Haas (1957) opperde, dat de calciumretentie in het lichaam pas dan normale waarden bereikt, als de calciumresorptie in de darm en de calciumuitscheiding in de urine hoger zijn dan normaal.

Ook bij onze patiënten John en Ineke, bij wie wij de calciurie tijdens de therapeutische regeling zeer regelmatig nagingen, bleek, dat bij een goede regeling de calciurie steeds boven het normale lag. Toen de calciurie bij hen tot normale waarden daalde, had zowel bloedchemisch als röntgenologisch weer een terugval plaats naar rachitis. Met een calciuminhuusproef vonden wij op dit moment bij beide kinderen weer een verhoogde kalkhonger van het skelet, passend bij een toestand van hypomineralisatie (zie hoofdstuk V).

Bij de toediening van hoge doses vit. D aan patiënten met vit. D-refractaire rachitis moeten wij er dus van uitgaan, dat de calciurie bij een goede regeling hoger moet zijn dan normaal.

Deze relatief verhoogde calciurie is niet typisch voor het ziektebeeld, doch het gevolg van de verhoogde osteolytische werking van vit. D in hoge dosering. Ook bij andere toestanden met een verhoogde osteolyse wordt dit gevonden (o.a. bij het ziektebeeld van de hyperparathyreoïdie (Smeenk 1958), en ook bij de therapeutische regeling met hoge doses vit. D bij hypoparathyreoïdie (Nordin 1959)).

Maximaal toelaatbare calciurie

Gaan wij ervan uit, dat bij een optimale therapeutische regeling de calciurie hoger moet zijn dan normaal, dan is het stellen van een bovengrens het belangrijkste. Niet alleen, omdat hypercalciurie op zichzelf reeds schadelijk kan zijn (Takens 1956) en de kans op steenvorming in de urinewegen verhoogt, maar ook omdat dit het eerste teken is van hypercalciëmie.

50-80% van de lijdens aan fosfaat- en oxalaatstenen heeft een hypercalciurie (Cottet 1955, Pyrah 1958). Bij de behandeling van patiënten met vit. D-refractaire rachitis wordt echter deze complicatie van lithiasis niet beschreven. Waarschijnlijk is dit een gevolg van het feit, dat de neiging tot steenvorming van vele andere factoren afhankelijk is, o.a. van infecties van de urinewegen en van een alkalische reactie van de urine.

Er bestaat voor de bovengrens van de calciurie geen algemeen aanvaarde limiet. De toxische grens zal individueel waarschijnlijk ook verschillend zijn. Dent (1956) adviseert, evenals Lamy (1958), om een calciurie van 400 mg/24 uur niet te overschrijden. Bij deze maat wordt echter geen rekening gehouden met de grootte van het kind, terwijl het onderzoek van Macy (1924) en Knapp (1947) aantoonde, dat er verband bestaat tussen de calciurie en het lichaamsgewicht.

Daar wij in de literatuur geen richtlijnen voor een limiet per kg vonden, stelden wij bij onze patiënten een bovengrens van 12 mg/kg/24 uur (dit was bij John \pm 200, bij Christien \pm 250 en bij Ineke \pm 400 mg/24 uur). Toen deze bovengrens enkele malen duidelijk overschreden werd, volgde — ondanks verlaging van de dosis vit. D — zowel bij John als bij Ineke hypercalciëmie. De calciurie bedroeg op dat moment resp. 16,8 en 15,2 mg/kg/24 uur.

	Naam	Lft. jr.	CALCIURIE		Therapie
			voor	tijdens	
			symptomen van intoxicatie		
			mg/kg/24 u	mg/kg/24 u	I.E. Vit. D/24 u
DE HAAS (1957)	Agnes	6	15	?	200.000
	Marijke	6	15	20	200.000
HAGER (1959)	Marianne	9	8	10,3	400.000
DANCASTER (1959)	James	10	?	27	1.000.000
Eigen patiënten	John	6	16	16,8	120.000
	Ineke	10	13	15,2	300.000
	Christien	6	16,5	—	450.000
	Lucie	3	12,5	14,4	75.000

Tabel 14. Waarden van de calciurie tijdens de behandeling van enkele patiënten met primaire vitamine D-refractaire rachitis, vóór en tijdens verschijnselen van vitamine D-intoxicatie.

Later hielden wij een bovengrens van 10 mg/kg/24 uur aan. Deze grens is natuurlijk arbitrair en kan voor sommige patiënten nog te hoog liggen (zie tabel 14).

Bij deze grens wordt een goede glomerulusfunctie verondersteld.

Bij kinderen met sterke adipositas is het juister om met het aantal kg/ideaallichaamsgewicht te rekenen.

Minimaal benodigde calciurie

De benedengrens van de calciurie zal in het algemeen meer dan 3-4 mg/kg/24 uur (het normale gemiddelde) moeten bedragen, daar anders een geleidelijke terugval tot rachitis te verwachten is.

Grenzen van de calcium/kreatinine-verhouding in een willekeurige portie urine

Nordin (1959) vond bij normale personen waarden tussen 0,03 en 0,28. Gaan wij bij de therapeutische regeling met hoge doses vit. D ervan uit, dat de grenzen van de calciurie $> 4 < 10$ mg/kg/24 uur moeten zijn, dan zijn deze grenzen voor het calcium/kreatinine-getal in een willekeurige portie urine $\pm 0,15-0,70$. Wij rekenen hierbij met een kreatininurie van 15-25 mg/kg/24 uur (Clark 1951). Indien de gemiddelde kreatininurie/24 uur van een individuele patiënt bekend is, kan men deze grenzen nauwer stellen. Bedraagt b.v. bij een patiënt de kreatininurie 20 mg/kg/24 uur, dan kan men voor de calcium/kreatinine-verhouding een marge tussen 0,20 en 0,50 aanhouden.

Wij pasten de methode van de calcium/kreatinine-verhouding toe bij een patiëntje met primaire vit. D-refractaire rachitis, bij wie het verzamelen van 24 uurs-urine moeilijk was (fig. 9).

Lucie v. O., geb. 23.12.1957, werd 22.6.1960 (2 $\frac{1}{2}$ jaar oud) opgenomen. Zij was gaan lopen op de leeftijd van 15 maanden; voordien waren er geen klachten. Patiënte liep altijd waggelend, kreeg toenemend kromme benen en bleef ten achter in lengtegroei. Zij was ook snel vermoeid na het lopen. Zij had steeds extra vitamine A D gebruikt. In de familie komt geen rachitis voor; er zijn ook geen te kleine mensen of personen met kromme benen. In april 1959 werd een orthopaed geraadpleegd. Conservatieve behandeling hielp niet. In november 1959 werd een vitamine D-stoot gegeven (150.000 I.E. vit. D₃ i.m.), zonder zichtbaar resultaat. In april 1960 kwam patiënte bij een kinderarts die de diagnose vitamine D-refractaire rachitis stelde en het meisje naar ons verwees. Wij zagen een kind in goede algemene toestand, dat waggelend liep. De lengte was 85 cm (—6). Het meest opvallend waren de genua vara; de

afstand tussen de knieën, bij aaneengesloten voeten, bedroeg 7 cm. De femora waren naar opzij en naar voren gekromd. Er bestond een lumbale lordose. De vorm van de schedel was normaal; de grote fontanel was gesloten. Het gebit was gaaf.

De diagnose rachitis was zeker. Röntgenologisch toonde de polsfoto weliswaar weinig afwijkingen; het röntgenbeeld aan de knie was echter duidelijk rachitisch. Er bestond hypocalciurie; het fosfaatgehalte in het bloed was verlaagd, het gehalte aan alk. fosfatase verhoogd (zie fig. 9). Op grond van de anamnese (normaal vitamine D-gebruik en zelfs een vitamine D-stoot) moest van een vitamine D-refractaire rachitis ge-

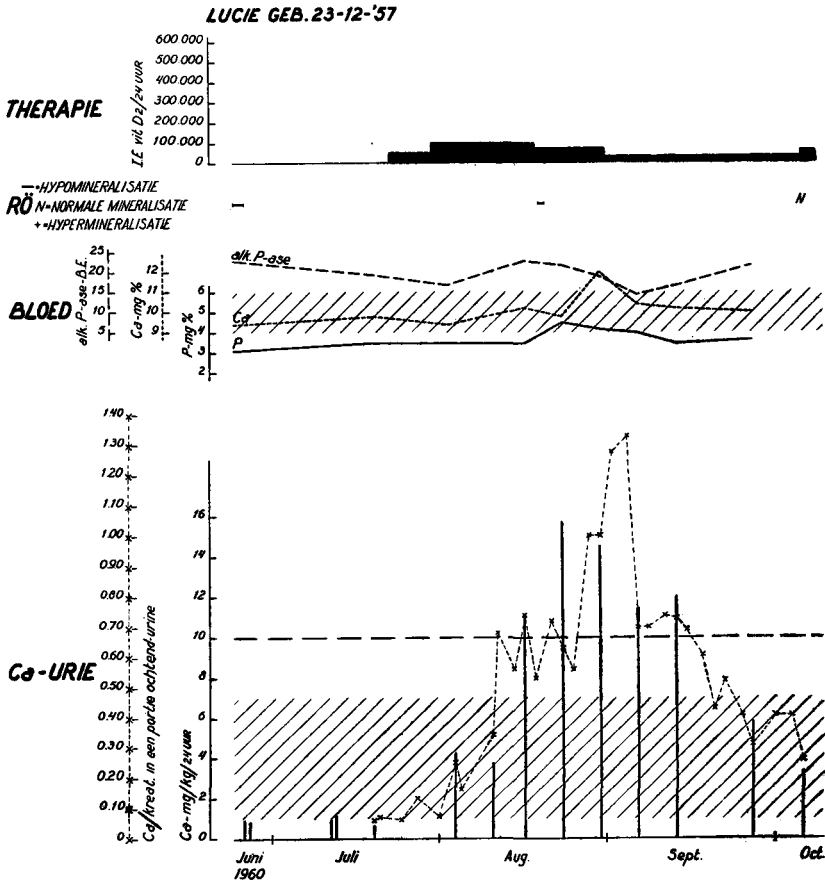


Fig. 9. Therapeutische regeling van een patiënte met primaire vitamine D-refractaire rachitis bij wie het verzamelen van 24 uurs-urine moeilijk was.

spproken worden. De diagnose primaire vitamine D-refractaire rachitis werd gesteld op de uitsluiting van andere vormen van vitamine D-refractaire rachitis.

Ook bij beide ouders van dit patiëntje was het fosfaatgehalte in het serum normaal (resp. 4,1 en 4,7 mg %).

Gezien de achterstand in lengte en de botdeformiteiten werd besloten tot behandeling met zeer hoge doses vitamine D. Direct na dagelijkse toediening van 50.000 I.E. vitamine D₂ (calciferol) werd reeds effect verkregen (men zie fig. 9). De regeling vond plaats met als voornaamste geleide de calciurie. Eén maal per week werd het calciumgehalte in urine van 24 uur en enkele malen per week werd in een ochtendportie het calcium- en het kreatininegehalte bepaald.

Zoals uit figuur 9 blijkt was de calcium/kreatinine-verhouding in de urineporties een zeer goede afspiegeling van de hoeveelheid calcium in de 24 uren-urine.

Voor de practijk van de therapeutische regeling betekent dit een aanzienlijke vereenvoudiging, vooral bij kleine kinderen. Dit geldt te meer indien de regeling poliklinisch plaats vindt.

De invloed van de voeding op de calciurie

De calciumrijkdom van de voeding is bij normale personen en bij kinderen van weinig invloed op de calciurie (Knapp 1947, Bogdonow 1953, Nicolaysen 1953, Hodgkinson 1958, Nordin 1959).

Bij onze met hoge doses vit. D behandelde patiënten bleek echter wel een duidelijk verband te bestaan tussen calciumopname en calciurie. Tijdens een periode met minder calcium in de voeding was de calciurie, vooral bij John, beduidend lager dan tijdens de periode met een kalkrijkere voeding (fig. I en tabel 12).

Het directe verband tussen calciumopname en calciurie is waarschijnlijk het gevolg van de veranderde toestand van het bot door de hoge dosering met vit. D. Vóór het begin van de therapie maakte de calciumrijkdom van de voeding geen verschil uit op hun calciurie.

Dit heeft als consequentie, dat de contróle van de calciurie bij deze patiënten alleen waarde heeft bij een vrij constant dieet. De normale voeding in het ziekenhuis bleek hieraan te voldoen.

In de practijk komt het erop neer, dat de kinderen thuis gewoon mee eten, maar dat de hoeveelheden kaas en melk vrij constant gehouden worden. Het houdt ook in, dat men een hypercalciurie bij een calciumarm dieet meer waarde moet hechten dan bij een normale voeding en dat de toelaatbare maximale calciurie lager komt te liggen.

CONCLUSIE

Bij onze patiënten met primaire vit. D-refractaire rachitis bleek de kwantitatief bepaalde calciurie goede informatie te geven over de mate van mineralisatie van het skelet. Indien er aanwijzingen waren voor een onderdosering met vit. D, was de calciurie reeds enige tijd dalende. Bij symptomen van overdosering was de calciurie reeds enige tijd tevoren duidelijk verhoogd. Hypercalciurie ging hierbij steeds aan hypercalciëmie vooraf. Wij trachtten de grenzen van de calciurie te bepalen, waartussen een veilige en goede regeling plaats kan vinden. In navolging van De Haas stelden wij, dat de calciurie bij deze patiënten tijdens optimale therapeutische regeling hoger moet liggen dan normaal, als gevolg van de osteolytische werking van vit. D in hoge dosering.

De calciurie dient uitgedrukt te worden in mg/kg/24 uur. Daar het opvangen van 24 uurs-urine vaak op onnauwkeurige wijze geschiedt en in het bijzonder bij kleine kinderen op moeilijkheden stuit, gingen wij na of de bepaling van de calcium/kreatinineverhouding in een willekeurige portie urine (vgl. Nordin) bij deze patiënten een bruikbare maat was voor de calciurie per 24 uur. Dit bleek het geval te zijn.

Wij stelden bij de therapeutische dosering met vit. D een maximaal toelaatbare bovengrens van de calciurie van 10 mg/kg/24 uur. De voeding kan hierbij normaal zijn, mits de hoeveelheden melk (500 ml) en kaas (25 gr) vrij constant zijn. De glomerulusfunctie wordt bij deze bovengrens intact verondersteld. De gestelde grens voor de calciurie per 24 uur betekent voor de calcium/kreatinine-verhouding waarden van 0,50-0,70. Indien men de kreatininurie per 24 uur kent, kan men

de grens nauwkeuriger berekenen, nl. als $\frac{10}{\text{kreat./kg/24 uur (mg)}}$

Als grens voor de minimaal benodigde calciurie werd 4 mg/kg/24 uur aangenomen $(\text{Ca/kreat.} > \frac{4}{\text{kreat./kg/24 uur (mg)}} = \pm 0,15-0,30)$.

Deze benedengrens ligt in de praktijk meestal hoger.

Wij menen, dat bij de therapeutische regeling van de primaire vit. D-refractaire rachitis een contrôle, die gericht is op de calciurie, te prefereren is boven de tot nu toe gebruikelijke, primair op de calciëmie gerichte, contrôle.

Va De Calciuminfuusproef ter bepaling van de kalkhonger van het skelet

*'La calciurie ne devient le stigmat
le plus précieux de l'exploration du
métabolisme phosphocalcique que
si on étudie les variations que lui
impriment les tests d'exploration
dynamiques du squelette'.*

(Lichtwitz 1958)

HET PRINCIPE VAN DE CALCIUMRETENTIEPROEF

Grosser vond in 1920, dat subcutane calciuminjecties bij kinderen met rachitis geen toename van de calciurie veroorzaakten, noch een verhoogde uitscheiding van calcium in de faeces gaven. Door Hannon (1934) werd beschreven, dat intraveneus calcium door patiënten met osteomalacie practisch geheel werd gereteneerd. In vitro hechten calcium- en fosforisotopen zich in verhoogde mate aan botstructuren met een laag gehalte aan botzout (Engfeldt 1952, Lacroix 1954).

Schilling en Laszlo (1951) gebruikten het calciuminfuus voor het eerst als een klinische test. Zij vonden de proef bruikbaar bij de differentiëring van verschillende metabole skeletziekten. Na een calciuminfuus scheiden patiënten met osteomalacie minder en patiënten met osteoporose meer calcium uit in de urine dan normale personen. Het grote voordeel van deze proef is, dat de invloed van de darm op de resorptie van het calcium geëlimineerd wordt. Men neemt aan, dat het intraveneus toegediende calcium, dat niet in de urine wordt uitgescheiden, zich voor het grootste deel hecht aan het skelet. Na de proef wordt nl. geen extra calcium in de faeces gevonden (Mc Cance 1939, Baylor 1950, Bronner 1956).

Na Schilling is de proef door vele onderzoekers gebuikt volgens verschillende methodieken (o.a. Howard 1953, Kyle 1954, Courvoisier 1956). Dezen bepaalden de z.g. 24 uurs-retentie. De urine op de dag van het infuus wordt vergeleken met de urine van de contrôledag, de dag vóór het infuus. De 24 uurs-retentie is het deel van het infuuscalcium, dat na 24 uur niet extra in de urine wordt uitgescheiden. Door bovengenoemde onderzoekers werden verschillende variaties toegepast wat betreft de duur van het infuus, de gebruikte calciumverbindingen enz.

Nordin, Fraser en Finlay (1956) werkten een standaardmethode uit, die goed bleek te voldoen en die nadien door vele onderzoekers is nagevolgd (o.a. Van Buchem 1959). Zij onderscheiden:

- a een 12 uren-retentieproef, een eenvoudige proef, die voldoende is voor de herkenning van osteomalacie.
- b een 4 uren-skeletretentieproef, die speciaal dient ter herkenning van osteoporose. De uitvoering van deze proef is veel ingewikkelder.

ad a 12 uren-retentieproef

De calciurie van 12 uur na het begin van het calciuminfuus wordt vergeleken met de calciurie van 12 uur vóór het infuus. Terwijl bij normale personen 45-73 % van het intraveneus toegediende calcium in het lichaam gereteneerd wordt, althans niet in de urine wordt uitgescheiden, bedraagt dit percentage bij alle patiënten met osteomalacie meer dan 73 %.

Voor de herkenning van osteoporose voldeed deze proef niet. Weliswaar was bij een deel van de patiënten met dit ziektebeeld de retentie van het infuuscalcium in het lichaam verminderd ($< 45\%$), maar bij een ander deel werden normale waarden gevonden. Dit leidde Finlay, Nordin en Fraser tot het begrip 4 uren-skeletretentie.

ad b 4 uren-skeletretentieproef

Om een indruk te krijgen van het in het skelet opgenomen calcium moet men eigenlijk ook rekening houden met de hoeveelheid calcium, die in de extracellulaire vloeistof verdwijnt. Bij de 4 uren-skeletretentieproef wordt de stijging van het calcium in bloed en weefsels mede in de berekening betrokken.

Voor het calciumgehalte in de extravasculaire vloeistof wordt de waarde van calcium in ultrafiltraat van serum genomen (Manery 1954). Om de noodzaak van ultrafiltratie van serum te ondervangen wordt een berekening toegepast met behulp van de albumine- en globulinewaarden in het serum (vgl. Nordin 1956).

De omvang van het intravasculaire gebied wordt geschat op 5 % van de extravasculaire vloeistof op 15 % van het lichaamsgewicht (Manery 1954). De skeletretentie wordt berekend door van de hoeveelheid intraveneus toegediend calcium de hoeveelheid calcium, die tijdens de 4 uur van het calciuminfuus extra in de urine wordt uitgescheiden, af te trekken (dat is de calciurie tijdens de 4 uur van het infuus, verminderd met $\frac{1}{6}$ van de calciurie van de contrôledag) en voorts de geschatte intra- en extravasculaire calciumstijging.

Met deze ingewikkelde berekening bleken 11 van de 15 patiënten

met osteoporose minder dan 50 % skeletretentie te hebben, terwijl dit getal bij normale personen 50-62 % bedroeg. Bij alle patiënten met osteomalacie waren de waarden hoger dan 62 %.

Deze berekening blijft uiteraard een grove benadering van de werkelijke skeletretentie. Het is b.v. niet juist om voor de 4 uurs calciurie van de contrôledag $\frac{1}{6}$ van de 24 uurs-dosis te nemen, daar in de calciurie over het etmaal een zeker ritme bestaat (Birkenhäger 1956, 1959).

Wij hebben de methoden van Nordin, Fraser en Finlay nagevolgd. Hierdoor hadden wij het voordeel, dat wij onze toepassing bij kinderen konden vergelijken met een beproefde standaardprocedure bij volwassenen. Bovendien hebben wij ook de 24 uurs-retentie bepaald.

DE UITVOERING VAN DE CALCIUMRETENTIEPROEF

Voorschrift:

Gedurende de periode van drie dagen vóór en op de infuusdag calcium-arm dieet (geen melk en geen kaas).

Op de dag vóór het infuus (contrôledag): verzamelen van 24 uurs-urine van 9-9 uur in uitgezuurd glaswerk voor bepaling van calcium en fosfor.

Infuusdag: tussen 8.45 en 9 uur venapunctie (Ca, P, T. Eiwit en eiwitspectrum) en aanleggen van een infuus met physiol. zout.

- 9 uur: fles met physiol. zout vervangen door een fles waarin 10 ml/kg physiol. zout met 15 mg/kg calcium in de vorm van calciumgluconaat Sandoz 10 % (10 ml hiervan bevat 88 mg Ca). Het infuus dient gedurende 4 uur zo constant mogelijk te lopen.
- 9 tot 13 uur: verzamelen van urineportie I (calcium).
- 12.55 uur: venapunctie (Ca + P) (niet in de arm van het infuus).
- 13 uur: infuus verwijderen, nadat de inhoud van fles en systeem tot vijf cm vanaf de naald is ingelopen.
- 17 uur: venapunctie (calcium + fosfor).
- 13 tot 21 uur: verzamelen van urineportie II (calcium).
- 21 tot 9 uur: verzamelen van urineportie III: in de 24 uurs-portie (I + II + III) wordt zowel Ca als P bepaald.

12 uurs-retentie

$$R_{12} = 100 - \frac{Ca_U^I + II - \frac{1}{2} Ca_U^c}{G \times 15}$$

waarbij R_{12} = het percentage calcium van het infuus, dat na 12 uur niet in de urine wordt uitgescheiden;

Ca_{UI} = calcium in de urine op de infuusdag tussen 9 en 13 uur (mg);

Ca_{UII} = calcium in de urine op de infuusdag tussen 13 en 21 uur (mg);

Ca_{UC} = calcium in de urine op de contrôledag tussen 9 en 9 uur (mg);

G = lichaamsgewicht (kg).

Vlg. Nordin en Fraser: Normale volw.: 45-73 % ($59 \pm 2 \times$ de standaarddeviatie)

Osteomalacie: > 73 %

Osteoporose: < 45 %, of binnen de norm.

Nordin en Fraser zelf drukten deze test uit als percentage (=P) van het per infuus gegeven calcium, dat na 12 uur in de urine werd uitgescheiden. Wij drukten dit getal uit als retentie (waarbij $R_{12} = 100 - P$), in overeenstemming met de retentiebepalingen na 4 en 24 uur.

24 uurs-retentie:

$$R_{24} = 100 - \frac{Ca_{UI} - Ca_{UC}}{G \times 15}$$

waarbij R_{24} = het percentage calcium van het infuus, dat na 24 uur niet in de urine wordt uitgescheiden;

Ca_{UI} = calcium in de urine op de infuusdag van 9-9 uur (mg).

Voor de betekenis van Ca_{UC} en G : zie boven.

Vlg. Howard: normale volw. $R_{24} = 44$ %-72 % ($57,8$ % \pm $2 \times$ de standaarddeviatie)

Vlg. Kyle: „ „ $R_{24} = 58$ %

Vlg. Courvoisier: normale volw. $R_{24} = 53$ %

De getallen van de skeletretentie na 24 uur worden vergeleken met de waarden hiervan uit de literatuur. Deze waarden zijn onderling echter niet geheel vergelijkbaar, daar vaak een wisselende dosis calcium in het infuus gebruikt werd (11-19 mg./kg) met verschillende calciumverbindingen (calciumgluconaat, calciumchloride en calciumglucoheptonaat) in verschillende oplossingen (physiol. zout en glucose 5%) gedurende een verschillende tijd (3-4 uur).

4 uurs-skeletretentie

(vlg. Finlay, Nordin en Fraser 1956)

$$R_4 = 100 - \frac{a-b-c-d}{a}$$

waarbij R_4 = het percentage calcium van het infuus, dat in het skelet gereteneerd wordt;

$a = G \times 15$ (intraveneus toegediend calcium);

$b = Ca_{UI} - 1/6_{UC}$ (extra calciumverlies in de urine);

$c = [\text{serumcalcium aan het eind van het infuus (mg \%)} - \text{serumcalcium vóór het infuus (mg \%)}] \times G$ (kg) (intravasculaire calciumstijging);

$d = [\text{serumcalcium aan het einde van het infuus (mg \%)} - \text{serumcalcium vóór het infuus (mg \%)}]$

$$\times \frac{103,1 - 7,6 \text{ alb. (gr \%)} - 2,9 \text{ glob. (gr \%)}}{100} \times 3/2 G \text{ (kg)}$$

(extravasculaire calciumstijging).

Voor de betekenis van Ca_{UI} , Ca_{UC} en G : zie boven.

Vlg. Finlay, Nordin en Fraser: normale volw.: 49-62 % ($55,2 \pm 2 \times$
de standaarddeviatie

osteoporose: < 49 %

osteomalacie: > 62 %

DE CALCIUMRETENTIEPROEF BIJ NORMALE KINDEREN EN BIJ ENKELE PATIENTEN MET SKELETZIEKTEN

Daar er, voor zover wij na konden gaan, geen normaalwaarden voor kinderen van de calciumretentieproef bekend zijn en de waarden van deze proef bij volwassenen niet zonder meer voor kinderen behoeven te gelden, hebben wij de proef bij een aantal normale kinderen verricht. Dit waren kinderen zonder skelet-, nier- of darmstoornissen. Zie voor de volledige gegevens tabel 15. In fig. 10 worden de voornaamste bevindingen vermeld en in tabel 16 worden de gemiddelde waarden bij normale kinderen vergeleken met die van normale volwassenen.

De kinderen toonden geen bezwaren. De waarden van de calciëmie aan het einde van de proef stegen niet boven de 13,4 mg %. Bij alle kinderen (uitgezonderd één, A.J.) was de calciëmie binnen 6 uur weer tot beneden de 11 mg % gedaald.

% CA-RETENTIE									
	na 4 uur (vlg. Finlay)			na 12 uur			na 24 uur		
	n	gemiddel- de	gemiddel- de ± 2 s.d.	n	gemiddel- de	gemiddel- de ± 2 s.d.	n	gemiddel- de	gemiddel- de ± 2 s.d.
Normale kinderen	12	51,4	34—69	12	54,8	41—69	12	55,0	33—77
Normale volwassenen (uit de literatuur)	10	55,2	49—62 Finlay '56	21	59,0	45—73 Nordin '56	9	57,8	44—72 Ho-ward '53
							4	58	Kyle '54
							6	53	Courvoe-sium '56

n = aantal proefpersonen
s.d. = standaarddeviatie

Tabel 16. Waarden van de procentuele calciumretentie bij normale kinderen, vergeleken met de waarden van normale volwassenen uit de literatuur.

De uitkomsten van de retentieproef zowel na 12, als na 24 uur, waren bij kinderen nagenoeg gelijk aan die van volwassenen.

Terwijl de 4 uurs-skeletretentieproef bij volwassenen echter een nauwere marge had dan de 12 en 24 uurs-retentieproeven, was dit bij onze kinderen niet het geval. Dit is niet zo verwonderlijk, omdat de extracellulaire vloeistof, berekend als 15 % van het lichaamsgewicht, bij kleinere kinderen relatief groter blijkt te zijn (Medical Research Council 1952). Ook is het vaak niet mogelijk om kinderen aan het einde van de 4 uurs-proef volledig te laten uitplassen. Een klein verschil in de 4 uurs-calciurie maakt bij de berekening van deze proef een groot verschil. Er werd geen catheterisatie toegepast, omdat dit, vooral bij de jongens, een te grote ingreep zou zijn.

Wij pasten de proef de laatste jaren bij verschillende patiënten toe:

a bij de diagnosestelling (fig. 11)

Het bleek, dat de proef betrouwbaar was als diagnosticum voor rachitis bij kinderen. Bij de patiënten met osteoporose voldeed de proef minder goed. Ook de 4 uurs-skeletretentieproef was hierbij niet van meer nut.

Bij enkele patiënten was de proef een steun bij de vroege diagnose van osteomalacie.

Initialen	Gesl.	Lft. (jr.)	Diagnose	Dosis i.v. calcium -gluconaat (15 mg/kg)	% Ca-RETENTIE		
					na 4 uur (vlg. Finlay)	na 12 uur	na 24 uur
C.S.	v	7	asthmat. bronchitis	285	53,2	57,1	50,6
A.J.	v	5	observ. ac. rheuma	264	45,9	53,8	44,3
J.V.	m	5	segmentaire pneumonie	343	48,3	59,4	60,3
R.K.	m	7	haemolyt. anemie	360	56,7	63,3	70,3
B.d.B.	m	7	observ. epilepsie	420	37,4	51,6	58,1
J.L.	m	8	incontinentia alvi	390	40,2	48,4	55,6
D.d.G.	m	11	observ. buikpijn	398	56,6	62,5	74,4
C.v.T.	m	7	bronchiëctasen	283	46,4	41,0	46,3
H.v.I.	v	7	observ. buikpijn	360	63,2	63,2	58,3
W.R.	m	12	pneumoc. meningitis	630	48,4	58,1	60,2
C.d.B.	m	6	lobair emfyseem	315	66,0	47,9	38,1
J.S.	v	9	observ. ac. rheuma	420	54,9	51,2	43,3

Tabel 15: Waarden van de calciuminfuusproef bij normale kinderen.

URINE						BLOED						
Ca — mg				P — mg		Ca — mg %			P — mg %			
Contrôle dag (24 uur)	tijdens inf. (4 uur)	na infuus (8 uur)	in infuusdag (24 uur)	Contrôle dag (24 uur)	in infuusdag (24 uur)	0 uur na begin infuus	4 uur v. h.	10 uur infuus	0 uur	4 uur	8 uur	10 uur na begin v. h. infuus
57	64	87	198	484	203	10,4	13,4	10,8	4,0	4,5		6,4
78	94	67	225	300	258	10,0	12,6	11,8	4,3	4,5		4,7
47	90	73	183	322	150	9,6	12,4	10,6	4,8			4,7
122	127	32	229	383	248	9,6	11,0	9,6	3,6			4,7
137	153	119	313	333	238	9,6	12,8	9,8	3,6	4,7		4,5
117	142	118	290	562	501	10,0	12,8	9,6	4,7			3,8
142	136	84	244	297	242	8,8	10,4	9,0	3,8	4,7		3,5
38	110	76	190	130	49	8,6	10,4	9,2	3,8	4,5		3,6
55	69	91	205	327	185	8,4	10,4	9,2	4,5	5,2	6,0	5,2
202	194	171	453	660	505	9,0	11,8	9,4	4,1	4,8	6,2	4,7
44	96	90	239	425	611	8,6	9,2	9,2	4,8	4,8	5,2	5,3
130	153	117	368	468	178	10,0	11,4	—	3,8	4,5	4,5	—

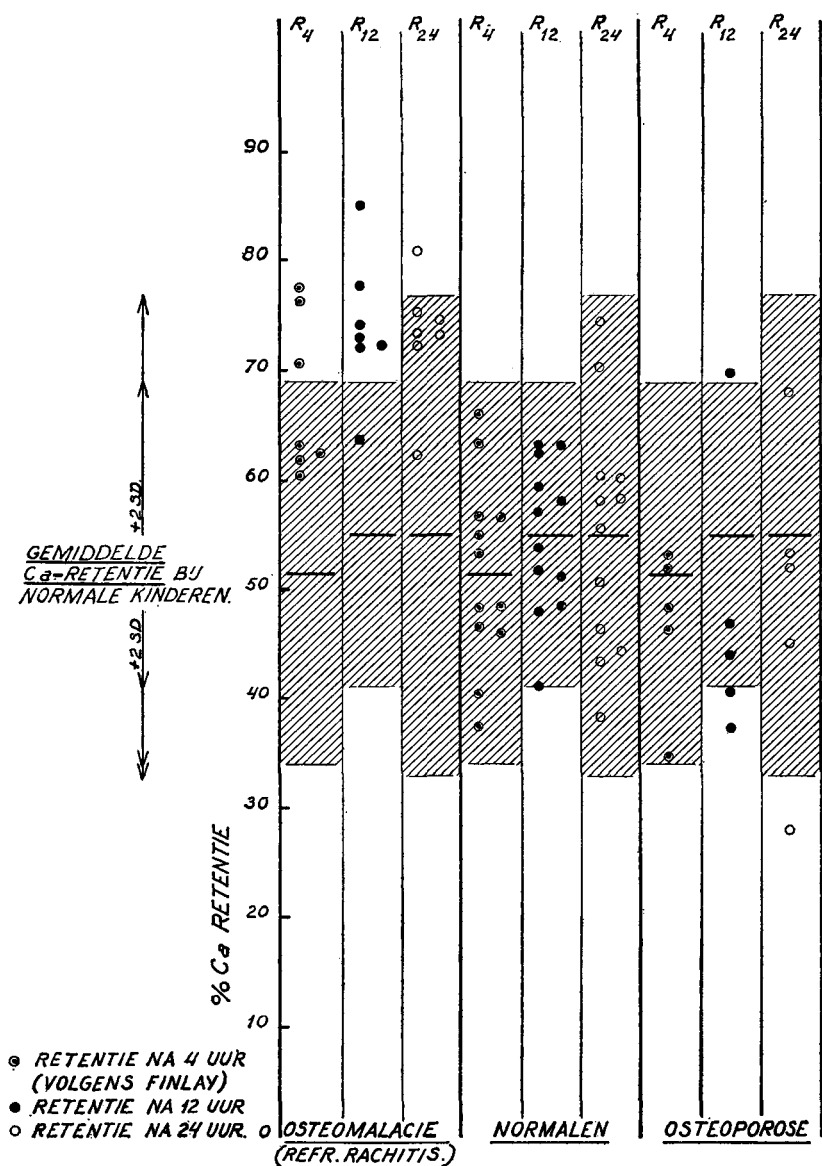


Fig. 10. Waarden van de procentuele retentie na een calciuminfuus (15 mg calcium/kg/4 uur) bij normale kinderen en bij kinderen met osteoporose en met osteomalacie.

M. J., een jongen van 10 jaar, met colitis ulcerosa, soms gepaard gaande met enige steatorrhoe (R.C. 82%). Röntgenologisch trof men geen sporen van rachitis aan. De waarden van calcium en fosfor in het bloed waren normaal. Het alk. fosfatasegehalte was voor de leeftijd niet duidelijk verhoogd (12,5 B.E.). Wel was er een geringe calciurie ($\pm 1/2$ mg./kg/24 uur). De waarden van de 12 en 24 uurs-retentie bleken ver boven het normale te liggen (beide $> 80\%$), zoals bij rachitis en bij osteomalacie worden gevonden. De lage calciurie was hiermee in overeenstemming. Zeer waarschijnlijk bestond hier een hypomineralisatie van het skelet, die nog geen aanleiding gegeven had tot verandering van de bloedwaarden en het röntgenologische beeld. Deze proef gaf dus de informatie om extra vit. D te geven.

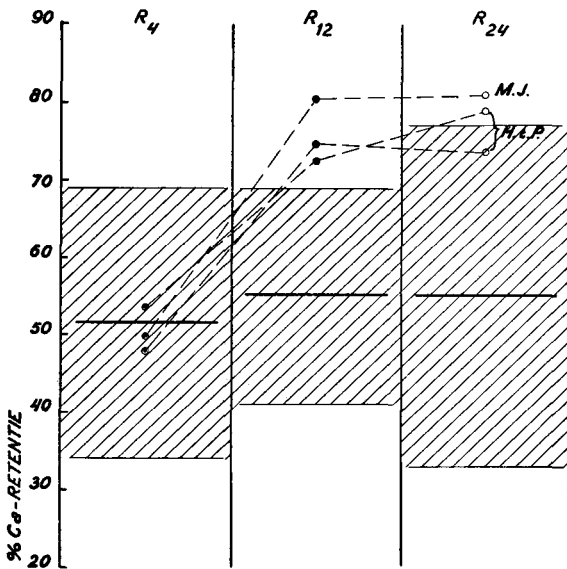


Fig. 11. De calciumretentieproef bij twee patiënten bij wie de proef een aanwijzing was voor osteomalacie.

H. t. P., een jongen van 7 jaar, met klachten van pijn in het rechter been. Hij was hiervoor reeds enige tijd geïmmobiliseerd. Bij onderzoek bleek er een bewegingsbeperking van de rechter heup te bestaan. Röntgenologisch was er aan de rechter heup enige atrofie te zien. De vraag was, of er een aanknopingspunt bestond voor een algemene skeletziekte. Het calciumgehalte in het bloed was normaal (resp. 10,2 en 10,7 mg. $\%$). Het fosfaatgehalte was eenmaal normaal en eenmaal aan de lage kant

Initi- alen	Gesl.	Lft. (jr.)	Diagnose	Dosis i.v. calcium -gluconaat (15 mg/kg)	% Ca-RETENTIE			URINE Ca — mg			
					na 4 uur (vlg. Finlay)	na 12 uur	na 24 uur	Contrôledag (24 uur)	tijdens inf. (4 uur)	na infuus (8 uur)	infuusdag (24 uur)
M.J.	m	10	colitis ulcerosa + steatorrhoe	556	49,9	80,3	80,9	16	63	53	123
H.t.P.	m	7	ontkalking?	360	48,0	74,6	73,6	81	75	51	176
H.t.P.	m	7	ontkalking?	360	53,6	72,6	78,9	71	57	83	147
L.V.	v	9	idiopathische osteolyse	342	47,4	75,6	77,1	14	53	37	92
L.V.	v	9	idiopathische osteolyse	342	57,0	69,1	73,9	15	53	51	104
G.L.	v	5	osteogenesis imperfecta	217	63,9	74,7	65,5	20	35	30	95
S.W.	v	8	osteogenesis imperfecta	300	64,1	61,8	56,9	24	65	73	153
M.v.R.	m	7	metafysaire dysostosis	343			65,5	31			149
W.v.R.	m	7	metafysaire dysostosis	343			67,8	38			152
P.v.H.	m	11	chron. rheuma + osteoporose	447	53,1	69,9	68,0	81	120	55	224
J.v.S.	m	13	osteoporose	435	34,6	40,5	27,9	150	178	156	464
J.v.S.	m	13	osteoporose (klinisch genezen)	466	64,7	65,1	56,5	78	89	113	242
C.S.	v	7	spinale spierdystrofie + osteoporose	226	48,3	50,0	44,9	134	101	80	259
C.S.	v	7	dezelfde patiënte tijdens therapie	226	46,2	37,1	53,2	117	93	108	223
C.S.	v	7	dezelfde patiënte tijdens therapie	226	51,8	44,0	51,8	69	73	88	178

Tabel 17: Waarden van de calciuminfuusproef bij patiënten met diverse skeletziekten.

URINE		BLOED								BIJZONDERHEDEN
P — mg		Ca — mg %				P — mg %				
Contrôledag (24 uur)	inфуusdag (24 uur)	o uur	4 uur	8 uur	10 uur	o uur	4 uur	8 uur	10 uur	
		na begin v.h. infuus				na begin v.h. infuus				
342	339	9,0	12,8		10,0	4,1	4,5		4,7	
350	410	10,2	13,7		11,4	4,4	4,1		4,0	I op 20-10-1958
360	200	10,7	14,3		10,5	3,3	3,9		3,1	II op 6-11-1958
300	246	10,2	14,2		11,6	4,1	5,0		3,8	I op 23- 7-1958
307	138	10,2	12,6		11,0	5,2			4,3	II op 8-10-1958
132	128	9,2	11,4		9,4	4,0	5,3		4,7	
359	235	9,4	12,2	8,4		4,7	6,0	6,2		
475	327	10,0	10,6		9,6	5,0	5,5		5,3	} De inlooptijd van het infuus was 3 uur
510	460	9,8	11,2		11,2	4,8	5,2		6,4	
340	404	11,0	13,2		8,8	3,8	4,7		4,1	De osteoporose was röntgenologisch alleen aan de benen zichtbaar
492	690	9,8	12,8	10,2		5,0	5,3	5,0		I op 6-10-1959
695	330	8,6	10,6	9,0		4,7	5,2	4,8		II op 7- 4-1960
210	229	9,6	11,4		9,6	4,7	4,8		4,7	I op 26- 6-1958, vóór therapie
273	275	9,2	11,0		9,2	4,1	4,7		5,0	II op 3-12-1958, 2 ¹ / ₂ maand na the- rapie
180	203	9,0	11,2		9,8	5,2	4,5	4,7	4,5	III op 14-2-1959, 5 maanden na the- rapie (Durabolin 10 mg/wk)

voor deze leeftijd (resp. 4,4 en 3,3 mg. %). Het alk. fosfatase was niet duidelijk verhoogd (resp. 15,0 en 20,2 K. en A.E.). De calciurie was niet verhoogd (3 mg./kg/24 uur). Er was geen acidose en het vermogen tot vorming van zure urine was goed. De calciuminhuusproef wees op een verhoogde kalkhonger van het skelet (R_{12} en R_{24} , resp. 74,6 en 78,9%). Daar wij, gezien de immobilisatie, eerder osteoporose verwachtten, werd de proef herhaald. Wederom werden waarden boven de 70% gevonden (resp. 72,6 en 78,9%). De proef was dus een aanwijzing voor een mineraaltekort in het bot en pleitte dus meer voor een beginnende osteomalacie (rachitis) dan voor osteoporose. De oorzaak hiervan was niet duidelijk. De laatste tijd was de jongen wel snel gegroeid.

Wij adviseerden volledige mobilisatie en extra vit. D. De klachten verdwenen hierna snel en ook het röntgenbeeld werd geheel normaal.

b bij enkele zeldzame botziekten (zie tabel 17).

c bij de contrôle van therapie (fig. 12 en 13).

Dat de test hierbij goede informatie zou kunnen geven, laat de volgende patiënt zien.

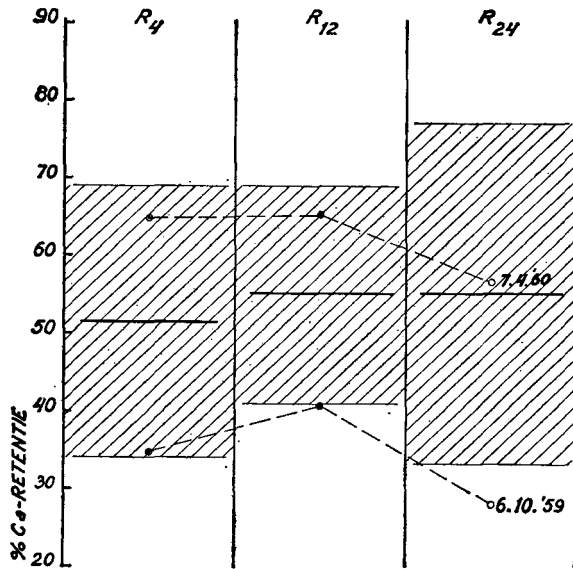


Fig. 12. De calciumretentieproef bij een patiënt met osteoporose en bij dezelfde patiënt na genezing.

Bij J. v. S., een jongen van 13 jaar, met een congenitale granulopenie, werd in oktober 1958 wegens leverabscessen hemihepatectomie verricht. Hij hield hierna een zwaar gestoorde leverfunctie. Er bestond een ernstige anorexie en de algemene toestand was zo slecht, dat hij niet tot mobilisatie in staat was.

Medio 1959 klaagde hij steeds meer over pijn in de rug. Röntgenologisch vond men duidelijke aanwijzingen voor osteoporose. Speciaal aan de laag-thoracale wervels bleek sterke wigvorming aanwezig. Zowel de inactiviteit, de gestoorde leverfunctie, als de verminderde opname van voedsel zullen hiertoe hebben bijgedragen.

De waarden van de infuusproef wezen op osteoporose: zowel na 4, na 12 als na 24 uur was er een verminderde retentie (resp. 34,6, 40,5 en 27,9%).

In januari 1960 trad klinisch herstel op. De eetlust verbeterde. Hij kon weer wat gaan lopen. Ook de leverfunctiestoornissen werden minder. De rugklachten verdwenen en de röntgenfoto van 1 april 1960 toonde minder kalkarmoede van het skelet.

Wij herhaalden thans de infuusproef. De waarden toonden een geheel ander beeld dan een half jaar tevoren en waren thans, in overeenstemming met het klinisch beeld, normaal (resp. 64,7, 65,1 en 56,5%).

Bij C. S. gebruikten wij deze proef bij de contrôle van therapie.

C. S., een meisje van 7 jaar, met spinale spieratrofie vlg. Werdnig-Hofmann en osteoporose, waarschijnlijk als gevolg van de inactiviteit. Zij had enkele malen fracturen gehad en het skelet toonde toenemend misvormingen. Bij het röntgenologisch onderzoek bleek een sterke kalkarmoede te bestaan; de wervels toonden wigvorming. Pathologisch-anatomisch bleken in het (per crista-punctie verkregen) botweefsel zowel osteoblasten- als osteoclastenactiviteiten te ontbreken (Prof. Dr. A. de Minjer). In het bloed waren de waarden voor calcium en fosfor normaal; het alk. fosfatasegehalte was aan de lage kant (4,5 en 7 B.E.). Vrij hoge calciurie (4-9 mg./kg/24 uur) deed zich periodiek voor. Het vermogen tot vorming van zure urine was goed.

Met heilgymnastiek werd geen verbetering verkregen. Daar bij verschillende vormen van osteoporose gunstige resultaten zijn beschreven van norandrostenolon-fenylpropionaat (Durabolin-Organon*) (o.a. Nowakowsky 1958), hebben wij tot therapeutische toediening van dit preparaat besloten. Vanaf 16 september 1958 tot en met 2 maart 1959 werd Durabolin toegediend in de dosering van 10 mg/week. Dit gaf geen duidelijke vermindering van de calciurie en röntgenologisch trad geen verandering op. Ook de waarden van de calciuminfuusproeven toonden geen verbetering, zodat mede op grond van deze gegevens werd besloten tot staken van de Durabolin-toediening.

* Wij danken de Firma Organon voor het beschikbaar stellen van dit preparaat.

De algemene toestand bleef tijdens de behandeling gelijk. Het gewicht nam iets toe (16.9.1959: 15,9 kg; 2.3.1960: 17,4 kg). Er trad een geringe pubisbehering op; de epifysairontwikkeling was niet versneld.

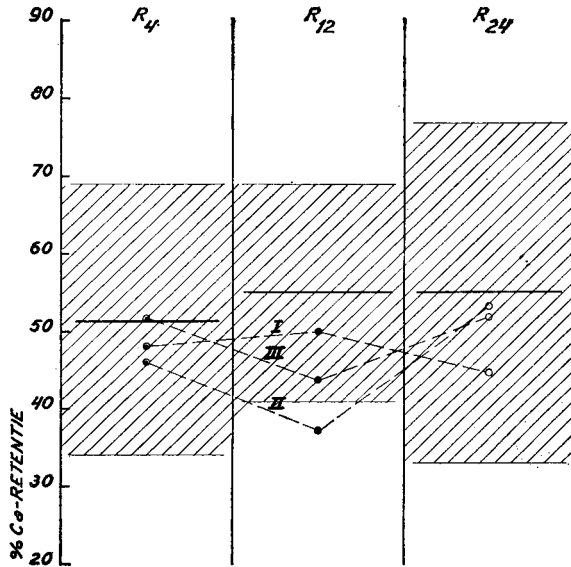


Fig. 13. De calciumretentieproef bij een patiënte met osteoporose voor en tijdens behandeling met Durabolin.

DE CALCIUMRETENTIEPROEF BIJ DRIE PATIENTEN MET PRIMAIRE VITAMINE D-REFRACTAIRE RACHITIS

Wij hebben de calciumretentieproef ook bij onze patiënten met primaire vit. D-refractaire rachitis toegepast, vóór en tijdens de therapeutische regeling. Het gebruik van de proef bij deze patiënten vóór de therapie is de laatste jaren beschreven door Nordin (1956), Segar (1956) en Jackson (1958) bij volwassenen en door Lestradet (1958) bij kinderen. Tijdens de therapie is de proef, voor zo ver wij konden nagaan, niet eerder gebruikt. Wij pasten de proef toe in de hoop meer gegevens te verkrijgen voor een veilige en doeltreffende therapeutische regeling.

Voor de volledige gegevens zie men tabel 18.

JOHN (fig. I en tabel 18).

Vóór het begin van de therapie hebben wij bij John geen infuusproef verricht.

In mei 1958 werd met een therapie van 150.000 I.E. vit. D₂/dag begonnen. Gedurende twee maanden gaf dit geen enkele werking te zien. Met 500.000 I.E. vit. D/dag werd in augustus 1958 een gunstig effect op de rachitis verkregen; dit ging echter met een sterke stijging van de calciurie gepaard. Een dosering van 250.000 I.E. vit. D/dag onderhield hierna het gunstig effect met een minder hoge calciurie.

I In november 1958 werd een infuusproef verricht. De 12 uurs-retentie wees op een verminderde kalkhonger (27,3 %). De 24 uurs-retentie van 1,9 % toonde aan, dat practisch de gehele hoeveelheid toegediend calcium binnen een dag weer in de urine was uitgescheiden.

Het gunstig effect op de rachitis nam hierna verder toe; het alk. fosfatasegehalte werd normaal, evenals de röntgenfoto. Het ongunstig effect op de calciurie werd eveneens sterker, zonder dat dit echter nog tot hypercalciëmie aanleiding gaf.

II Blijkens de tweede infuusproef in december 1958 was de kalkhonger van het skelet nog verder afgenomen (12 uurs-retentie 13,9 %, 24 uurs-retentie - 1 %), dat wil zeggen, dat binnen de 24 uur het extra toegediende calcium weer geheel was verwijderd.

De proef was er mede reden van, dat wij spoedig hierna de dosis vit. D verlaagden tot 150.000 I.E./dag. De calciurie bleef echter hoog en ondanks verdere verlaging van de dosis vit. D tot 120.000 I.E./dag werden in januari 1959 voor het eerst calciëmwwaarden boven 11 mg. % verkregen. Op 29 januari was er zelfs een waarde boven 12 mg. %, waarbij ook klinische symptomen optraden van een beginnende vit. D-intoxicatie (dorst en zeer slechte eetlust). Nadat de therapie enkele weken gestaakt was, werd in febr. de vit. D-toediening hervat in een dosering van 60.000 I.E./dag.

Omdat de calciurie hoog bleef en het gunstig effect op de rachitis aanhield, werd in april zelfs tot een dagdosering van 30.000 I.E. vit. D besloten.

III In juni 1959 was de procentuele skeletretentie wel verbeterd, doch de waarden waren nog ver beneden de norm. De 12 en 24 uurs-retentie bedroegen resp. 24,4 en 24,8 %. Er viel dus nog een duidelijk verminderde kalkhonger van het skelet waar te nemen.

Daar het alk. fosfatasegehalte in het bloed hierna geleidelijk ging stijgen en het fosfaatgehalte weer beneden de 3 mg. % daalde en ook de calciurie minder was, werd in juli 1959 weer tot een dosering van 60.000 I.E. vit. D/dag overgegaan. Hiermee werd een gunstig effect op het fosfor- en het alk. fosfatasegehalte verkregen, doch tegelijkertijd ontstond weer een ongunstiger effect op de calciurie (regelmatig boven de 10 mg/kg/24 uur).

IV Eind september 1959 werd de proef herhaald. De skeletretentie bleek wederom verbeterd, vergeleken met drie maanden tevoren. De 12 uurs-retentie was 27,9 %, de 24 uurs-retentie was thans geheel binnen de norm (44,7 %). Gezien de hoge calciurie en de blijkens deze infuusproef toch nog verminderde kalkhonger van het skelet, werd tot een verlaging van de onderhoudsdosis tot 45.000 I.E. vit. D/dag overgegaan.

Het gunstig effect op de rachitis bleef hiermee geruime tijd behouden. Toch deed zich geleidelijk weer een tendens voor tot daling van de fosfatemie en tot stijging van het alk. fosfatasegehalte. De calciurie daalde geleidelijk tot het normale gebied. De röntgenfoto in maart 1960 toonde weer een spoor van hypomineralisatie.

V De calciumretentieproef bleek thans, zowel na 12 als na 24 uur, aan de hoge kant te zijn (resp. 66,4 en 66,9 %), passend bij een mineraaltekort in het bot. De dosis vit. D werd hierna verhoogd tot 60.000 I.E./dag.

De waarden van de 4 uurs-skeletretentie (vgl. Finlay) bleken steeds normaal te zijn, ook tijdens de perioden van sterk verminderde affiniteit van het skelet voor calcium. Waarschijnlijk is dit het gevolg van het feit, dat de calciurie tijdens de 4 uur van de proef een zeker maximum bereikte (zie tabel 18) en dat de bijgevolg opgetreden intra- en extravasculaire calciumstijging volgens de methodiek van Finlay bij deze kinderen niet goed werd geschat. Deze proef was dus ook hierbij van geen nut.

Bespreking

De retentiebepalingen na 12 en 24 uur bleken een goede informatie te geven over de verzadigingstoestand van het bot aan calcium.

Eind 1958 (I en II) bleek een sterk verminderde kalkhonger te bestaan. Dit kon in hoofdzaak veroorzaakt zijn door de directe

werking van vit. D. Het kon ook voornamelijk het gevolg zijn van een hypermineralisatie van het bot zelf. Het weer toenemen van de kalkhonger na verlaging van de dosering in juni 1959 (III) kon voor beide mogelijkheden pleiten. De verdere toename van de kalkhonger, toen hierna de dosis vit. D weer verhoogd werd, pleit ervoor, dat eind 1958 een hypermineralisatietoestand van het skelet bestond. Ook de röntgenfoto van die zelfde periode (fig. 25) wijst in deze richting.

In november 1958 bleek de proef een vroegtijdige informatie te geven over een te hoge dosering vit. D. In juni (III) en in september 1959 (IV) gaf de infuusproef een betere indruk over de veranderde toestand van het bot dan de gelijk gebleven calciurie. In maart 1960 werd de weer toenemende rachitis vroegtijdig herkend. Het bleek met deze proef mogelijk om de zeer geleidelijk verlopende demineralisatie tussen febr. 1959 en maart 1960 nauwkeurig te volgen.

Wij konden de waarde van de quantitative calciurie bepaling tijdens de therapeutische regeling thans aan de bevindingen met de calciumretentieproef toetsen. De quantitative calciurie bleek, zij het wat minder genuanceerd, de zelfde indruk over de hypermineralisatie en hypomineralisatie van het skelet te kunnen geven.

INEKE (zie fig. II en tabel 18)

Bij Ineke hebben wij de calciuminfuusproef ook toegepast vóór de therapie.

I en II In november en december 1958 was de skeletretentie, blijkens alle waarden, in geringe mate verhoogd (62-74 %).

III In februari 1959, twee weken na het begin van de therapie van 100.000 I.E. vit. D/dag, was dit eveneens het geval.

Bij haar trad spoedig na het begin van de therapie reeds een reactie op, nl. een verhoging van het serumfosfaat en een verhoging van de calciurie.

IV, V en VI In maart en april 1959 hebben wij, met tussenpozen van twee weken tijdens de wisselende dosering van 100.000 en 200.000 I.E. vit. D/dag, de skeletretentie nagegaan. Hierbij werden normale waarden verkregen. De waarden onderling wisselden weinig.

Hierna trad geleidelijk een verdere verhoging van het serumfosfaat op. De röntgenfoto toonde enige verbetering. Het alk. fosfatasegehalte daalde nog niet. De calciurie bereikte waarden van 10 mg/kg/24 uur. De dosering vit. D was inmiddels tot 300.000 I.E./dag verhoogd.

		Dosis i.v. calcium -gluconaat (15 mg/kg)	% Ca-RETENTIE			URINE					
			na 4 uur (vlg. Finlay)	na 12 uur	na 24 uur	Ca — mg				P — mg	
						Controledag (24 uur)	tijdens inf. (4 uur)	na infuus (8 uur)	infuusdag (24 uur)	Controledag (24 uur)	infuusdag (24 uur)
JOHN	Datum										
I	5.11.'58	216	54,4	27,3	1,9	87	96	85	299	277	333
II	9.12.'58	216	55,9	13,9	— 1	224	124	174	442	392	297
III	15. 6.'59	216	53,1	24,4	24,8	199 ⁵	129	134	362	429	392
IV	30. 9.'59	243	43,4	27,9	44,7	245 ⁵	146	152	380	410	382
V	31. 3.'60	258	73,4	66,4	66,9	18 ⁵	51	45	104	358	162
INEKE											
I	11.11.'58	475	70,8	72,1	73,3	53	93	66	180	376	205
II	9.12.'58	475	63,5	63,8	62,3	36	125	65	215	462	230
III	24. 2.'59	475	63,7	69,2	70,2	79 ⁵	122	69	221	508	339
IV	11. 3.'59	475	59,0	55,1	49,5	131	144	135	371	612	514
V	25. 3.'59	475	54,5	50,6	52,5	142 ⁵	176	130	368	625	439
VI	9. 4.'59	475	62,3	53,2	47,6	129	155	132	378	540	293
VII	26. 5.'59	475	60,7	56,2	72,1	353 ⁵	201	184	486	722	514
VIII	15. 7.'59	475	29,8	39,4	59,9	576 ⁵	320	256	767	523	487
IX	30. 9.'59	475	47,9	58,0	63,4	173	184	102	347	406	265
X	31. 3.'60	570	—	66,0	70,7	128	141	117	295	633	344
CHRISTIEN											
I	25. 7.'58	264	62,0	85,2	81,1	12	23	22	62	198	130
II	17. 9.'58	264	60,6	74,1	75,4	21	48	31	86	223	143
III	30. 9.'58	264	62,5	73,0	72,4	13	54	24	86	342	179
IV	19. 2.'59	264	77,7	72,3	73,5	16	46	35	86	293	101
V	9. 4.'59	264	76,4	76,7	74,6	11	39	28	78	465	391
VI	5. 5.'59	264	57,2	44,0	39,6	62 ⁵	93	86	222	463	507
VII	15. 6.'59	264	61,2	35,1	28,2	297 ⁵	147	173	487	610	373

Tabel 18: Waarden van de calciuminfuusproef bij drie patiënten met primaire vit. D-refractaire rachitis, vóór en tijdens de therapeutische regeling.

Ca — mg %			BLOED						BIJZONDERHEDEN	Therapie I.E. vit. D/ 24 uur
0 uur	4 uur	8 uur	P — mg %							
na begin v.h. infuus	10 uur		0 uur	2 uur	4 uur	6 uur	8 uur	10 uur		
			na begin	na begin	van	van	het	infuus		
9,4	10,2		9,8	2,1		2,5		3,1		250.000
10,4	10,8		10,8	2,9	3,1	3,4	3,8	3,8		250.000
10,0	10,2			1,7		2,8			Poliklinisch	30.000
9,8	11,2			2,8		2,9			Poliklinisch	60.000
9,4	10,2	9,4		—						45.000
9,8	11,0		9,6	2,1		2,2		2,8		—
9,8	11,0		8,8	2,2	2,2	2,4	2,9	3,1		—
9,2	10,6		9,0	3,1		3,1	3,6	3,4	Geen Ca-arm dieet	100.000
9,0	10,6		9,4	3,4		4,0	3,8	3,8	Geen Ca-arm dieet	200.000
9,0	10,4		9,4	2,1		3,1	4,0	3,4	Geen Ca-arm dieet	100.000
9,2	10,2	9,6		2,6		3,1	5,3		Geen Ca-arm dieet	200.000
9,2	10,2	9,4		3,6		3,6	5,2		Geen Ca-arm dieet. Na diarrhoe	300.000
11,6	14,0			3,8		3,8			Poliklinisch	210.000
9,2	11,2			1,7		2,8			Poliklinisch	60.000
—	11,0	10,6								120.000
9,6	12,6		10,2	2,6		2,9		2,8		7.500
9,6	12,0		9,2	2,2		2,2		2,9	← operatie (7.8.1958)	—
10,0	11,8		9,8	2,8				2,2	← mobilisatie (vanaf 18-9-'58)	15.000
9,2	9,8		8,8	2,2	2,6	2,9	3,1	2,6		15.000
9,0	10,0		9,2	2,2		2,4	3,3	3,1	Geen Ca-arm dieet	30.000
9,4	10,6	9,2		3,3		3,3		4,7	Geen Ca-arm dieet	300.000
10,6	10,8	10,8		3,3		3,4		4,8	Geen Ca-arm dieet	450.000

VII In mei 1959 werd de infuusproef herhaald. Tegen de verwachting in bleek de skeletretentie, speciaal na 24 uur, hoger te zijn dan tevoren (72,1 %). Het infuus viel echter juist na een periode van diarhoe met sterk verhoogde calciumuitscheiding.

De genezing van de rachitis hield aan. Ook het alk. fosfatasegehalte ging dalen. De calciurie nam echter toe (enkele malen boven de 10 mg./kg/24 uur), zodat de therapie verlaagd werd tot 210.000 I.E. vit. D/dag. Desondanks bleek op 15 juli 1959 de calciurie toegenomen te zijn (ruim 15 mg./kg/24 uur). De calciëmie steeg toen voor het eerst boven de 11 mg. % (11,6 mg. %).

De 12 uur-retentie toonde een iets verminderde kalkhonger (39,4 %). De 24 uurs-retentie was normaal (59,9 %).

Dit was de enige periode, waarin het serumcalcium boven de 11 mg. % was gestegen en er klinisch ook enkele symptomen waren van een beginnende vit. D-intoxicatie (dorst en prikkelbaarheid). Het was tevens de enige periode, waarin het alk. fosfatasegehalte onder de 20 B.E. was gedaald en een bijna normaal röntgenbeeld werd verkregen. Na twee weken staken werd de therapie hervat met 60.000 I.E. vit. D/dag. De calciurie nam af tot hoog-normale waarden. De waarden van het serumfosfaat en het alk. fosfatasegehalte werden weer duidelijker rachitisch.

VIII In sept. 1959 vielen de waarden van de skeletretentie in het normale gebied; zij waren thans echter aan de hoge kant (R_{12} en R_{24} resp. 58,0 en 63,4 %).

De dosering vit. D werd hierna verhoogd tot 90.000 I.E./dag en een maand later tot 120.000 I.E./dag. Hiermee werd een vrij stabiele situatie bereikt (een serumfosfor van omstreeks 3 mg. %, een alk. fosfatasegehalte tussen 20 en 30 B.E. en een calciurie tussen 6 en 10 mg./kg/24 uur). In februari en maart 1960 viel echter een geleidelijke daling van de calciurie tot \pm 6 mg./kg/24 uur te constateren.

De infuusproef eind maart 1960 toonde verhoogde retentiewaarden, zoals vóór de therapie (na 12 en 24 uur resp. 66 en 70,7 %). De therapie werd hierna verhoogd tot 150.000 I.E. vit. D/dag.

De 4 uurs-skeletretentiewaarden gaven bij Ineke het zelfde beeld als de retentiebepalingen na 12 en 24 uur. De 4 uurs-skeletretentie was niet van meer nut. Alleen tijdens de periode van beginnende intoxicatie (VII) gaf de 4 uurs-skeletretentie een nog duidelijker aanwijzing voor

een verminderde kalkhonger van het skelet dan de 12 uren bepaling reeds deed.

Bespreking

Vóór en in het begin van de therapeutische regeling bestond een ver-grote affiniteit van het bot voor kalk, passend bij een hypomineralisatie van het skelet. Latere bepalingen tijdens de therapeutische rege-ling lagen steeds binnen het normale gebied.

Bij Ineke leverden de waarden dus een geheel ander beeld dan bij John. Dit is in overeenstemming met het feit, dat bij Ineke, in tegen-stelling tot John, nimmer een volledige remineralisatie, laat staan een hypermineralisatie, is opgetreden (zie ook de röntgenfoto's en het steeds verhoogde alk. fosfatasegehalte).

De calciuminfuusproef is een maat voor de mineralisatietoestand van het skelet. Bij overdosering met als gevolg een hypermineralisatie is de proef dan ook bruikbaar (John). De proef geeft echter geen goede informatie over overdosering in het algemeen. Zo voldeed de proef bij Ineke als maat voor overdosering niet, omdat de overdosering bij haar niet zo zeer het gevolg was van hypermineralisatie van het skelet, als wel van de nadelige bijwerkingen van vit. D in hoge dosering.

CHRISTIEN (zie fig. III en tabel 18)

Bij Christien was de indicatie tot therapeutische instelling met zeer hoge doses vit. D moeilijk. Zij had een klinisch lichte vorm van pri-maire vit. D-refractaire rachitis. Wij hebben bij haar geruime tijd geprobeerd of met een minder ingrijpende therapie een bevredigend effect op de mineralisatietoestand van het skelet bereikt kon worden. Vóór de therapie hebben wij verschillende infuusproeven bij haar toe-gepast.

I In juli 1958, nadat zij gedurende twee jaar een medicatie van 7500 I.E. vit. D/dag gehad had.

II In sept. 1958, na zes weken immobilisatie en staken van de the-rapie, in aansluiting aan een orthopedische operatie.

III Eind sept. 1958, na twee weken volledige mobilisatie en her-vatting van de medicatie (15.000 I.E. vit. D/dag).

IV In febr. 1959, nadat zij gedurende vijf maanden 15.000 I.E. vit. D/dag gekregen had.

V In april 1959, na een medicatie van 30.000 I.E. vit. D/dag gedu-rende zes weken.

Al deze waarden wezen op een verhoogde kalkhonger van het skelet. De waarden onderling verschilden slechts weinig. Alle 12 uren en 24 uren-waarden waren tussen 72 en 85 %.

Op 24 april 1959 werd met een therapie van 300.000 I.E. vit. D/dag begonnen. Spoedig trad een duidelijk effect op. Het fosfaatgehalte in het serum steeg en de calciurie werd normaal.

VI Begin mei 1959, reeds twee weken na het begin van de hoge dosering vit. D was er een duidelijk verminderde procentuele kalkretentie na 12 en 24 uur (resp. 44,0 en 39,6 %).

De dosering vit. D werd op 27 mei nog verder verhoogd tot 450.000 I.E./dag. Het fosfaatgehalte bereikte subnormale waarden, de röntgenfoto toonde verbetering en het alk. fosfatasegehalte begon te dalen. De calciurie steeg echter tot zeer hoge waarden (> 10 mg./kg/24 uur).

VII Half juni 1959 werd wederom een infuusproef verricht. Het voorgaande effect was versterkt. De calciumretentiewaarden na 12 en 24 uur waren resp. 35,1 en 28,2 %. Meer dan 70 % van het toegediende calcium was na 24 uur bijgevolg weer in de urine uitgescheiden. De therapie werd hierna verlaagd tot 60.000 I.E. vit. D/dag.

De 4 uren-skeletretentieproef toonde bij Christien, zij het minder uitgesproken, het zelfde verloop.

Bespreking

Vóór de therapie bestond bij Christien, in sterkere mate dan bij Ineke, een verhoogde affiniteit van het skelet voor calcium. De kleine verschillen in therapie tijdens deze periode van een jaar (7500 tot 30.000 I.E. vit. D/dag) maakten geen verschil, evenmin als operatie en immobilisatie.

Direct na de hoge dosering vitamine D trad wel een opvallend verschil op, nl. een verminderde kalkhonger van het skelet, reeds voordat veel extra calcium in het skelet gereteneerd kon zijn en ook, blijkens het gelijktijdig balansonderzoek, was. Bij Christien was de verminderde affiniteit van het skelet voor calcium niet het gevolg van hypermineralisatie, doch waarschijnlijk voor een groot deel het gevolg van een directe osteolytische actie van vit. D.

Bij de laatste infuusproef (juni 1959) kwam het kalkwerend effect nog sterker uit. Blijkens de röntgenfoto was ook toen nog geen volledige remineralisatie van het skelet opgetreden.

Het geringe percentage calcium, dat na het infuus in het lichaam achterbleef, kan erop duiden, dat ook het extra via de darm geresorbeerde calcium bij deze therapie het lichaam weer in vergrote mate zal hebben verlaten.

De calciuminfuusproef bij Christien zou een aanwijzing kunnen zijn, dat de dosering vit. D bij haar te hoog was en dat het juistere geweest zou zijn om de therapie geleidelijker op te voeren. Minder hoge doses vit. D zouden waarschijnlijk een geringer osteolytisch effect gegeven hebben. Het is echter niet zeker, of het positieve effect op de darm met een geringere dosering niet evenzeer, of in nog sterkere mate, zou zijn afgenomen. Dan zou het uiteindelijk resultaat nog geringer zijn geweest.

CONCLUSIE

Met de calciumretentieproef na 12 en 24 uur kregen wij een goed inzicht in de mineralisatietoestand van het skelet van enkele kinderen met primaire vit. D-refractaire rachitis, zowel vóór als tijdens de behandeling met hoge doses vitamine D.

Vóór het begin van de therapie bleek de calciumretentie verhoogd te zijn (Ineke en Christien), passend bij een toestand van hypomineralisatie. Dit pleit ervoor, dat bij deze ziekte geen ernstig defect in het skelet zelf bestaat.

Tijdens de therapie bleken remineralisatie, hypermineralisatie en hypomineralisatie van het skelet zeer geleidelijk verlopende processen te zijn.

Bij John bleek de proef een vroegtijdige informatie over de hypermineralisatie te kunnen geven, voordat de calciurie abnormaal was verhoogd en voordat dit op de röntgenfoto zichtbaar was. Bij Ineke en Christien bleek, dat een verminderde kalkhonger van het skelet niet alleen veroorzaakt kan worden door een hypermineralisatie, doch dat het ook het gevolg kan zijn van de zeer hoge doses vit. D, reeds voordat normale mineralisatie was opgetreden. Vooral bij Christien wijst de proef zeer duidelijk op de tegengestelde werkingen van vit. D in hoge dosering.

De consequentie voor de practijk uit de waarneming bij Christien zou kunnen zijn, dat een geleidelijk opvoeren van de dosis vit. D bij het begin van de therapie te prefereren is boven te hoge doses ineens, niet alleen vanwege het groter gevaar van overdosering, doch ook ter wille van een beter effect. Dit is echter niet bewezen.

De infuusproef bevestigde ook, dat de calciurie, wil men streven naar een normale mineralisatie, verhoogd *moet* zijn .De mate, waarin deze verhoging plaats vindt, is afhankelijk van de resultante tussen de gewenste werking van hoge doses vit. D op de darmresorptie en de tegelijkertijd optredende verhoogde osteolyse.

De calciuminfuusproef bleek een steun te zijn voor een regeling op geleide van de quantitatief bepaalde calciurie. De calciuriewaarden volgden, zij het enigszins grover, het proces van remineralisatie en demineralisatie, zoals wij dit uit de waarnemingen met de infuusproef leerden kennen.

V b De Calciuminfuusproef ter bepaling van de functie van de bijschildklieren

DE CALCIUMINFUUSPROEF ALS BIJSCHILDKLIERFUNCTIEPROEF

Na kunstmatige hypercalciëmie stijgt bij normale personen het fosfaatgehalte in het bloed, terwijl de fosfaturie afneemt als gevolg van een verhoging van de tubulaire terugresorptie.

Door Howard is de calciuminfuusproef in 1953 in de kliniek geïntroduceerd als functieproef van de bijschildklieren. De verbeterde tubulaire terugresorptie van fosfaat wordt nl. opgevat als een tijdelijke remming van de bijschildklieren. Bij hypoparathyreoïdie bestaat immers een verhoogde, bij hyperparathyreoïdie een verlaagde terugresorptie voor fosfaat.

Voor de opvatting, dat de infuusproef een functieproef is van de bijschildklieren pleiten de volgende argumenten:

- 1 dat het calciuminfuus bij patiënten met een adenoom van de bijschildklieren en bij patiënten met hypoparathyreoïdie vaak geen verminderde fosfaatdiurese geeft; bij de eerste omdat de bijschildklieren niet af te remmen zijn, bij de tweede omdat er geen bijschildklieren zijn om af te remmen.
- 2 dat bij gelijktijdige toediening van parathormoon aan het calciuminfuus de verbetering van de tubulaire terugresorptie van fosfaat niet, of in verminderde mate, optreedt (Nordin 1954, Thompson 1957).

Het is echter nog niet bewezen, dat inderdaad de bijschildklieren voor het genoemde fenomeen in hoofdzaak aansprakelijk zijn. Chambers (1956) e.a. vonden, dat bij tien van de twaalf patiënten met een duidelijke hypoparathyreoïdie een overeenkomstige stijging van het serumfosfor optrad na een calciuminfuus als bij normale personen. Sanderson (1960) nam tussen twee groepen honden, met en zonder bijschildklieren (na een totale thyroparathyreoïdectomie), geen verschil waar in de verbetering van de tubulaire terugresorptie voor fosfaat, tijdens en na een calciuminfuus. Hij concludeert, dat de bijschildklieren, althans bij honden, niet verantwoordelijk zijn voor het genoemde fenomeen.

Bij onze normale kinderen was de reactie van fosfaturie en fosfatemie, zoals dit bij volwassenen beschreven wordt. Bij allen daalde de

fosfaturie op de infuusdag, vergeleken bij de contrôledag (uitgezonderd één kind, C. de B.).

De fosfatemie nam bij alle kinderen aan het einde van het infuus toe en steeg hierna meestal nog hoger. Wij vonden vier uur na het infuus de hoogste waarden (zie tabel 15).

DE CALCIUMINFUUSPROEF ALS BIJSCHILDKLIERFUNCTIEPROEF BIJ DRIE PATIENTEN MET PRIMAIRE VITAMINE D-REFRACTAIRE RACHITIS

Het verloop van de fosfaturie en van de fosfatemie bij onze patiënten verschilde niet van het verloop bij normale kinderen. Als regel waren een duidelijke daling van de fosfaturie en een duidelijke stijging van de fosfatemie te constateren (tabel 18).

De fosfatemie steeg minder, als een verhoogde en meer, indien een verlaagde kalkhonger van het skelet werd gevonden.

Dit is in overeenstemming met de literatuur. Waarschijnlijk berust dit op het feit, dat calcium in het bot wordt afgezet als calcium/fosforverbinding (Lichtwitz 1956, Courvoisier 1956, Birkenhäger 1959) leverde hier, met experimenten met behulp van calciuminjecties, ook goede argumenten voor.

In fig. 14 en 15 zien wij, hoe de fosfaturie tijdens en tot acht uur na het infuus zeer sterk daalt, terwijl de kreatininurie (als maat van de glomerulusfunctie) niet verandert.

De tubulaire terugresorptie van fosfaat wordt sinds Schaaf en Kyle (1954) meestal in combinatie met een gelijktijdige kreatinineklaring aangegeven als % T.R.P. (dat is de procentuele terugresorptiecoëfficiënt voor fosfaat).

Hierbij kan een 2×2 uursklaring verricht worden (Schaaf en Kyle 1954, Chambers 1956). Men kan de tijd ook korter nemen (o.a. Steendijk 1959). Het voordeel van de langere periode is, dat in het bijzonder kinderen gemakkelijker spontaan uitplassen. Het voordeel van een kortere periode is, dat de bloedwaarden (bepaald uit een bloedmonster, afgenomen in het midden van de proef) een betrouwbaarder maat vormen voor de werkelijke bloedwaarden tijdens de gehele periode. Wij verkozen om bovengenoemde reden de periode van 2×2 uur.

Methode

De kinderen waren tijdens de proef nuchter. Wel werd 300 à 400 ml water gegeven. Het verzamelen van de 4 uurs-urine gebeurde als regel

van 8-12 uur (soms van 7-11 of van 9-13 uur). De tijden staan in tabel 19 vermeld.

De tijden van uitplassen behoeften hierbij niet op de minuut nauwkeurig te worden vermeld, daar de tijdsfactor bij deze gelijktijdige klaring van fosfaat en kreatinine bij de berekening wordt geëlimineerd.

In het midden van de periode werd venapunctie verricht. In bloed en urine werd het fosfor- en kreatininegehalte bepaald (voor de methodiek van deze bepalingen zie appendix). Bij de klaringen tijdens een calciuminfuus werd geen extra vocht per os gegeven. Op de infuusdagen werd, gezien de lange duur van de verscheidene klaringsperioden, wel voeding gebruikt.

Berekening:

$$\frac{\text{Fosfaatklaring}}{\text{Kreatinineklaring}} = \frac{\text{Cl}_P}{\text{Cl}_{\text{Kreat}}} = \frac{P_U \times \text{Kreat}_S}{\text{Kreat}_U \times P_S}$$

$$\% \text{ T.R.P.} = 100 - \text{Cl}_P / \text{Cl}_{\text{Kreat}} \times 100$$

Normaal $> 85\%$

$< 85\%$ bij a) hyperparathyreoïdie
b) tubulusdefect

P_U = fosfaat in urine

P_S = fosfaat in serum

Kreat_U = kreatinine in urine

Kreat_S = kreatinine in serum

Resultaat

In tabel 19 worden de getallen van de procentuele tubulaire terugresorptie voor fosfaat gegeven, vóór en tijdens de therapie. Tevens worden de waarden vermeld tijdens en na een calciuminfuus.

Bespreking

Vóór de therapie bestaat bij alle patiënten een verminderde procentuele terugresorptie voor fosfaat. Dit is kenmerkend voor het ziektebeeld. Het wordt tegenwoordig meest als een secundair mechanisme opgevat (waarschijnlijk het gevolg van een hyperfunctie van de bijnieren) en niet als een primaire tubulusstoornis.

Tijdens de therapie verbeteren de waarden, maar blijven meestal nog verlaagd. Ook dit is kenmerkend voor het ziektebeeld (zie o.a. Steendijk 1959). In een deel van de gevallen is dit waarschijnlijk het gevolg van een te geringe vitamine D-werking, waarbij nog een hyperfunctie van de bijnieren optreedt, als vóór de therapie. In een

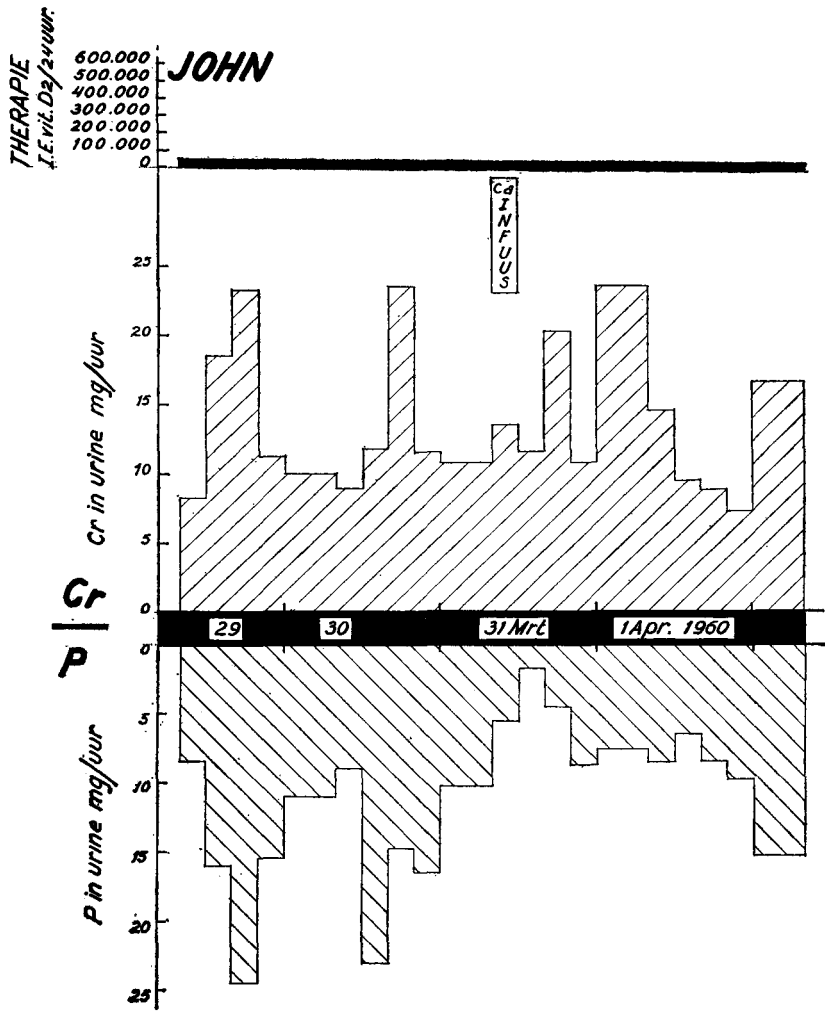


Fig. 14. De uitscheiding van fosfaat en van kreatinine vóór, tijdens en na een calciuminfuus bij een patiënt met primaire vitamine D-refractaire rachitis.

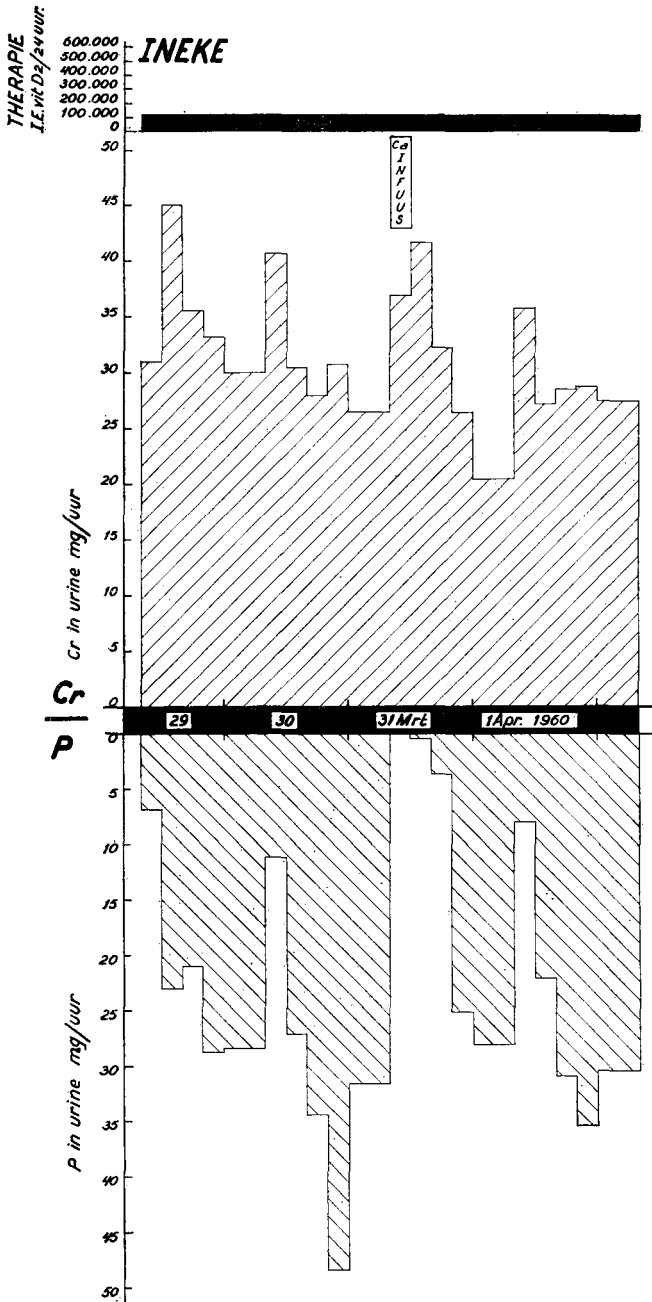


Fig. 15. De uitscheiding van fosfaat en van kreatinine vóór, tijdens en na een calciumfuus bij een patiënte met primaire vitamine D-refractaire rachitis.

	JOHN				INEKE				CHRISTIEN			
	Datum uur	Cl _p ml/min./1.73m ²	Cl _{kreat.} ml/min./1.73m ²	T.R.P. %	Datum uur	Cl _p ml/min./1.73m ²	Cl _{kreat.} ml/min./1.73m ²	T.R.P. %	Datum uur	Cl _p ml/min./1.73m ²	Cl _{kreat.} ml/min./1.73m ²	T.R.P. %
Voor therapie	30.5.'56 9-13	15,0	77,4	80,6	20.11.'58 9-11	20,5	90,3	77,3	1.6.'58 7-11	20,3	138,6	85,4
	1.6.'56 9-13	25,2	120,4	79,1	24.11.'58 7-11	19,7	107,0	81,6	17.2.'59 7-11	20,5	94,9	78,4
Tijdens en na een Ca-infuus	9.12.'58 9-13	13,3	81,3	83,7	9.12.'58 9-13	1,4	120,6	98,8	19.2.'59 9-13	1,4	125,2	98,9
	* 11-15	14,3	170,1	91,6	×	11-15	3,7	116,4	×	—	116	> 99,9
	13-17	18,9	278,1	93,2	13-17	4,9	120,0	95,9	13-17	0,6	120,2	99,5
Tijdens therapie	24.11.'58 9-13	17,7	86,2	79,5	28.3.'59 8-12	25,0	136,5	81,7	14.4.'59 8-12	22,2	146,1	84,8
	28.5.'59 8-12	14,8	99,9	85,2	7.4.'59 8-12	15,6	197,5	85,5	12.5.'59 8-12	15,7	128,4	87,8
	19.11.'59 8-12	21,3	130,5	83,7	12.5.'59 8-12	10,4	139,3	92,5				
	25.3.'60 8-12	27,2	97,4	72,1	16.9.'59 8-12	15,4	103,1	88,2				
					25.3.'60 8-12	15,0	121,6	87,7				

$$\text{T.R.P. (\%)} = 100 - \frac{\text{Cl}_p}{\text{Cl}_{\text{Kreat.}}} \times 100$$

$$\left(= 100 - \frac{P_U \times \text{Kreat.}_S}{\text{Kreat.}_U \times P_S} \times 100 \right)$$

Cl_p = fosfaatklaring

Cl_{Kreat.} = kreatinineklaring

P_U = fosfaat in urine

P_S = fosfaat in serum

Kreat._U = kreatinine in urine

Kreat._S = kreatinine in serum

Tabel 19. De procentuele tubulaire terugresorptie voor fosfaat (T.R.P.) bij drie patiënten met primaire vitamine D-refractaire rachitis, vóór en tijdens de therapeutische regeling en na een calciuminfuusproef.

* Therapie: 250.000 I.E vit D₂/24 uur

× Therapie: geen

ander deel is het waarschijnlijk het gevolg van de fosfaturische werking van vitamine D in hoge dosering.

Bij de fosfaturische werking van vitamine D in hoge dosering speelt een verhoogde glomerulusfiltratie waarschijnlijk een belangrijke rol (Harrison 1953, Klein 1953). Een aanwijzing hiervoor is de sterk verhoogde kreatininurie bij John na het infuus van 9.12.1958 tijdens hoge dosering vit. D (250.000 I.E./dag) en de niet abnormaal verhoogde kreatininurie na het infuus (3.3.1960) tijdens een lagere dosering vit. D (45.000 I.E./dag) (zie tabel 19 en fig. 14).

Tijdens, en speciaal na een calciuminfuus, treedt bij alle drie patiënten een bijna maximale tubulaire terugresorptiecoëfficiënt voor fosfaat op. Dit zelfde is de laatste jaren bij meer patiënten met dit ziektebeeld beschreven (Royer 1956, Hooft 1958, Lestradet 1958, Field 1959 en Fraser 1959).

Alleen door Lestradet zijn kinderen vermeld, bij wie juist vermindering van de terugresorptie voor fosfaat na een calciuminfuus optrad. Dit kon of op een echte tubulaire fosfaatdiabetes, of op een te lage dosis calcium in het infuus wijzen. In het laatste geval zou na een hogere dosis calcium wél een betere terugresorptie optreden. Bij een van de twee patiënten kon de proef met een hogere dosis intraveneus calcium herhaald worden, waarmee inderdaad een normale tubulaire terugresorptiecoëfficiënt voor fosfaat werd verkregen (Royer, persoonlijke mededeling).

De normalisering van de tubulaire terugresorptie van fosfaat na een calciuminfuus wijst erop, dat de tubulus bij deze kinderen bij een goed calciumaanbod tot normale functie in staat is en dat de tubulusstoornis als een secundair mechanisme opgevat kan worden. Het is echter hiermee niet bewezen, of dit secundaire mechanisme het gevolg is van een hyperparathyreoïdie. Dit zal waarschijnlijk pas mogelijk zijn, als het parathormoon in het bloed bepaald kan worden.

Samenvatting

Na de toepassing van het vitamine D is een nieuw ziektebeeld naar voren gekomen, rachitis namelijk, die niet geneest na behandeling met de gebruikelijke dosering vitamine D. Van deze vitamine D-refractaire rachitis blijken verschillende vormen te bestaan. Men onderscheidt thans: glomerulaire rachitis, tubulaire acidose, syndroom van De Toni-Debré-Fanconi en primaire vitamine D-refractaire rachitis. Deze ziektebeelden worden in HOOFDSTUK I nader besproken. De differentiëring van deze vormen is van belang met het oog op de therapie.

Tot voor enkele jaren werden al deze vormen als 'renale rachitis' betiteld, daar zich bij alle een excessieve fosfaatuitscheiding in de urine voordoet als gevolg van een verminderde terugresorptie in de niertubulus (bij de glomerulaire vorm is dit tubuluslek gemaskeerd). Bovendien hebben zij alle nog andere nierafwijkingen gemeen (uitgezonderd de primaire vit. D-refractaire rachitis).

Behalve een verhoogde fosfaatuitscheiding via de nier, blijken deze ziektebeelden echter ook een verhoogde calcium- (plus fosfaat)-uitscheiding in de darm te hebben (uitgezonderd de vormen met acidose). Verscheidene onderzoekers stellen de laatste jaren de stoornis in de darm primair aansprakelijk voor het ontstaan van de rachitis; het fosfaatlek in de nier wordt secundair hieruit verklaard. Alleen bij de tubulaire acidose wordt de rachitis waarschijnlijk primair door een stoornis in de nier veroorzaakt.

HOOFDSTUK II is gewijd aan de primaire vitamine D-refractaire rachitis. Na de kliniek, de biochemie, de röntgenologie, de pathologische anatomie, de differentiële diagnose en de erfelijkheid wordt op de pathogenese van het ziektebeeld nader ingegaan.

De oorzaak van de primaire vitamine D-refractaire rachitis is een stoornis in de fysiologische werking van vitamine D. Zo lang deze werking nog niet geheel duidelijk is, zullen verschillende opvattingen over de pathogenese naast elkaar blijven bestaan.

De voornaamste theorieën zijn die van Albright (1937), die uitgaat van een primaire stoornis in de darm wat betreft de resorptie van calcium, en die van Fanconi (1952), die een primaire stoornis in de nier aanneemt wat betreft de terugresorptie van fosfaat: „fosfaatdiabetes”. Voor de eerste opvatting pleit, dat de directe werking van vitamine D op de darm vaststaat; een directe werking van vitamine D op de niertubulus is niet bewezen. De voorstanders van een stoornis in de nier voeren als voornaamste argument aan, dat niet alleen vóór

de therapie, doch ook daarna een verhoogde fosfaatuitscheiding van de nier bestaat.

De laatste jaren keren vele onderzoekers tot de theorie van Albright terug. Het blijkt namelijk, dat de tubulus bij patiënten met primaire vitamine D-refractaire rachitis wél tot normale functie in staat is. Het fosfaatlek vóór de therapie wordt verklaard door een hyperfunctie van de bij schildklieren. Na de therapie wordt de verhoogde fosfaturie veroorzaakt door de werking van vitamine D in zeer hoge dosering.

Op de tegengestelde werkingen van vitamine D in fysiologische (gamma's) en in farmacologische (mg) dosering berusten ook de moeilijkheden bij de therapie. De hoge doses vitamine D, die noodzakelijk zijn om de resorptie van calcium (en fosfaat) in de darm te verbeteren, hebben tegelijkertijd het nadelig effect van een verhoogde uitscheiding van calcium en fosfaat in de urine. Dit leidt spoedig tot vitamine D-intoxicatie, vaak reeds vóórdát een volledige remineralisatie van het skelet is opgetreden. De criteria voor een goede en tevens veilige regeling zijn nog onvoldoende.

Bij de therapeutische regeling is het van belang vitamine D-intoxicatie te voorkomen. Hierbij is de contróle primair gericht op het vermijden van hypercalciëmie. De laatste jaren is o.a. door Van Buchem en Takens (1956) meer de aandacht gevestigd op het feit, dat bij intacte nierfunctie hypercalciurie steeds aan hypercalciëmie voorafgaat. Een contróle, die primair gericht is op de calciurie, is dan ook veiliger.

Als maat voor de calciurie wordt vaak de reactie van Sulkowitch gebruikt. Deze geeft echter een grove schatting en is bovendien sterk afhankelijk van de concentratie van de urine. Bij een hoge calciurie blijkt vaak een verminderde concentratie te bestaan, waardoor, ondanks toename van de calciurie, de reactie van Sulkowitch niet sterker positief wordt. De laatste jaren wordt dan ook steeds meer de quantitative bepaling van de calciurie aanbevolen. Getallen hiervan zijn nog slechts sporadisch beschreven.

Aan het slot van hoofdstuk II wordt de prognose van de primaire vit. D-refractaire rachitis besproken. Het resultaat van de behandeling, in het bijzonder wat betreft de lengtegroei, is afhankelijk van een vroeg begonnen, continu doorgevoerde, optimale onderhoudsdosis.

HOOFDSTUK III bevat de bespreking van drie patiënten met primaire vitamine D-refractaire rachitis.

Bij John, geboren in 1952, werd de ziekte in 1955 herkend. Hij had een grote achterstand in lengte en een ernstige O-stand van de benen.

Daar hij aanvankelijk niet reageerde op hoge doses vitamine D, werd hij voor absoluut vitamine D-resistent gehouden. Later werd een hernieuwde poging met nog hogere doses vitamine D gedaan. 150.000 I.E. vit. D/dag gedurende twee maanden gaven geen enkel effect. Na verhoging van de dosering tot 500.000 I.E. vit. D/dag werd spoedig verbetering verkregen. Later trad tijdens een dosering van 120.000 I.E./dag een beginnende vitamine D-intoxicatie op. De therapie werd tijdelijk gestaakt. Na hervatting met veel lagere doses bleek hij met 30.000 I.E. tot 45.000 I.E. vit D/dag gedurende een jaar goed gereguleerd te zijn. Hierna was weer verhoging van de dosis tot 60.000 I.E. vit. D nodig om een terugval naar de rachitische toestand te voorkomen. Het resultaat van de therapie bij John was goed. De benen werden recht en de lengtegroei nam toe.

Ineke, geboren in 1948, kwam in 1958 voor het eerst bij ons. Zij was te klein, had O-benen en klaagde over moeheid en pijn, speciaal na lopen. Reeds was herhaalde malen osteotomie verricht, zonder blijvend resultaat. Bij haar werden tijdens de therapie nimmer een normaal röntgenbeeld en een normalisering van het alk. fosfatasegehalte verkregen, omdat voordien hypercalciurie en gedurende één periode hypercalciëmie optraden. De klachten van moeheid en pijn namen af. De lengtegroei nam toe, doch niet in die mate, dat herstel van de genua vara bereikt kon worden.

Christien, geboren in 1952, kwam in 1955 onder onze behandeling. Zij had een klinisch zeer lichte vorm van primaire vitamine D-refractaire rachitis. Het stellen van de indicatie tot therapie met zeer hoge doses vitamine D was bij haar moeilijk. Het toenemen van de botdeformiteiten en het achterblijven in lengtegroei deden ons tenslotte ertoe besluiten. In korte tijd werd met zeer hoge doses vitamine D een duidelijk effect op de rachitische symptomen verkregen.

Bij alle drie de kinderen waren in de familie-anamnese geen aanknopingspunten voor hereditaire aanwezig. Bij de beide ouders van John en Ineke en bij de moeder van Christien was het fosfaatgehalte in het bloed normaal.

Wij gingen bij de therapeutische regeling allengs meer waarde hechten aan de quantitatief bepaalde calciurie. In HOOFDSTUK IV wordt hier nader op ingegaan.

Bij onze patiënten met primaire vit. D-refractaire rachitis gaf de quantitatief bepaalde calciurie een goede informatie over de mineralisatietoestand van het skelet. Indien er aanwijzingen waren voor een onderdosering met vitamine D, bleek de calciurie reeds enige tijd aan

daling onderhevig. Bij symptomen van overdosering was de calciurie reeds enige tijd tevoren duidelijk verhoogd. Hypercalciurie ging steeds aan hypercalciëmie vooraf. Wij trachtten de grenzen van de calciurie te bepalen, waartussen een veilige en goede regeling plaats kan vinden.

De calciurie dient uitgedrukt te worden in mg/kg/24 uur. Daar het opvangen van 24-uurs urine vaak op onnauwkeurige wijze plaats vindt en speciaal bij kleine kinderen op moeilijkheden stuit, gingen wij na of de calcium/kreatinineverhouding in een willekeurige portie urine (vgl. Nordin 1959) een bruikbare maat was voor de calciurie per 24 uur. Wij hebben daartoe bij twee patiënten met primaire vitamine D-refractaire rachitis (tijdens een onderhoudsdosis vitamine D) en bij twee normale kinderen gedurende verscheidene dagen het calcium- en kreatininegehalte in 24-uurs-urine en tevens in diverse porties bepaald. De resultaten werden statistisch bewerkt. Het bleek, dat de calcium/kreatinineverhouding in een willekeurige portie urine een bruikbare maat was voor de calciumuitscheiding in de urine per 24 uur.

Wij stelden in navolging van De Haas (1957), dat de calciurie bij deze patiënten tijdens optimale therapeutische regeling hoger moet liggen dan normaal als gevolg van de osteolytische werking van vitamine D in hoge dosering.

Het bepalen van de bovengrens is in de practijk het belangrijkste. Voor de maximaal toelaatbare calciurie werd een grens aangenomen van 10 mg/kg/24 uur. Daar de calciumrijkdom van de voeding bij deze kinderen van invloed blijkt te zijn op de mate van calciurie, dient de voeding tijdens het verzamelen van de urine vrij constant te zijn aan calcium. Een normale voeding met \pm 500 ml melk en 25 gr kaas bleek hieraan te voldoen. De calcium/kreatinineverhouding in een willekeu-

rige portie urine bedraagt bij de gestelde grens $\frac{10}{\text{kreat.}/\text{kg}/24 \text{ uur (mg)}}$ dat is \pm 0,50 — 0,70. De glomerulusfunctie wordt bij deze grens intact verondersteld.

Als minimaal benodigde calciurie werd een grens van 4 mg/kg/24 uur aangenomen ($\text{Ca}/\text{kreat.} > \frac{4}{\text{kreat.}/\text{kg}/24 \text{ uur (mg)}}$), dat is \pm 0,20 — 0,30). Bij een calciurie beneden deze grens is een terugvallen tot de rachitische toestand te verwachten.

In HOOFDSTUK V toetsten wij de waarde van de calciurie nader met behulp van een calciuminfuusproef, als maat voor de mineralisatie-toestand van het skelet (Schilling 1951). Daar van kinderen geen nor-

maalwaarden bekend zijn, hebben wij de proef ook bij een aantal „normale” kinderen toegepast. Wij bepaalden de procentuele retentie na 24 uur (vgl. o.a. Howard 1953), na 12 uur (vgl. Nordin en Fraser 1956) en na 4 uur (vgl. Finlay, Nordin en Fraser 1956). De waarden van de 12- en 24 uurs-retentie bij kinderen bleken overeen te komen met die van volwassenen.

Bij de patiënten met primaire vitamine D-refractaire rachitis werd op deze wijze een inzicht in de mineralisatietoestand van het skelet verkregen vóór en tijdens de therapeutische regeling.

Vóór het begin van de therapie werd de infuusproef toegepast bij Ineke en bij Christien. De procentuele retentie was verhoogd, passend bij een toestand van hypomineralisatie.

Tijdens de therapie bleken remineralisatie, hypermineralisatie en demineralisatie zeer geleidelijk verlopende processen te zijn. Bij John bleek de proef een vroegtijdige informatie over de hypermineralisatie te kunnen geven vóórdat de calciurie abnormaal verhoogd was en vóórdat dit op de röntgenfoto zichtbaar werd. Bij Ineke en Christien bleek, dat hypercalciurie niet alleen veroorzaakt kan worden door een hypermineralisatie, doch dat deze ook het gevolg kan zijn van de osteolytische werking van de zeer hoge doses vitamine D. Vooral bij Christien wees de proef zeer duidelijk op de tegengestelde werkingen van vitamine D in hoge dosering.

De calciuminfuusproef was een steun voor een therapeutische regeling op geleide van de quantitatief bepaalde calciurie. De calciuriewaarden volgden, zij het soms iets grover, het proces van remineralisatie en demineralisatie, zoals wij dit uit de waarnemingen met de infuusproef leerden kennen. De infuusproef bevestigde, dat de calciurie bij het streven naar een normale mineralisatie hoger *moet* zijn dan normaal.

De calciuminfuusproef werd tevens toegepast als functieproef van de bijnieren, vgl. Howard (1953). Bij alle drie de patiënten werd tijdens en na het calciuminfuus een normalisatie van de tubulaire terugresorptiecoëfficiënt voor fosfaat verkregen.

Conclusies

Op grond van de gegevens uit de literatuur en van het eigen onderzoek kwamen wij tot het volgende schema voor de diagnostiek en de therapie van de primaire vitamine D-refractaire rachitis.

CRITERIA VOOR DE DIAGNOSE

I RACHITIS

„een tekortschieten van de mineralisatie bij het groeiende kind”.

De diagnose wordt gesteld op:

- a) de röntgenfoto (foto van pols en knie).
- b) hypocalciurie (behalve bij de vormen met acidose)
 - 1 in 24 uurs-urine ($< 1 \text{ mg/kg/24 uur}$),
 - of
 - 2 in een willekeurige urineportie ($\text{Ca/kreat.} < 0,07$),
eventueel
 - 3 in nuchtere ochtendurine (reactie van Sulkowitch negatief;
in urine met een laag s.g. heeft deze weinig waarde).
- c) hypofosfatemie (behalve bij de glomerulaire rachitis).
- d) een verhoogd alk. fosfatase in het serum (dit symptoom ontbreekt, vooral bij oudere personen, wel eens).

II VITAMINE D-REFRACTAIRE RACHITIS

„rachitis, welke niet geneest na behandeling met in totaal 200.000 I.E. vitamine D”.

De diagnose wordt gesteld op de uitsluiting van vit. D-deficiëntie door:

- a) anamnese
 - 1 vitamine D-gebruik,
 - 2 resorptiestoornis voor vet (volumineuze vette ontlasting),
 - 3 snelle groei.
- b) een proefkuur met vitamine D (200.000 I.E., in één of meerdere malen toegediend).

III PRIMAIRE VITAMINE D-REFRACTAIRE RACHITIS

„vitamine D-refractaire rachitis, met uitsluiting van andere bekende vormen”.

De diagnose wordt gesteld op de uitsluiting van andere vormen van vit. D-refractaire rachitis:

a) glomerulaire rachitis.

Kenmerkend hiervoor:

- 1 urine: albuminurie en sedimentsafwijkingen, stoornis in het concentratievermogen (s.g. < 1020),
- 2 bloed: uremie, hyperfosfatemie, acidose.

b) tubulaire acidose.

Kenmerkend hiervoor:

- 1 urine: onvermogen tot vorming van zure urine met $\text{pH} < 5,5$ (eventueel na te gaan na toediening van $0,1 \text{ gr NH}_4\text{Cl/kg/os}$, vlg. Wrong),
- 2 bloed: acidose, hyperchloremie.

c) tubulair syndroom van De Toni-Debré-Fanconi.

Kenmerkend hiervoor:

- 1 urine: hyperaminoacidurie (α -amino-N $> 2\%$ van het totaal-N) met pathologische aminozuuruitscheiding, glucosurie, onvermogen tot vorming van zure urine ($\text{pH} < 5,5$),
- 2 bloed: acidose, (soms) hypokaliëmie,
- 3 (soms) cystinosis (spleetlamponderzoek van de ogen, eventueel beenmergonderzoek).

De diagnose primaire vit. D-refractaire rachitis wordt bevestigd door:

a) een goede algemene toestand van de patiënt.

b) een verlaagde tubulaire terugresorptiecoëfficiënt voor fosfaat (T.R.P. $< 85\%$, zie pag. 147).

c) het familiair voorkomen (dit is echter geen obligaatsymptoom).

Na te gaan:

- 1 anamnese,
- 2 het fosfaatgehalte in het serum bij de ouders.

CRITERIA VOOR DE THERAPIE

Indicatie tot therapie:

- a) duidelijke hypomineralisatie van het skelet, aanleiding gevend tot deformiteiten of ernstige subjectieve klachten (pijn en vermoeidheid speciaal na lopen).
- b) een duidelijk achterblijven in lengtegroei, bij nog niet gesloten epifysairlijnen.

Vorm van therapie:

Vitamine D₂ of vitamine D₃, per os, in dagelijkse dosering; Meestal gebruikt men calciferol (1 tablet calciferol bevat 30.000 I.E. vit. D₂).

Therapeutische regeling

Een primair op de calciurie gerichte contrôle is te prefereren boven een contrôle, primair gericht op de calciëmie. Bij intacte nierfunctie gaat hypercalciurie steeds aan hypercalciëmie vooraf.

I THERAPEUTISCHE DOSIS

Men moet hierbij boven een zekere, individueel verschillende, dosis stijgen.

Dagdosering tussen 100.000 I.E. en 500.000 I.E. vitamine D.

- a) beginnen met 90.000 I.E. vit. D/dag,

na 7 dagen 150.000 „ „ „ „ „

„ 14 „ 210.000 „ „ „ „ „

„ 21 „ 300.000 „ „ „ „ „

hierna elke 7 dagen 90.000 I.E. vit. D/dag stijgen, tot de reactie van Sulkowitch duidelijk positief wordt.

Contrôle: Dagelijks de reactie van Sulkowitch in nuchtere morgenurine (s.g. minstens 1015).

- b) Na duidelijk positief worden van de reactie van Sulkowitch moet men de dosering van het vitamine D langzamer opvoeren op geleide van de quantitatief bepaalde calciurie (b.v. stijgen met 30.000 tot 60.000 I.E. vit. D/7 à 14 dagen), tot normalisering van de röntgenfoto en van het alk. fosfatasegehalte, tenzij de calciurie regelmatig > 10 mg/kg/24 uur bedraagt (of Ca/kreat. $> 0,70$). In beide gevallen gaat men over op de onderhoudsdosis.

Contrôle:

- 1 urine: calcium in 24 uurs-urine of Ca/kreat.-verhouding in een willekeurige portie (2 ×/week),
- 2 bloed: fosfor, alk. fosfatase en calcium (1×/2 weken),
Bij hypercalciurie van ± 10 mg/kg/24 uur dient vaker het calciumgehalte in het bloed gecontrôleerd te worden, evenals het ureum- of kreatininegehalte. Bij een calciëmie > 12 mg % moet de therapie tijdelijk gestaakt worden.
- 3 röntgenfoto van pols of knie (1 ×/3 weken).

II ONDERHOUDSDOSIS

Ook hier gaat het om een individuele regeling; grafisch uitzetten van de gegevens is gewenst. Men moet koersen tussen onderdosering (terugval tot rachitis) en overdosering (vit. D-intoxicatie). De dosis ligt in het algemeen tussen 50.000 en 150.000 I.E. vit. D/dag ($\pm 1/3$ - $1/2$ van de laatst gebruikte dosering).

Het ideaal van een normale röntgenfoto en een normaal alkalisch fosfatasegehalte in het serum is vaak niet te bereiken wegens symptomen van overdosering.

a) Contrôle op overdosering.

Vermijden van:

- 1 klinische intoxicatiesymptomen (speciaal nycturie, dorst, anorexie, slecht humeur),
- 2 stoornis in de nierfunctie,

Vooraf bij hypercalciurie heeft het nagaan hiervan zin.

Urine: alb. +, sediment: cylinders, erythrocyten; s.g. in nuchtere ochtendurine te laag. Bij hypercalciurie geen concentratieproef met beperking van vocht toepassen.

Bloed: ureum en kreatinine verhoogd.

- 3 Bij intacte nierfunctie een calciurie regelmatig > 10 mg/kg/24 uur,

2 × 24 uurs-urine in een uitgezuurde kolf met enkele druppels ijszijn. Als controle op de betrouwbaarheid kan tevens het kreatininegehalte bepaald worden. Tijdens het verzamelen van de urine kan het dieet normaal zijn, doch vrij constant aan melk (± 500 ml) en kaas (± 25 gr),

of Ca/kreat. regelmatig $> \frac{10}{\text{kreat./kg/24 uur (mg)}}$, dat is $\pm 0,50$ - $0,70$.

De Ca/kreat.-verhouding kan in twee of drie willekeurige dagporties bepaald worden. Voor het dieet geldt het zelfde als hierboven.

4 Calciëmie $> 12 \text{ mg } \%$,

Bij een calciëmie $> 12 \text{ mg } \%$ dient de therapie twee à drie weken gestaakt te worden. Indien de calciëmie weer normaal is, moet de therapie hervat worden met $\frac{2}{3}$ van de voorgaande onderhoudsdosis.

Contrôle van 1 t/m 4 aanvankelijk 1 \times /2 weken, later 1 \times /4 weken-1 \times /6 weken).

5 Na een calciuminfuus een procentuele retentie na 12 en 24 uur, R_{12} en R_{24} , $< 20 \%$ (zie pag. 122).

Een verminderde procentuele calciumretentie kan bij sommige patiënten (met een normale röntgenfoto, een normaal alk. fosfatasegehalte in het serum en een nog niet abnormaal verhoogde calciurie) een vroege aanwijzing zijn voor hypermineralisatie.

Vaak neigt men, uit angst voor overdosering, tot onderdosering met vitamine D. Bij een goede regeling dient de calciurie hoger te zijn dan normaal.

b) Contrôle op onderdosering.

Streven naar:

1 calciurie $> 4 \text{ mg/kg/24 uur}$ of

$$\text{Ca/kreat.} > \frac{4}{\text{kreat./kg/24 uur (mg)}}, \text{ dat is } \pm 0,20-0,30,$$

2 alk. fosfatase in serum zo mogelijk $< 15 \text{ B.E.}$,

3 röntgenfoto zo mogelijk normaal (contrôle 1 \times /3 maanden-1 \times /6 maanden),

4 fosfatemie zo mogelijk $> 3 \text{ mg } \%$.

De contrôle van 1, 2 en 4 aanvankelijk 1 \times /2 weken, later 1 \times /4 weken-1 \times /6 weken.

De therapeutische regulering dient tenminste tot aan de beëindiging van de lengtegroei te worden gegeven.

Bij langdurige bedrust dient de therapie verlaagd, bij volledige immobilisatie dient de therapie gestaakt te worden. Indien operatieve correctie nodig is, dient deze bij voorkeur aan het eind van de groeiperiode plaats te vinden; drie à vier weken tevoren moet de therapie gestaakt worden.

Summary and Conclusions

After the introduction into therapy of vitamin D a new clinical picture has come to the fore, viz. a form of rickets refractory to treatment with the usual dosage of vitamin D. Various types of this vitamin D-refractory rickets have been shown to exist. At present a distinction is made between: glomerular rickets, tubular acidosis, De Toni-Debré-Fanconi syndrome and primary vitamin D-refractory rickets. These clinical pictures are discussed in detail in CHAPTER I. The differentiation between these forms is of especial importance with regard to the different forms of therapy. (table 3)

Until a few years ago all these forms were called 'renal rickets', as all of them presented an excessive phosphate excretion in the urine due to decreased tubular reabsorption in the kidneys (this tubular leak is masked in the glomerular form). In addition, all of them have other renal affectons in common (with the exception of primary vitamin D-refractory rickets).

Apart from increased renal phosphate excretion, these affections are also attended by increased calcium plus phosphate excretion in the intestine (with the exception of the forms with acidosis). In recent years several investigators have primarily attributed the pathogenesis of rickets to the intestinal disturbance; the phosphate leak in the kidney is secondarily explained from this. Only in tubular acidosis is the rickets probably primarily caused by a renal disturbance. (table 4)

CHAPTER II deals with primary vitamin D-refractory rickets. After a description of the clinical, biochemical, radiological and morbid-anatomical aspects, the differential diagnosis and the heredity, the pathogenesis of the disease is discussed in detail.

The cause of primary vitamin D-refractory rickets is a disturbance in the physiological activity of vitamin D. As long as this activity is not yet quite clear, there will be various ideas on the pathogenesis.

The main theories are: of Albright (1937), who starts from a primary intestinal disturbance with respect to the calcium absorption, and of Fanconi (1952), who accepts a primary disturbance in the kidney as regards the reabsorption of phosphate: 'phosphate diabetes'. An argument in favour of the first hypothesis is that the direct action of vitamin D on the intestine is an established fact; a direct action of vitamin D on the renal tubulus has not been proved. The advocates of a renal disturbance advance as their main argument that not only

before the treatment, but also after it there is an increased renal phosphate excretion.

Of late years many investigators return to Albright's theory, as it has been shown that in patients with primary vitamin D-refractory rickets the tubulus is indeed capable of normal function. The disturbance before the therapy is explained from a hyperfunction of the parathyroid glands. After the therapy the raised phosphaturia is caused by the action of vitamin D in massive dosage.

The difficulties encountered in the therapy are also based on the opposite activities of vitamin D in physiological dosage (in γ) and in pharmacological dosage (in mg). The high doses of vitamin D necessary to improve the absorption of calcium (and phosphate) in the intestine, exert at the same time the harmful effect of an increased urinary calcium and phosphate excretion. This soon leads to vitamin D intoxication, often even before complete remineralization of the skeleton has occurred. So far there are insufficient criteria for a good and also safe regulation. An important care in the therapeutic regulation is the prevention of vitamin D intoxication, in which the primary aim is to prevent hypercalcaemia. In recent years various investigators (among whom Van Buchem and Takens (1956)) have called attention rather to the fact that in the case of an intact renal function hypercalciuria always precedes hypercalcaemia. A check primarily aimed at the calciuria, is therefore safer.

The Sulkowitch reaction is often used as a criterion for the calciuria. This reaction is only a rough estimate and is greatly dependent on the concentration of the urine. Serious calciuria is often attended by a decreased concentration, so that, in spite of the increase of the calciuria, the Sulkowitch reaction does not become stronger positive. Of late years the quantitative determination of the calciuria has therefore increasingly been recommended. Exact figures have so far only sporadically been described.

The prognosis of primary vitamin D-refractory rickets is discussed at the end of Chapter II. The therapeutic result, in particular as regards the growth in height, depends on an early instituted, continuously given, optimal maintenance dose.

CHAPTER III discusses three patients with primary vitamin D-refractory rickets.

In John, born in 1952, the disease was recognized in 1955. He was greatly in arrear as regards body height and had serious bow legs. As, in the beginning, he did not react to high doses of vitamin D, he

was regarded as absolutely vitamin D resistant. Later a renewed effort was made with higher doses of vitamin D. 150.000 I.U. vitamin D/day did not lead to a single effect during a period of two months. After increase of the dosage up to 500.000 I.U. vitamin D/day, improvement was soon obtained. Later, during a dosage of 120.000 I.U./day, an incipient vitamin D intoxication arose. The therapy was temporarily stopped. After resumption with much lower doses he proved to be well regulated for a year with 30.000-45.000 I.U. vitamin D/day. Subsequently an increase of the dosage up to 60.000 I.U. vitamin D was necessary to prevent his falling back to the rachitic condition. The therapeutic result in John was good. The legs became straight and his growth in height improved. (fig. I)

Ineke, born in 1948, was first seen by us in 1958. She was too small, had bow legs and complained of fatigue and pain, especially after walking. Osteotomy had been carried out several times already, without lasting result. A normal X-ray and a normalization of the alkaline phosphatase content had never been obtained in this patient, because hypercalciuria preceded and during one period hypercalcaemia. The fatigue and the pain became less. Her growth in height improved, but not to such an extent that recovery of the genua vara could be obtained. (fig. II)

Christien, born in 1952, came under our treatment in 1955. She had a clinically very mild form of primary vitamin D-refractory rickets. It was very difficult in this case to arrive at the indication for therapy with massive doses of vitamin D, but we finally decided to it because of the deterioration of the bone deformations and the retardation in longitudinal growth. A marked effect on the rachitic signs and symptoms was obtained in a short time with very high doses of vitamin D.

The family history of all three children did not give any evidence of hereditary factors. The blood phosphate content was normal in the two parents of John and Ineke and in the mother of Christien. (fig. III)

Gradually we began to attribute more value to the quantitative determination of the calciuria in the therapeutic regulation. This is dealt with in detail in CHAPTER IV.

In our patients with primary vitamin D-refractory rickets the quantitative determination of the calciuria gave good information about the state of mineralization of the skeleton. If there were indications of an underdosage with vitamin D, the calciuria proved to have been falling already for some time. In the case of signs and symptoms of

overdosage, the calciuria had already markedly been raised for some time before. Hypercalciuria always preceded hypercalcaemia. We tried to determine the limits of the calciuria between which a safe and efficient regulation could be established.

The calciuria should be expressed in mg/kg/24 hours. As the collection of the 24 hours' urine was often done in an inaccurate manner and frequently encountered difficulties especially in small children, we studied whether the determination of the calcium-creatinine ratio in any given portion of urine (according to Nordin, 1959) was a useful criterion for the calciuria per 24 hours. We therefore determined the calcium-creatinine ratio in 24 hours' urine, and also in various portions, in two patients with primary vitamin D-refractory rickets — during a maintenance dose of vitamin D — and in two normal children, during several days. The results were statistically elaborated. (fig. 6) It was shown that the calcium/creatinine ratio in any given portion of urine was a useful criterion for the calciuria per 24 hours.

In agreement with De Haas's ideas (1957) we accepted that the calciuria in these patients during optimal therapeutic regulation should be higher than normal, due to the osteolytic activity of vitamin D in massive dosage.

In practice the most important determination is that of the upper limit. A limit of 10 mg/kg/24 hours was accepted for the maximal permissible calciuria. As the calcium content of the food proves to be of influence on the degree of calciuria of these children, the nutrition should have a fairly constant calcium content during the collection of the urine. A normal diet with about 500 ml milk and about 25 g cheese proved to answer these requirements. The Ca/creat. ratio in any given

portion of urine is for the limit accepted: $\frac{10}{\text{creat./kg/24 hr (mg)}}$, i.e. about 0.50-0.70.

The glomerular function is assumed to be intact at this limit.

For minimally required calciuria a limit of 4 mg/kg/24 hours was accepted ($\text{Ca/creat.} > \frac{4}{\text{creat./kg/24 hr (mg)}}$, i.e. about 0.20-0.30).

If the calciuria falls below this limit, a return to the rachitic condition is to be expected.

In CHAPTER V the value of the calciuria was investigated in more detail with the help of a calcium infusion test as criterion for the state of skeletal mineralization (Schilling, 1951). As no normal values are known of children, we also performed the test in a number of 'normal'

children. We determined the procentual retention after 24 hours (according to Howard, 1953, among other authors), after 12 hours (according to Nordin and Fraser, 1956) and after 4 hours (according to Finlay, Nordin and Fraser, 1956). The values of the 12 and 24 hours' retention in children proved to correspond with those of adults. (table 16)

In this way an understanding of the state of skeletal mineralization was obtained in the patients with primary vitamin D-refractory rickets, before and during the therapeutic regulation.

Before the beginning of the therapy the infusion test was carried out in Ineke and Christien. The procentual retention was raised, corresponding with a state of hypomineralization.

During the therapy remineralization, hypermineralization and demineralization proved to be processes with very gradual courses. In John the test proved to give early information on the hypomineralization before the calciuria was abnormally raised and before this became visible on the X-ray. In Ineke and Christien it was shown that hypercalciuria not only can be caused by a hypermineralization, but that this may also be the result of the osteolytic activity of the very high doses of vitamin D. Especially in Christien the test very clearly pointed to the opposite activities of vitamin D in high dosage.

The calcium infusion test was a support for a therapeutic regulation guided by the quantitative determination of the calciuria. The calciuria values followed — although sometimes somewhat roughly — the process of remineralization and demineralization known from the observations with the infusion test. This test confirmed that, in aiming at a normal mineralization, the calciuria *must* be higher than normal.

The calcium infusion test was further applied as function test of the parathyroids, according to Howard (1953). In all three patients a normalization of the tubular reabsorption coefficient for phosphate was obtained during and after the calcium infusion. (table 19)

Based on the data from the literature and on our own investigations, we arrived at the following schema for the diagnosis and the therapy of primary vitamin D-refractory rickets.

DIAGNOSTIC CRITERIA

I RICKETS

„defective mineralization in the growing child”

The diagnosis is based on:

- a) The X-ray photo (photo of wrist and knee).
- b) Hypocalciuria (except in the forms with acidosis)
 - 1 in 24 hours' urine ($< 1 \text{ mg/kg/24 hours}$)
 - or
 - 2 in any given urine portion ($\text{Ca/creat.} < 0.007$)
 - or if desired
 - 3 in the fasting morning urine (Sulkowitch reaction negative).
(This is of little value in urine with a low specific gravity).
- c) Hypophosphataemia (except in glomerular rickets).
- d) Raised serum alkaline phosphatase (this symptom is sometimes absent especially in elderly subjects).

II VITAMIN D-REFRACTORY RICKETS

„rickets not healing after treatment with in total 200.000 I.U. vitamin D”

The diagnosis is based on the exclusion of vitamin D deficiency by:

- a) Past history:
 - 1 vitamin D consumption,
 - 2 absorption disturbance for fat (bulky fatty stools),
 - 3 rapid growth.
- b) A test course of treatment with vitamin D (200.000 I.U., administered in a single dose or in several doses).

III PRIMARY VITAMIN D-REFRACTORY RICKETS

„vitamin D-refractory rickets, with the exclusion of other known forms”

The diagnosis is based on the exclusion of other forms of vitamin D-refractory rickets:

- a) Glomerular rickets.
Characteristic of this is:
 - 1 urine: albuminuria and abnormal sediment, disturbance in the concentration power (s.g. < 1020),
 - 2 blood: uraemia,
hyperphosphataemia,
acidosis.
- b) Tubular acidosis.
Characteristic of this is:
 - 1 urine: incapacity to form acid urine with $\text{pH} < 5,5$ (if desired

to be verified after loading with NH_4Cl according to Wrong: after 0.1 g. $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{kg}$ by mouth the pH of the urine should fall to values lower than 5,5)

- 2 blood: acidosis,
hyperchloraemia.
- c) Tubular syndrome of De Toni-Debré-Fanconi.
Characteristic of this is:
 - 1 urine: hyperaminoaciduria (amino N $>$ 2 % of the total — N), with pathological amino-acid excretion (two-dimensional chromatogram),
glucosuria,
incapacity to form acid urine ($\text{pH} <$ 5,5),
 - 2 blood: acidosis,
(sometimes) hypopotassaemia,
 - 3 (sometimes) cystinosis (slit-lamp examination of the eyes, if desired examination of the bone marrow).

The diagnosis of primary vitamin D-refractory rickets is confirmed by:

- a) Good general condition of the patient.
- b) Lowered tubular reabsorption coefficient for phosphate (T.R.P. $<$ 85 %, see p. 147),
- c) the familial occurrence (this is however not obligatory)
 - 1 past history
 - 2 hypophosphataemia in one of the two parents.

THERAPEUTIC CRITERIA

Indication to the therapy:

- a) Manifest hypomineralization of the skeleton giving rise to deformities or serious subjective complaints (pain and fatigue, especially after walking).
- b) Manifest delay in longitudinal growth with still open epiphyseal lines.

Form of therapy:

Vitamin D_2 or vitamin D_3 by mouth in daily dosage. Usually calciferol is used (one tablet of calciferol contains 30.000 I.U. vitamin D_2).

Therapeutic regulation

A primary check on calciuria is to be preferred to a primary check on the calcaemia. In the case of an intact renal function hypercalciuria always precedes hypercalcaemia.

I THERAPEUTIC DOSES OF VITAMIN D

An individually greatly different barrier is to be broken through. Daily dosage between 100.000 and 500.000 I.U. vitamin D per day.

a) To begin with 90.000 I.U. vitamin D per day.
after 7 days 150.000 I.U. vitamin D/day
after 14 days 210.000 I.U. vitamin D/day
after 21 days 300.000 I.U. vitamin D/day
subsequently the dosage to be raised every seven days by 90.000 I.U. vitamin D/day, until the Sulkowitch reaction becomes clearly positive.
Check: daily Sulkowitch reaction in the fasting morning urine (s.g. at least 1015).

b) After the Sulkowitch reaction has become clearly positive, the dosage of the vitamin D should be raised more slowly, guided by the quantitative determination of the calciuria (e.g., increasing by 30.000 to 60.000 I.U. vitamin D/7-14 days, *until* normalization of the X-ray and of the alkaline phosphatase, *unless* the calciuria regularly exceeds 10 mg/kg/24 hours (or Ca/creat. > 0,70). In both cases the maintenance dose is instituted.

Check:

1 urine: calcium in 24 hours' urine (or Ca/creat. ratio in a given daily sample) (twice weekly),

2 blood: phosphorus, alkaline phosphatase and calcium (once per fortnight),

In hypercalciuria of more than 10 mg/kg/24 hours the calcium content of the blood should be checked more frequently, as also the urea or creatinine content. In the case of calcaemia > 12 mg % the therapy should be discontinued temporarily.

3 X-ray (wrist or knee) (once per three weeks).

II MAINTENANCE DOSIS OF VITAMIN D

Here also it is an individual regulation; graphic plotting of the data is desired. A middle course should be steered between underdosage (falling back to rickets) and overdosage (vitamin D intoxication). In general the dosis lies between 50.000 and 150.000 I.U. vitamin D/day (1/3 - 1/2 of the therapeutic dosage that was used last).

The ideal of a normal X-ray and a normal serum alkaline phosphatase can often not be reached because of signs and symptoms of overdosage.

a) Check on overdosage.

Avoidance of:

- 1 Clinical signs and symptoms of intoxication (especially nycturia, thirst, anorexia, bad mood),
- 2 Disturbed renal function,

Especially in hypercalciuria there is sense in investigating this.

Urine: albumin +; sediment: cylinders, erythrocytes; s.g. in fasting morning urine too low. In hypercalciuria no concentration test with longlasting fluid restriction is allowed.

Blood: urea and creatinine raised.

3 In the case of intact renal function

a calciuria regularly > 10 mg/kg/24 hours

2×24 hours' urine in an acidified flask with a few drops of glacial acetic acid. The creatinine content can also be determined as a check on the reliability. The diet may be normal during the collection of the urine, but with a rather constant milk (500 ml) and cheese (25 g) component.

or Ca/creat. regularly $> \frac{10}{\text{creat./kg/24 hrs (mg)}}$, i.e. $\pm 0,50-0,70$.

The Ca/creat. ratio can be determined in some daily portions. For the diet the same holds true as said above.

4 Calcaemia > 12 mg %,

In hypercalcaemia > 12 mg % the therapy should be discontinued for 2 or 3 weeks. If the calcaemia has reached normal values again,

the therapy should be resumed with $\pm \frac{2}{3}$ of the preceding maintenance dosis.

Check on (1) - (4): in the beginning once per two weeks, later once per 4 weeks to once per 6 weeks.

5 After a calcium infusion a percentual retention (R_{24} , R_{12}) of $< 20\%$ (see page 122)

If hypermineralization is suspected, this may be an early indication in some patients with normal X-ray, normal alkaline phosphatase and not yet abnormally raised calciuria.

We are often inclined to underdosage with vitamin D out of fear for overdosage. If the regulation is good, the calciuria should be higher than normal.

b) Check on underdosage.

The following values should be aimed at:

- 1 Calciuria > 4 mg/24 hrs or $\text{Ca/creat} > \frac{4}{\text{creat./kg/24 hrs (mg)}}$
(i.e., $\pm 0.20 - 0.30$),
- 2 Serum alkaline phosphatase if possible < 15 B.U.,
- 3 X-ray if possible normal (check once per 3 months — once per 6 months),
- 4 Phosphataemia if possible > 3 mg %.

Checks on (1), (2) and (4) in the beginning once per two weeks, later once per 4 weeks — once per 6 weeks.

The therapeutic regulation should last at least until the end of the growth in height.

In the case of longlasting bed rest the dosage should be lowered.

The therapy should be stopped in the case of complete immobilization.

If operative correction is required, this should preferably take place at the end of the growth period. The therapy should be discontinued 3-4 weeks before the operation.

Résumé et Conclusions

Après l'usage thérapeutique de la vitamine D, un nouveau syndrome a fait apparition: le rachitisme non guéri par une dose usuelle de vitamine D, ou rachitisme vitamino-résistant dont il existe plusieurs formes.

On distingue actuellement: le rachitisme glomérulaire, l'acidose tubulaire, le syndrome de de Toni-Debré-Fanconi et le rachitisme vitamino-résistant primitif. Ces maladies sont étudiées au CHAPITRE I. La dissociation des rachitismes vitamino-résistants mérite de retenir l'attention en raison des indications thérapeutiques. (tabl. 3)

Il y a quelques années, toutes ces formes étaient considérées comme rachitisme rénal, parce qu'elles s'accompagnent d'une phosphaturie abondante secondaire à une réabsorption tubulaire diminuée (dans la forme glomérulaire cette perte est masquée). En outre elles sont toutes accompagnées d'autres anomalies rénales (à l'exception du rachitisme vitamino-résistant primitif).

En plus de la perte des phosphates par le rein ces maladies se distinguent par une hyperexcrétion du calcium (et de phosphate) par l'intestin (sauf les formes avec une acidose). Plusieurs auteurs considèrent que c'est le trouble intestinal qui est responsable du rachitisme; l'hyperphosphaturie serait alors expliquée comme étant d'origine pré-rénal. Seule l'acidose tubulaire est accompagnée d'un rachitisme causé par un trouble rénal primitif. (tabl. 4)

Le CHAPITRE II est consacré à l'étude du rachitisme vitamino-résistant primitif. Après avoir traité la clinique, la biochimie, la radiologie, l'étude anatomique, le diagnostic et l'étude génétique, l'auteur donne des détails sur la pathogénie du syndrome.

Un trouble de l'action physiologique de la vitamine D se trouve à la base du rachitisme vitamino — résistant primitif. Tant que cette action ne sera pas entièrement connue, les opinions sur la pathogénie seront divergentes.

Les théories principales sont celle d'Albright (1937) qui croit en une résistance intrinsèque à la vitamine D, diminuant l'absorption intestinale du calcium et celle de Fanconi (1952) qui suppose un trouble primitif du rein; l'affection serait un diabète rénal phosphatique. La première théorie est fondée sur le fait que la vitamine D a une action directe sur l'intestin: une telle action de la vitamine D sur le tube rénal n'a en revanche pas été prouvée. Les défenseurs de la théorie rénale allèguent comme argument principal la persistance de l'hypo-

phosphatémie et de l'hyperphosphaturie, même après traitement par de hautes doses de vitamine D.

Ces dernières années plusieurs auteurs reviennent à la théorie d'Albright. Il a été prouvé que le tube peut fonctionner normalement dans des cas de rachitisme vitamino-résistant. La perte avant le traitement est considérée comme provenant d'un hyperfonctionnement des parathyroïdes. Après le traitement l'augmentation de la phosphaturie est *causée* par le haut dosage de vitamine D. (tabl. 5)

Les difficultés dans le traitement sont de même causées par les actions opposées de la vitamine D à l'échelon physiologique (gamma) et pharmacologique (mg). Les doses élevées de vitamine D nécessaires au rétablissement de l'absorption intestinale du calcium (et du phosphore) entraînent en même temps une hypercalciurie et une hyperphosphaturie. Ceci amène une intoxication par la vitamine D, souvent antérieure à la réminéralisation du squelette. Les critères pour une conduite thérapeutique à la fois efficace et sûre sont encore insuffisants.

Au cours du traitement, il est d'une importance primordiale de prévenir l'intoxication par la vitamine D. Il s'agit en premier lieu d'éviter l'hypercalcémie. Van Buchem et Takens (1956) e.a. ont insisté sur le fait que, à l'état normal, l'hypercalcémie est toujours précédée d'une hypercalciurie. Il est donc plus logique de contrôler d'abord le taux de l'hypercalciurie.

Pour mesurer la calciurie on se sert souvent de la réaction de Sulkowitch. Elle donne toutefois une estimation peu précise et elle dépend beaucoup de la concentration urinaire. Lorsque la calciurie est élevée, il y a souvent une concentration abaissée, en sorte que, malgré l'élévation de la calciurie, la réaction de Sulkowitch n'est pas très positive. Aussi, ces dernières années, préfère-t-on l'estimation quantitative, dont les données n'ont été que très rares jusqu'ici.

A la fin de ce chapitre II le pronostic du rachitisme vitamino-résistant est envisagé. Le résultat favorable du traitement, en particulier sur la croissance en taille, dépend d'une dose d'entretien précoce, continue et optimale.

Dans le CHAPITRE III l'auteur rapporte trois observations personnelles de rachitisme vitamino-résistant primitif.

Chez John, né en 1952, le syndrome fut reconnu en 1955. Il avait un retard statural considérable et les jambes gravement arquées. Devant l'inefficacité de fortes doses de vitamine D, il fut considéré comme absolument réfractaire. Un nouvel essai fut tenté plus tard, mais 150.000 U.I. de vitamine D par jour durant deux mois n'eurent aucun

résultat. Après l'élévation de la dose à 500.000 U.I./24 h. l'état s'améliora. Toutefois il y eut ultérieurement un début d'intoxication à la vitamine D, alors que la dose administrée était réduite à 120.000 U.I./24 h. On cessa temporairement le traitement. Après la reprise avec des doses beaucoup moins élevées, l'enfant fut équilibré pendant un an avec 30.000 à 45.000 U.I./24 h. On fut ensuite obligé d'augmenter à 60.000 U.I./24 h. pour prévenir une rechute au rachitisme. Le résultat fut bon, les jambes redevinrent normales. (fig. I)

En 1958 nous vîmes Ineke, née en 1948. Trop petite, elle avait les jambes arquées et se plaignait de fatigue et de douleurs, en particulier après la marche. Des ostéotomies avaient déjà été effectuées à plusieurs reprises sans résultat durable. On n'a jamais pu obtenir chez elle une normalisation des signes radiologiques ni un retour à la normale du taux des phosphatases alcalines, en raison d'une hypercalciurie et d'une hypercalcémie périodique antérieures. Les douleurs diminuèrent, la croissance se rétablit, mais sans que la guérison totale des jambes fut obtenue. (fig. II)

Christine, née en 1952 fut soignée par nous en 1955. Elle avait, cliniquement, une forme très légère de rachitisme vitamino-résistant et l'indication de fortes doses de vitamine D n'était pas formelle. Après hésitation il fut cependant institué en raison de l'aggravation des déformations squelettiques et du retard statural. En très peu de temps on obtint de très bons résultats. (fig. III)

Il n'y avait pas d'anomalies osseuses dans les familles de ces trois enfants. La phosphatémie était normale chez les parents de John et Ineke et chez la mère de Christine.

Pendant la conduite du traitement nous avons attaché une importance toujours croissante à l'estimation quantitative de la calciurie.

Ce problème est traité au CHAPITRE IV. Dans le rachitisme résistant à la vitamine D l'estimation quantitative de la calciurie renseigne sur le degré de minéralisation du squelette. Lorsqu'il y a des signes d'un dosage insuffisant de la vitamine D, une baisse de la calciurie peut être notée depuis quelque temps déjà, et l'hypercalcémie est toujours précédée d'une hypercalciurie. Nous avons essayé de fixer les limites entre lesquelles on peut effectuer un traitement sûr et efficace.

La calciurie s'exprime en mg/kg/24 h. Comme le recueil de l'urine se fait souvent d'une façon peu précise, surtout chez le petit enfant, nous avons fait des recherches pour savoir si le rapport calcium/créatinine dans une quantité quelconque d'urine (comparez Nordin 1959) peut servir de mesure pour fixer le degré de la calciurie par 24 h. Pour

cela nous avons déterminé le rapport calcium/créatinine chez deux rachitiques vitamino-résistants (pendant un traitement d'entretien à la vitamine D) et chez deux enfants normaux, à la fois sur les urines de 24 heures et sur des échantillons variés d'urine. De l'interprétation statistique des résultats, il ressort que le rapport calcium/créatinine dans une quantité quelconque d'urine permet de fixer avec une précision suffisante le taux de la calciurie pendant 24 heures. (fig. 6)

En partant du principe de de Haas (1957) nous avons considéré que durant le traitement la calciurie doit être audessus de la normale, par suite de l'action ostéolytique de la vitamine D en haut dosage.

Comme calciurie maxima on fixe une limite de 10 mg/kg/24 h. La richesse en calcium de l'alimentation ayant chez ces enfants une influence sur l'intensité de la calciurie, la quantité de calcium ingéré doit être constant pendant le recueil de l'urine. Une nourriture normale avec \pm 500 ml de lait et \pm 25 g de fromage paraît suffire. Le rapport calcium/créatinine dans une quantité quelconque d'urine atteint alors $\frac{10}{\text{créat/kg/24 h (mg)}}$, ce qui fait à peu près 0.50 — 0.70, la fonction glomérulaire est supposée être normale.

Comme calciurie minima nécessaire la limite de 4 mg/kg/24 h. est adoptée $\text{Ca/créat} > \frac{4}{\text{créat/kg/24 h (mg)}}$, ce qui fait environ 0.20 — 0.30). Si la calciurie se trouve au-dessous de cette limite on peut s'attendre à une rechute du rachitisme.

Le CHAPITRE V est consacré au contrôle de la valeur de la calciurie à l'aide d'une épreuve de perfusion calcique servant à déterminer la quantité de calcium fixé par le squelette (Schilling 1951). Comme le taux normal chez l'enfant était inconnu, l'expérience a été effectuée chez un certain nombre d'enfants normaux. Ainsi a été déterminé le pourcentage du calcium retenu en 24 heures (comparez Howard 1953 e.a.), en 12 heures (comparez Nordin et Fraser 1956) et en 4 heures (comparez Finlay, Nordin et Fraser 1956). Les chiffres trouvés en 12 et en 24 heures étaient identiques à ceux de l'adulte. (tabl. 16)

Chez les patients avec un rachitisme vitamino-résistant on eut de cette façon un aperçu du degré de la fixation calcique par l'os avant et après traitement.

Avant le début du traitement le test de perfusion calcique fut appliqué chez Ineke et chez Christine, le pourcentage de la fixation était élevée, traduisant un état d'hypominéralisation.

Sous traitement la réminéralisation, l'hyperminéralisation et la déminéralisation parurent évoluer de façon très régulière.

Chez John l'épreuve nous montra précocement une fixation élevée de calcium, avant l'élévation anormale de la calciurie et avant que les clichés radiographiques ne l'aient révélée. Chez Ineke et Christine le test démontra que l'hypercalciurie peut être causée non seulement par une hyperfixation, mais aussi par l'action ostéolytique des fortes doses de vitamine D. Chez Christine surtout le test démontra les actions opposées de ces doses élevées.

L'épreuve de perfusion a confirmé la valeur du traitement fondé sur la détermination quantitative de la calciurie. Le taux de la calciurie suit, quoique avec moins de précision, l'évolution de la réminéralisation et de la déminéralisation déterminée grâce à l'épreuve de perfusion. Celle-ci montra que pour atteindre une minéralisation normale la calciurie doit être au-dessus de la normale.

L'épreuve de perfusion calcique fut utilisée aussi pour évaluer la fonction parathyroïdienne selon Howard (1953). Chez les trois patients il y eut une normalisation du pourcentage de réabsorption tubulaire des phosphates pendant et après la perfusion calcique. (tabl. 19)

En nous fondant sur les données de la littérature et sur notre propre expérience nous proposons le schéma suivant pour établir le diagnostic et le traitement du rachitisme.

CRITERES POUR ETABLIR LE DIAGNOSTIC

I RACHITISME

„défaut de minéralisation chez l'enfant en cours de croissance”

On établit le diagnostic en se basant sur:

- a) l'examen radiographique (cliché du poignet et du genou).
- b) l'hypercalciurie (sauf dans les formes avec acidose)

1 dans les urines de 24 heures (taux du calcium inférieur à 1 mg/
kg/24 heures),

ou

- 2 dans une quantité quelconque d'urine (rapport ca/créat. inférieur à 0.07),
eventuellement
- 3 dans l'urine du matin à jeun (réaction de Sulkowitch négative)
(dans l'urine avec une densité basse elle n'a que peu de valeur).
- c) l'hypophosphatémie (sauf dans le rachitisme glomérulaire).
- d) le taux élevé de la phosphatase alcaline dans le sérum sanguin (se symptôme manque parfois, surtout chez les sujets âgés).

II RACHITISME VITAMINO D-RESISTANT

„rachitisme non guéri par une dose totale de 200.000 U.I. de vitamine D”

Le diagnostic est fondé sur l'exclusion d'une carence de vitamine D par:

- a) l'anamnèse
 - 1 absence de traitement antérieur par la vitamine D,
 - 2 maladie coeliaque,
 - 3 croissance rapide.
- b) l'épreuve thérapeutique (200.000 U.I. de vitamine D, administrées en une, ou plusieurs doses).

III RACHITISME VITAMINO-RESISTANT PRIMITIF

„rachitisme vitamino-résistant à l'exclusion d'autres formes connues”

Le diagnostic est affirmé après élimination des autres formes de rachitisme vitamino-résistant:

- a) rachitisme glomérulaire.

Caractéristiques:

- 1 dans l'urine: albuminurie et anomalies du culot urinaire,
- 2 dans le sérum sanguin:
 - trouble de la concentration des urines (densité < 1020),
 - élévation de l'urée sanguine,
 - hyperphosphatémie,
 - acidose.
- b) acidose tubulaire.

Caractéristiques:

- 1 dans l'urine: incapacité de produire une urine acide avec $p^H < 5,5$ (eventuellement après administration de $0,1 \text{ gr NH}_4\text{Cl/kg/os}$ selon Wrong),
 - 2 dans le sérum sanguin:
acidose
hyperchlorémie.
- c) le syndrome tubulaire de de Toni-Debré-Fanconi.

Caractéristiques:

- 1 dans l'urine: hyperaminoacidurie (α — amino-N $> 2 \%$ du total-N) avec une excrétion pathologique des acides aminés urinaires,
glycosurie,
incapacité de produire une urine acide avec $p^H < 5,5$,
- 2 dans le sérum sanguin:
acidose,
(parfois) hypokaliémie,
- 3 (parfois) cystinose (la découverte de cristaux de cystine dans les yeux par l'examen à la lampe à fente ou examen de la moelle osseuse).

Le diagnostic rachitisme vitamino D-résistant primitif est affirmé par:

- a) un excellent état général.
- b) la chute du pourcentage de réabsorption tubulaire des phosphates (T.R.P. $< 85 \%$, v.p. 147).
- c) les antécédents familiaux, parfois absents.
Il faut tenir compte de:
 - 1 l'interrogatoire,
 - 2 la découverte éventuelle d'une hypophosphatémie chez un des deux parents.

CRITERES POUR ETABLIR LE TRAITEMENT

L'institution d'un traitement est décidée sur:

- a) une hypominéralisation manifeste du squelette, entraînant des déformations des membres ou des troubles fonctionnels (douleurs et fatigue, surtout après la marche).

b) un retard de croissance évident avec un retard de soudure des épiphyses.

Forme du traitement:

Administration de vitamine D₂ ou vitamine D₃, par bouche, tous les jours. Le plus souvent on emploie le calciférol (un comprimé contient 30.000 U.I. de vitamine D₂).

Conduite du traitement

Le contrôle primaire de la calciurie est préférable au contrôle de la calcémie. Lorsque la fonction rénale est normale, l'hypercalcémie est toujours précédée d'une hypercalciurie.

I DOSE THERAPEUTIQUE

On doit dépasser un maximum, qui varie beaucoup selon l'individu. Dosage par jour entre 100.000 U.I. en 500.000 U.I. de vitamine D.

- a) commencer avec 90.000 U.I. de vitamine D/jour.
 - après 8 jours 150.000 U.I. de vitamine D/jour
 - après 15 jours 210.000 U.I. de vitamine D/jour
 - après 22 jours 300.000 U.I. de vitamine D/jour

Ensuite tous les 8 jours augmenter la dose de 90.000 U.I. de vitamine D/jour, *jusqu'à* ce que la réaction de Sulkowitch devienne nettement positive.

Contrôle: Tous les jours la réaction de Sulkowitch sur les urines du matin à jeun (densité au moins 1015).

- b) Lorsque la réaction de Sulkowitch est positive on continue à accroître la dose, mais moins rapidement et en se basant sur la détermination quantitative de la calciurie (par exemple passer de 30.000 à 60.000 U.I./vitamine D en 8 à 15 jours), *jusqu'à* la normalisation des radiographies et du taux de la phosphatase alcaline, *à moins que* la calciurie ne dépasse régulièrement 10 mg/kg/24 h., (ou bien ca/créat. > 0.70). Dans ces deux cas on doit s'entendre à la dose d'entretien.

Contrôle:

- 1 urine: calcium dans les urines de 24 heures ou le rapport calcium/créatinine dans une quantité quelconque (deux fois par semaine),

2 sérum: phosphates, phosphatase alcaline et calcium (1 fois toutes les 2 semaines),

Lorsque l'hypercalciurie atteint ± 10 mg/kg/24 h. le taux du calcium sanguin, ainsi que le taux de l'urée ou de la créatinine, doivent être contrôlés plus souvent. Si la calcémie dépasse 12 mg % le traitement doit être interrompu temporairement.

3 examen radiographique: cliché du poignet ou du genou (1 fois toutes les 3 semaines).

II DOSE D'ENTRETIEN

Ici aussi il s'agit d'une question individuelle; il est préférable de représenter les données graphiquement. On doit procéder prudemment en évitant un dosage trop bas (rechute au rachitisme) et un dosage excessif (intoxication à la vitamine D). La dose efficace se trouve en général entre 50.000 en 150.000 U.I. vitamine D/24 h. ($\pm 1/3$ à $1/2$ de la dernière dose thérapeutique).

L'idéal d'un radiogramme normal et d'un taux normal de la phosphatase alcaline du sérum est le plus souvent irréalisable à cause des symptômes d'hypervitaminose.

a) contrôle pour éviter l'hypervitaminose.

Eviter:

1 les symptômes cliniques d'une intoxication (spécialement la nycturie, la soif, l'anorexie, la mauvaise humeur),

2 un trouble de la fonction rénale.

Il s'agit surtout de bien observer le malade en cas d'hypercalciurie. Urine: présence d'albumine, de cylindres, ou d'hématies dans le sédiment; densité trop basse à jeun (en cas d'hypercalciurie ne pas faire l'épreuve de concentration).

Sérum: urée et créatinine augmentée,

3 en cas de fonction rénale intacte une calciurie régulièrement supérieure à 10 mg/kg/jour,

Pour vérifier cette dernière on peut utiliser 2 fois les urine de 24 heures placées dans un alambic désacidifié avec quelques gouttes d'acide acétique anhydre. Pendant la recueil de l'urine le régime peut être normal, avec toutefois une dose assez constante de lait (± 500 ml) et de fromage (± 25 gr).

On peut aussi utiliser des quantités plus restreintes d'urine dont on détermine le taux de calcium et de créatinine.

On exigera alors un rapport calcium/créatinine régulièrement supérieur à $\frac{10}{\text{créat./kg/24 h. (mg)}}$, ce qui fait $\pm 0.50 - 0.70$.

Le rapport calcium/créatinine peut se déterminer dans 2 ou 3 échantillons quelconques d'urine. Régime normal (± 500 ml de lait et ± 25 g de fromage).

4 calcémie supérieure à 12 mg %,

Si la calcémie est au-dessus de 12 mg % il faut interrompre le traitement pendant 2 à 3 semaines. Lorsque la calcémie est redevenue normale on doit reprendre le traitement avec une dose d'entretien de $\frac{2}{3}$ de la précédente.

Contrôle de 1) à 4) au début 1 fois tous les 15 jours, plus tard 1 fois par mois puis 1 fois toutes les 6 semaines.

5 après une perfusion calcique un pourcentage de rétention (R_{24} , R_{12}) inférieur à 20 % (v.p. 122).

Si on soupçonne la présence d'une hyperminéralisation, le taux de rétention peut être une indication précoce chez certains malades dont la radiographie et la phosphatase alcaline sont normales, et dont la calciurie n'est pas encore audessus de la normale.

On a souvent tendance à donner des doses trop faibles par crainte d'intoxication à la vitamine D. Si le traitement est bien conduit, la calciurie doit être au-dessus de la normale.

b) Contrôle pour éviter l'hypodosage.

Tâcher d'obtenir:

- 1 une calciurie supérieure à 4 mg/kg/24 h. ou un rapport ca/créat. supérieur à $\frac{4}{\text{créat./kg/24 h. (mg)}}$, ce qui fait $\pm 0.20 - 0.30$
- 2 un taux de phosphatase alcaline sanguine si possible inférieur à 15 U.B.,
- 3 un radiogramme normal, si possible (contrôle 1 fois tous les 3 mois, puis 1 fois tous les 6 mois),
- 4 phosphatémie, si possible supérieure à 3 mg %. Le contrôle de 1, 2 en 4 au début 1 fois tous les 15 jours, plus tard 1 fois par mois, puis 1 fois toutes les 6 semaines.

Le traitement doit être ininterrompu, en tout cas jusqu'à la fin de la croissance.

Pendant un long séjour au lit il faudra diminuer la dose, et pendant une immobilisation complète on devra cesser le traitement. Si une intervention opératoire est nécessaire, celle-ci doit avoir lieu de préférence à la fin de la période de croissance. On cessera le traitement 3 à 4 semaines avant l'intervention.

Appendix

GEBRUIKTE METHODIEK

- Calcium:** Serum en urine werden 60 maal verdund met NaOH en, na toevoeging van murexide, getitreerd met complexon III. Poulie, Chem. Weekblad 50: 698 (1954)
Een deel van de faeces en van de voeding werden na resp. mengen en fijnmaken (mixer) met HCl geëxtraheerd en met aq. bidest. aangevuld tot 100 ml. Na filtratie werd een deel hiervan voor de calciumbepaling gebruikt. Zie Gorter en de Graaff, II Klinische Diagnostiek, 7e druk (1955) p. 748
- Anorg. fosfaat:** Serum en urine werden, na onteiwitten met trichloorazijnzuur, behandeld met een molybdaatoplossing, waarmee een complexe fosfor-verbinding werd gevormd. Door een reductiemiddel (hydrochinon) werd deze complexe verbinding omgezet in een blauw gekleurde stof. Toevoeging van sulfiet diende om de overmaat aanwezig sterk zuur weg te nemen en oxydatie aan de lucht van het reductiemiddel te voorkomen. De blauwkleuring was een maat voor het anorganisch fosfaatgehalte. Briggs, J. biol. Chem. 53 : 13 (1922)
Faeces en voeding werden met zwavelzuur gedestruerd en na neutralisatie van het reactiemengsel op gelijke wijze behandeld als hierboven is beschreven.
Zie Noyons, II Chemie en Kliniek, 1e druk (1951) p. 197
- Alkal. Fosfatase:** Bodansky definieerde als de alkalische fosfatase-eenheid de vrijmaking van 1 mg. anorganisch fosfor door 100 ml. serum uit beta-glycero-fosfaat bij een temperatuur van 37° C. bij pH 8,6 in 1 uur tijd.
De bepaling van het gevormde anorganisch fosfaat geschiedde volgens Briggs (zie hierboven). Het verschil in anorganisch fosfaat na en voor de inwerking van fosfatase was het alkalische fosfatase-gehalte, uitgedrukt in Bodansky eenheden.
- Kreatinine.** In het serum werd het 'ware' kreatinine bepaald na adsorptie van kreatinine door Lloyd's reagens (Fuller's aarde). Het geadsorbeerde kreatinine werd hierna met de pikrinezuurreactie vlg. Jaffé bepaald. Zie Owen, Bioch. J. 58 : 426 (1954) (Voor mei 1959 werden de kreatininebepalingen in het serum verricht door het Rijksinstituut voor de Volksgezondheid te Utrecht, zonder adsorptie).

- In de urine werd direct de reactie van Jaffé toegepast.
- Natrium en Kalium: Vlamfotometrisch na onteiwitting. Zie Gorter en de Graaff, II klinische Diagnostiek, 7e druk (1955) p. 216
- Chloor: Vlg. Schales en Schales, J. biol. Chem. 140: 879 (1941)
- Alkalireserve: Vlg. Mook, Biol. Ztschr. 242 : 348 (1931) Zie ook Gorter en de Graaff, II Klinische Diagnostiek, 5e druk (1941) p. 89
- Totaal eiwit: Met de biureetmethode vlg. Berchtold, Laboratoriumsblätter 7: 48 (1957)
- Eiwitspectrum: Met behulp van papierelectroforese met verdamping, vlg. het principe van Macheboeuf.
- Ureum: Vlg. Conway, Bioch. J. 27: 425 (1931).
- α -amino-N in urine: Vlg. Moore en Stein, J. biol. Chem. 176: 367 (1948)
- Twee-dimensionale papierchromatografie: Vlg. Parry, Clin. Chim. Acta 2: 115 (1957)
- pH in urine: Dit werd bepaald met Merck's indicatorpapier.
- Vetbepaling in faeces: Vlg. Van de Kamer, Ten Bokkel Huinink en Weyers, J. biol. Chem. 177: 347 (1949); zie ook II Standard methods of Clinical Chemistry (1958) p. 34
- Botbiopsie: Vlg. Hampe en Van Slooten, Ned. Tijdschr. Geneesk. 100: 546 (1956)

Literatuur

- Albright F., Renal osteitis fibrosa cystica. *Trans. Ass. Amer. Phycns.* 51: 199 (1936)
- Albright F., Butler A. M. en Bloomberg E., Rickets resistant to vitamin D therapy. *Amer. J. Dis. Child.* 54: 529 (1937)
- Albright F., Burnett C. H., Parson W., Reifenstein E. C., Roos A., Osteomalacia and late rickets; the various etiologies met in the United States. *Medicine* 25: 399 (1946)
- Albright F. en Reifenstein E. C. Jr., The parathyroid glands and metabolic bone disease. Baltimore, Williams & Wilkins (1948)
- Anning S. T., Dawson J., Dolby D. E. en Ingram J. T., The toxic effects of calciferol. *Quart. J. Med. N.S.* 17: 203 (1948)
- Bakwin H., Bodansky O. en Shorr E., Refractory rickets. *Amer. J. Dis. Child.* 59: 560 (1940)
- Barney J. D. en Sulkowitch H. W., Progress in the management of urinary calculi. *J. Urol.* 37: 746 (1937)
- Barnicot N. A., The local action of the parathyroid and other tissues on bone in intracerebral grafts. *J. Anat.* 82: 233 (1948)
- Barnicot N. A., The local action of calciferol and oestradiol on bone. *J. Anat.* 85: 120 (1951)
- Bauer G. C. H., Carlsson A. en Lindquist B., Bone salt metabolism in human rickets studied with radioactive phosphorus. *Metabolism* 5: 573 (1956)
- Baylor C. H., Van Alstine H. E., Keutmann E. H. en Bassett S. H., The fate of intravenously administered calcium. Effects on urinary calcium and phosphorus, fecal calcium and calcium-phosphorus balance. *J. Clin. Invest.* 29: 1167 (1950)
- Bickel H. en vele anderen. Cystine storage disease with aminoaciduria and dwarfsism (Lignac-Fanconi disease). *Acta paediat.* 42, suppl. 90 (1952)
- Bickel H., Neuere Erkenntnisse zur hepatocerebralen Degeneration (Wilson'sche Krankheit). *Mod. Probl. Paediat III*: 215 (1958)
- Birkenhäger W. H., De diagnostiek van stofwisselingsziekten van het skelet met behulp van intraveneuze calciumbelasting. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 100: 3464 (1956)
- Birkenhäger W. H., Hellendoorn H. B. A. en Gerbrandy J., Effects of intravenous injections of calcium laevulinate on calcium and phosphate metabolism. *Clin. Sci.* 18: 45 (1959)
- Blodgett F. M., Burgin L., Iezzoni D., Gribetz D. en Talbot N. B., Effects of prolonged cortisone therapy on the statural growth, skeletal maturation and metabolic status of children. *New Engl. J. Med.* 254: 636 (1956)
- Blount W. P., Tibia vara: Osteochondrosis deformans tibiae. *J. Bone Jt. Surg.* 19: 1 (1937)
- Bogdonow M. D., Shock N. W. en Nichols M. P., Calcium, phosphorus, nitrogen and potassium balance studies in the aged male. *J. Geront.* 8: 272 (1953)
- Bornscheuer P., Ein Fall von endogener, gegen vitamin D und Licht resistenter, perennierender Rachitis. *Z. Kinderheilk.* 51: 56 (1931)
- Borst J. G. G., The characteristic renal excretion patterns associated with excessive or inadequate circulation. *Ciba Found. Symp. on the Kidney*, London, Churchill (1954) p. 255
- Borst J. G. G. en de Vries L. A., The three types of 'natural' diuresis *Lancet* II: 1 (1950)
- Bronner F., Harris R. S., Maletskos C. J. en Benda C. E., Studies in calcium metabolism. The fate of intravenously injected radiocalcium in human beings. *J. clin. Invest.* 35: 78 (1956)
- Bruck E., Baumler A. en Bumbalo T. S., Renal function in renal rickets. *Amer. J. Dis. Child.* 77: 116 (1949)

- Van Buchem F. S. P., Vitamine D-intoxicatie. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 93: 1488 (1949)
- Van Buchem F. S. P., Osteomalacia. Pathogenesis and treatment. *Brit. med. J.* I: 933 (1959)
- Buchanan E. U. en Komrower G. M., Pognosis of idiopathic renal acidosis in infancy with observations on urine acidification and ammoniaproductie in children. *Arch. Dis. Childh.* 33: 532 (1958)
- Caffey J., *Pediatric X-ray diagnosis*, Chicago, The Year-Book Publishers, 3rd Ed. (1956)
- Carlgren L. E., A case of vitamin D resistant rickets treated with massive doses of vitamin D₂. *Acta Paed.* 35: 367 (1948)
- Carlsson A., Tracer experiments on the effect of vit. D on the skeletal metabolism of calcium and phosphorus. *Acta physiol. scand.* 26: 212 (1952)
- Carlsson A., Experiments with radiocalcium on the interrelationships between vitamin D and dietary calcium and phosphorus. *Acta pharm. tox.* 9: 32 (1953)
- Carlsson A. en Hollunger G., The effect of vitamin D on the citric acid metabolism. *Act. physiol. scand.* 31: 317 (1954)
- Carlsson A. en Lindquist B., A comparative study on the mode of action of dihydrotachysterol and vitamin D on the calcium metabolism. *Acta paediat.* 44: 548 (1955)
- Chambers E. L., Gordon G. S., Goldman L. en Reifenstein E. C., Tests for hyperparathyroidism: Tubular reabsorption of phosphate, phosphate deprivation and calcium infusion. *J. clin. Endrin. & Metab.* 16: 1507 (1956)
- Chisolm J. J., Harrison H. C., Eberlein W. R. en Harrison H. E., Aminoaciduria, hypophosphatemia and rickets in lead poisoning: Study of a case. *Amer. J. Dis. Child.* 89: 159 (1955)
- Christensen J. F., Three familial cases of atypical late rickets. *Acta paediat.* 28: 247 (1940)
- Clark L. C., Thompson H. L., Beck E. I. en Jacobson W., Excretion of creatine and creatinine by children. *Amer. J. Dis. Child* 81: 774 (1951)
- Clay R. D., Darmady E. M. en Hawkins M., The nature of the renal lesion in the Fanconi syndrome. *J. Path. Bact.* 65: 551 (1953)
- Coleman E. N. en Foote J. B., Craniostenosis with familial vitamin D-resistant rickets. *Brit. med. J.* I: 561 (1954)
- Cori G. T., Biochemical aspects of glycogen deposition disease. *Mod. Probl. Paediat.* III: 344 (1958)
- Cottet J. en Vittu C., Calcium urinaire et lithiases urinaires. *Pr. méd.* 63: 878 (1955)
- Courvoisier B., Martin E., Bopp J. en Vernet A., La réponse à l'injection intraveineuse lente de calcium dans différentes osteopathies. *Sem. Hôp. Paris* 32: 2127 (1956)
- Crawford J. D., Osborne M. M., Talbot N. B., Terry M. L. en Morrill M. F., The parathyroid glands and phosphorus homeostasis. *J. clin. Invest.* 29: 1448 (1950)
- Crawford J. D., Gribetz D. en Talbot N. B., Mechanism of renal tubular phosphate reabsorption and the influence thereon of vitamin D in completely parathyroidectomized rats. *Amer. J. Physiol.* 180: 156 (1955)
- Crawford J. D., Gribetz D., Diner W. C., Hurst P. en Castleman B., The influence of vitamin D on parathyroid activity and the metabolism of calcium and citrate during calcium deprivation. *Endocrinology* 61: 59 (1957)
- Cruickshank E. M. en Kodicek E., Effect of oral or parenteral administration of a massive dose of vitamin D on the distribution in rat tissues. *Biochem. J.* 64: 24 (1956)
- Daeschner C. W., Vitamin D resistant rickets. *Tex. St. J. Med.* 53: 324 (1957)
- Dancaster C. P. en Jackson W. P. U., Familial vitamin D-resistant rickets. *Arch. Dis. Childh.* 34: 383 (1959)

- Darmady E. M., Microdissection of the nephron in disease. *Brit. med. Bull.* 13: 21 (1957)
- Darmady E. M. en Stranack F., Autoradiography of the isolated nephron. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y)* 100: 658 (1959)
- Davies D. R., Dent C. E. en Willcox A., Hyperparathyroidism and steatorrhoea. *Brit. med. J.* II: 1133 en 1546 (1956)
- Debré R., Marie J., Cléret F. en Messimy R., Rachitisme tardif coexistent avec une néphrite chronique et une glycosurie. *Arch. Méd. Enf.* 37: 597 (1934)
- Debré R. en Brissaud H. E., Action toxique de la vitamine D₂ administrée à doses trop fortes chez l'enfant. *Ann. Méd.* 50: 417 (1949)
- Deitrick J. E., Whedon G. D., Shorr E. en Barr D. P., Effects of bedrest and immobilisation upon various physiological and chemical functions of normal men. *Transactions of the 9th meeting, (1945) p 62. Transactions of the 12th meeting of the Josiah Macy Found. New York (1946) p 44*
- Deitrick J. E., Whedon G. D. en Shorr E., Effects of immobilisation upon various metabolic and physiologic function of normal men. *Amer. J. Med.* 4: 3 (1948)
- Dent C. E., Rickets and osteomalacia from renal tubule defects. *J. Bone Jt. Surg.* 34 B: 266 (1952)
- Dent C. E., Harper C. M., Morgans M. E., Philpot G. R. en Trotter W. R., Insensitivity to vitamin D developing during the treatment of postoperative tetany. *Lancet* II: 687 (1955)
- Dent C. E. en Harris H., Hereditary forms of rickets and osteomalacia. *J. Bone Jt. Surg.* 38 B: 204 (1956)
- Dixon W. J. en Massey F. J., *Introduction to statistical analyses.* London, Mc Graw-Hill (1951)
- Dols M. J. L. en Jansen B. C. P., Studies on phosphorus metabolism in normal and rachitic rats with a radio-active phosphorus isotope. *Proc. R. Acad. Amsterdam* 40: 547 (1937)
- Eliot M. M. and Park E. A. in: *Brenneman J. Practice of Pediatrics.* Hagerstown, Prior (1946) p. 49
- Eggink A. A., Ernstige vitamine D-intoxicatie, behandeld met cortison. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 101: 2004 (1957)
- Emerson K. en Beckman W. W., Calcium metabolism in nephrosis; discription of abnormality in calcium metabolism in children with nephrosis. *J. clin. Invest.* 24: 564 (1945)
- Engfeldt B., Engström A. en Zetterström R., Renewal of phosphate in bone minerals. *Biochim. Biophys. Acta* 8: 375 (1952)
- Engfeldt B. en Zetterström R., Osteodysmetamorphosis fetalis. *J. Pediat.* 45: 125 (1954)
- Engfeldt B. en Zetterström R., Biophysical and chemical investigation on bone tissue in experimental hyperparathyroidism. *Endocrinology* 54: 514 (1954)
- Engfeldt B., Zetterström R. en Winberg J., Primary vitamin D-resistant rickets. III Biophysical studies of skeletal tissue. *J. Bone Jt. Surg.* 38 A: 1323 (1956)
- Erdheim J. Über Epithelkörperbefunde bei Osteomalazie. *Sitzungsb. akad. Wissensch. Wien, math. natur. kl.* 116: 311 (1907)
- Fairbank A. A. Thomas, *An atlas of general affections of the skeleton.* London, Livingstone (1951)
- Fanconi G., Glycosurischer Zwergwuchs mit hypophosphataemischer Rachitis. *Jahrb. Kinderh.* 147: 299 (1936)
- Fanconi G., Über chronische Störungen des Calcium- und Phosphatstoffwechsels im Kindesalter. *Schweiz. med. Wschr.* 81: 908 (1951)
- Fanconi G. en Girardet P., Familiäre persistierender Phosphatdiabetes mit D-vitamin-resistenter Rachitis. *Helv. paediat. acta* 7: 14 (1952)

- Fanconi G., Variations in sensitivity to vit. D: From vitamin D resistant rickets, vitamin D avitaminotic rickets and hypervitaminosis D to idiopathic hypercalcaemia. *Ciba Found. Symp. on Bone Structure & Metab.* London, Churchill (1956) p. 187
- Field M. H. en Reiss E., 'Vitamin D-resistant rickets': A disease associated with normal renal transport of phosphate. *J. clin. Invest.* 38: 1004 (1959)
- Finlay J. M., Nordin B. E. C. en Fraser R., A calcium-infusion test. II 'Four-Hr. skeletal retention' data for recognition of osteoporosis. *Lancet* I: 826 (1956)
- Fishman W. H., Methionine induced amino-aciduria in vitamin D-resistant rickets. *Metabolism* 4: 107 (1955)
- Follis R. H., Renal rickets and osteitis fibrosa in children and adolescents. *Johns Hopk. Hosp. Bull.* 87: 593 (1950)
- Fraser D., Jaco N. T., Yendt E. R., Munn J. D. en Liu E., The induction of in vivo and in vitro calcification in bones of children suffering from vit. D resistant rickets without recourse to large doses of vit. D. *Amer. J. Dis. Child.* 93: 84 (1957)
- Fraser D. en Salter R., Diagnosis and management of the various types of rickets. *Ped. Clin. N. Amer.* (1958), p. 417
- Fraser D., Geiger D. W., Munn J. D., Slater P. E., Jahn R. en Liu E., Calcification studies in clinical vitamin D deficiency and in hypophosphatemic vitamin D-refractory rickets: The induction of calcium deposition in rachitic cartilage without the administration of vitamin D. *Amer. J. Dis. Child.* 96: 460 (1958)
- Fraser D., Leeming J. M., Cerwenka E. A. en Kenyeres K., Studies of the pathogenesis of the high renal clearance of phosphate in hypophosphatemic vitamin D-refractory rickets of the simple type. *Amer. J. Child.* 98: 586 (1959)
- Freeman S. and Dunsky I., Resistant rickets. *Amer. J. Dis. Child.* 79: 409 (1950)
- Frézal J., Lestrade H., Jacob P. en Lortholary P., Modification transitoire de l'aminocidurie, au cours d'une perfusion calcique, dans le syndrome de de Toni-Debré-Fanconi. *Rev. franc. Clin. Biol.* 3: 626 (1958)
- Gaillard P. J., Parathyroid gland tissue and bone in vitro. *Exp. Cell Res. Suppl.* 3: 154 (1955)
- Gardner L., Vitamin D-refractory (resistant) rickets. Nelson, W. E. *Textbook of Pediatrics*, 7th ed. Philadelphia, Saunders (1959)
- Goldman R. en Bassett S. H., Phosphorus excretion in renal failure. *J. clin. Invest.* 33: 1623 (1954)
- Goormachtigh N. en Handowsky H., Effect of vitamin D₂ (calciferol) on the dog. *Arch. Path.* 1144: 26 (1938)
- Grab W., Pharmakologie des Vitamin D. *Mtschr. Kinderheilk.* 101: 163 (1953)
- Gregersen E., Primary vitamin-resistant rickets. *Acta paediat.* 44: 491 (1955)
- Grosser P., Stoffwechselluntersuchungen am Rachitiker. *Z. Kinderheilk.* 25: 141 (1920)
- Gunther L., Cohn E. T., Cohn W. E. en Greenberg D. M., Metabolism of bone salts in resistant rickets. *Amer. J. Dis. Child.* 66: 517 (1943)
- De Haas A. H. C., Balansonderzoek bij vitamine D-resistente rachitis. *Maandschr. Kindergeneesk.* 25: 405 (1957)
- Hager H., Beitrag zur Kasuistik und Therapie der genuinen Vitamin D-resistenten Rachitis. *Z. Kinderheilk.* 82: 153 (1959)
- Halbertsma T., Over refractaire rachitis. *Maandschr. Kindergeneesk.* 4: 267 (1935)
- Ham A. W., Littner N., Drake T. G. H., Robertson E. C. en Tisdall F. F., Physiological hypertrophy of parathyroids; its cause and its relation to rickets. *Amer. J. Path.* 16: 277 (1940)
- Handler P. en Cohn D. V., Parathyroid extract and renal function. *Amer. J. Phys.* 169: 188 (1952)

- Hannon R. R., Liu S. H., Chu H. I., Wang S. H., Chen K. C. en Chou S. K., Calcium and phosphorus metabolism in osteomalacia. I. The effect of vitamin D and its apparent duration. *Chin. med. J.* 48: 623 (1934)
- Harrison H. E. en Harrison H. C., The renal excretion of inorganic phosphate in relation to vitamin D and parathyroid function. *J. clin. Invest.* 20: 47 (1941)
- Harrison H. E. en Harrison H. C., Further studies of the effects of citrate feeding in the calcium, phosphorus and citrate metabolism of rachitic infants. *J. Pediat.* 41: 756 (1952)
- Harrison H. E. en Klein R., A comparison of vitamin D and parathyroid extract in man. *Metabolic Interrelations*, New York, J. Macy Found. (1953) p. 333
- Harrison H. E., Mechanisms of action of vitamin D. *Pediatrics* 14: 285 (1954)
- Harrison H. C., Harrison H. E. en Park E. A., Vitamin D and citrate metabolism. Effect of vitamin D in rats fed diets adequate in both calcium and phosphorus. *Amer. J. Physiol.* 192: 432 (1958)
- Harrison H. E., Physiology of vitamin D. *Helv. paediat. acta* 14: 434 (1959)
- Hegsted D. M., Moscozo I. en Collazos C., A study of the minimum calcium requirements of adult men. *J. Nutr.* 46: 181 (1952)
- Hendrix R. C., Osseous changes in congenital biliary stenosis. *Arch. Path.* 51: 518 (1951)
- Hiatt H. H. en Thompson D. D., The effects of parathyroid extract on renal function. *J. clin. Invest.* 36: 557 (1957)
- Higgins G. M. en Sheard C., Vitamin D and parathyroids. *Amer. J. Physiol.* 85: 299 (1928)
- Hodgkinson A., Pyrah L. N., The urinary excretion of calcium and inorganic phosphate in 344 patients with calcium stone of renal origin. *Brit. J. Surg.* 46: 10 (1958)
- Hofmann-Credner D., Rupp W. en Swoboda W., Untersuchung der Phosphorsäure-Ester mit Radio-Phosphor und Papier-Ionophorese. *Arch. Kinderheilk.* 150: 221 (1955)
- Hoigné R., Grossmann W. en Storck H., Neuer serologische Methode zum Nachweis von Sensibilisierungen auf Allergene. I Methodik und erste Klinische Erfahrung. *Schweiz. med. Wschr.* 85: 578 (1955)
- Holt J. F., Vitamin D resistant rickets (refractory rickets). *Amer. J. Roentgenol.* 64: 590 (1950)
- Holt J. F., Howard B. L., Watson E. H. en Arbor A., Physiological bowing of the legs in young children. *J. Amer. med. Ass.* 154: 390 (1954)
- Holzel A., Komrower G. M. en Schwarz V., Galactosemia. *Amer. J. Med.* 22: 703 (1957)
- Hoofst C. en Herpol J., Cystinose et cystinurie. *Mod. Probl. Paediat.* III: 267 (1958)
- Hoofst C. en Vermassen A., Een tubulair syndroom bij lipoïdnefrose. *Verh. Vlaam. Akad. Geneesk. Belg.* 20: 259 (1958)
- Hoofst C. en Vermassen A., De Toni-Debré-Fanconi syndrome in nephrotic children. *Ann. paediat.* 194: 193 (1960)
- Howard J. E., Hopkins T. R. en Connor T. B., On certain physiologic responses to intravenous injection of calcium salts into normal, hyperparathyroid and hypoparathyroid persons. *J. clin. Endrin. & Metab.* 13: 1 (1953)
- Howard J. E., Present knowledge of parathyroid function, with especial emphasis upon its limitation. *Ciba Found. Symp. on Bone Structure & Metab.* London, Churchill (1956) p. 206
- Hugh-Jones K., Vitamin D-resistant rickets with craniostenosis. *Proc. R. Soc. Med.* 51: 740 (1958)
- Illig R., Uehlinger E. en Prader A., Sekundärer Hyperparathyreoidismus bei Vitamin D-Mangel-Rachitis. *Helv. paediat. acta* 14: 566 (1959)
- Imerslund O., Craniostenosis and vitamin D-resistant rickets. *Acta paediat.* 40: 449 (1951)

- Jackson W. P. U., Dowdle E. en Linder G. C., Vitamin D-resistant osteomalacia, *Brit. med. J.* 1: 1269 (1958)
- Jackson W. P. U. en Dancaster C., A consideration of the hypercalciuria in sarcoidosis, idiopathic hypercalciuria and that produced by vit. D. A new suggestion regarding calcium metabolism. *J. clin. Endrin. & Metab.* 19: 658 (1959)
- James N. E. en Dunn H. G., Resistant rickets an incomplete Fanconi syndrome; bilateral femoral supracondylar osteotomy; hypervitaminosis D. *Proc. R. Soc. Med.* 44: 468 (1951)
- Jesserer H., Neue Gesichtspunkte der hochdosierten Vitamin D-Behandlung. *Wien. Klin. Wsch.* 62: 129 (1950)
- Jonxis J. H. P., Smith P. A., Huisman T. H. J., Rickets and amino-aciduria. *Lancet* II: 1015 (1952)
- Jonxis J. H. P., Aminoaciduria and Rickets. *Helv. paediat. acta* 10: 245 (1955)
- Jonxis J. H. P., Phosphate metabolism in rickets and tetany. *Helv. paediat. acta* 14: 491 (1959)
- Joppe I., Ervaringen met vitamine D bij de behandeling van lupus vulgaris. *Acad. Proefschrift, Amsterdam* (1950)
- Kajdi L., Comparison of the effect of vitamin D and citrates on the mineral metabolism in late rickets. *Amer. J. Dis Child.* 68: 352 (1944)
- Kleeman C. R., Rockney R. E. en Maxwell M. M., The effect of parathyroid extract (P.T.E.) on the renal clearance of diffusable calcium, abstracted. *J. clin. Invest.* 37: 907 (1958)
- Klein R. en Gow R. C., Interaction of parathyroid hormone and vitamin D on the renal excretion of phosphate. *J. clin. Endrin. & Metab.* 13: 271 (1953)
- Knapp E. L., Factors influencing the urinary excretion of calcium. *J. clin. Invest.* 26: 182 (1947)
- Kodicek E., Metabolic studies on vitamin D. *Ciba Found. Symp. on Bone Structure & Metab.* London, Churchill (1946) p. 161
- Kyle L. H., Schaaf M. en Erdman L. A., The metabolic effects of intravenous administration of calcium. *J. Lab. clin. Med.* 43: 123 (1954)
- Lacroix P., II Radioisotope Conf. London, Butterworth 1: 134 (1954)
- Lamy M., Jammot M. L. en Paley P. Y., Néphrite et arrêt de croissance chez une enfant, après une administration de doses massives de vitamine D. *Arch. franç. Pédiat.* 4: 370 (1947)
- Lamy M., Royer P., Frézal J. en Lestradet H., Le rachitisme vitamino-résistant familial hypophosphatémique primitif. *Arch. franç. Pédiat.* 15: 1 (1958)
- Lamy M., Royer P. en Frézal J., Maladies héréditaires du métabolisme chez l'enfant. Paris, Masson (1959)
- Lamy M. en Maroteaux P., Les chondrodystrophies génotypiques. Paris, Expansion (1960)
- Langston H. H., Vitamin-resistant rickets. *Proc. R. Soc. Med.* 43: 910 (1950)
- Lehmann W., Die Bedeutung der Erbveranlagung bei der Entstehung der Rachitis. *Z. Kinderheilk.* 57: 603 (1936)
- Lestradet H., Royer P. en Jacob D., Résultats fournis par l'épreuve de perfusion calcique dans le rachitisme vitamino résistant hypophosphatémique idio-pathique. *Rev. franc. Clin. Biol.* 3: 884 (1958)
- Lichtwitz A., de Sèze S., Hioco D., Bordier Ph. en Mazabraud A., Ostéomalacie et hyperparathyroïdie. *Sem. Hôp. Paris* 32: 4052 (1956)
- Lichtwitz A., de Sèze S., Parlier R., Hioco D., Bordier Ph. en Strauss M., Physiopathologie des modifications phosphocalciques et des lésions osseuses dans les néphropathies glomérulaires. *Sem. Hôp. Paris* 34: 2061 (1958)
- Lichtwitz A., de Sèze S., Hioco D., Bordier Ph. en Parlier R., Valeur sémiologique de la calciurie. *Sem. Hôp. Paris* 34: 1006 (1958)
- Lichtwitz A., Cachin M., Hioco D., Tutin M. en de Sèze S., Le syndrome phosphocalcique des cirrhoses. *Sem. Hôp. Paris* 35: 2399 (1959)

- Lichtwitz A., de Sèze S., Parlier R., Hioco D. en Bordier Ph., L'hypocalciurie glomérulaire. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* 76: 98 (1960)
- Lightwood R., Payne W. W. and Black J. A., Infantile renal acidosis. *Pediatrics* 12: 628 (1953)
- Lignac G. O. E., Stoornis der cystinestofwisseling bij kinderen. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 68: 2987 (1924)
- Lindquist B., Effect of vitamin D on the metabolism of radiocalcium in rachitic rats. *Acta paediat.* 41, suppl. 86 (1952)
- Lindquist B., Studies on the mode of action of dihydrotachysterol on the calcium metabolism. *Helv. paediat. acta* 10: 131 (1955)
- Litman N.N., Ulstrom R. A. en Westin W. W., Vitamin D resistant rickets. *Calif. med. J.* 86: 248 (1957)
- Lowe C. U., Terrey M. en MacLachlan E. A., Organic-aciduria, decreased renal ammonia production, hydrophthalmos and mental retardation: A clinical entity. *Amer. J. Dis. Child.* 83: 164 (1952)
- Lowe C. U., Oculo-cerebral-renal syndrome. *Maandschr. Kindergeneesk.* 28: 79 (1960)
- Mackay H. en May Q. I., Rickets resistant to vitamin D: Healing with very heavy dosage of vitamin D, fluctuations in vitamin D requirement, development of hypercalcaemia. *Proc. R. Soc. Med.* 38: 563 (1945)
- Macy I. G., Nutrition and chemical growth in childhood. Springfield, Thomas (1942)
- Manery J. F., Water and electrolyte metabolism. *Physiol Rev.* 34: 334 (1954)
- McCance R. A. en Widdowson E. M., The fate of calcium and magnesium after intravenous administration to normal persons. *Biochem. J.* 33: 523 (1939)
- McCrary W. W., Growth disorders associated with renal acidosis. *J. Pediat.* 57: 5 (1960)
- McCune D. J., Refractory rickets. *J. Pediat.* 6: 872 (1935)
- McCune D. J., Refractory rickets in identical twins. *Amer. J. Dis. Child.* 63: 1008 (1942)
- McLean F. C. en Hastings A. B., Clinical estimation and significance of calcium-concentration in the blood. *Amer. J. med. Sci.* 189: 601 (1935)
- McLean F. C., Activated sterols in treatment of parathyroid insufficiency. *J. Amer. med. Ass.* 117: 609 (1941)
- Medical Research Council memorandum no. 26. The treatment of acute dehydration in infants. London, Her Majesty's stationery office (1952)
- Mellanby E., Accessory food factors (vitamins) in feeding of infants. *Lancet I*: 856 (1920)
- Mellanby E., The rickets-producing and anti-calcifying action of phytate. *J. Physiol.* 109: 488 (1949)
- De Meulemeester F., La calciurie chez l'enfant atteint de néphrite aigue hémorragique. *Arch. franç. Pédiat.* 17: 647 (1960)
- Milhaud G. en Aubert J. P., Exploration du métabolisme calcique chez l'homme à l'aide du calcium 45. *Pathol. Biol.* V-VI: 405 (1958)
- Moll H. en Schmid F., Radiologische Grundzüge der atypischen Rachitisformen. *Z. Kinderheilk.* 80: 469 (1958)
- Muntendam H., Multipole myelomatosis en het syndroom van de Toni-Fanconi. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 102: 1691 (1958)
- Nassim J. R., Discussie op Dent. Ciba Found. Symp. on Bone Structure & Metab., London, Churchill (1956) p. 173
- Neuman W. F. en Neuman M. W., The chemical dynamics of bone mineral. Chicago, Univ. Press (1958)
- Nicolaysen R., Studies upon the mode of action of vitamin D. III The influence of vitamin D on the absorption of calcium and phosphorus in the rat. *Biochem J.* 31: 122 (1937)

- Nicolaysen R., Absorption of calcium as a function of body saturation with calcium. *Acta phys. Scand.* 6: 201 (1943)
- Nicolaysen R. en Eeg-Larsen N., The biochemistry and physiology of vit. D, in *Vitamins and hormones*. New York, Acad. Press Inc. 11: 29 (1953)
- Nicolaysen R. en Eeg-Larsen N., The mode of action of vitamin D. *Ciba Found. Symp. on Bone Structure & Metab.*, London, Churchill (1956), p. 175
- Nicolaysen R., Infant Metabolism. *Proc. of the WHO Seminar at Leyden and Stockholm*, New York, MacMillan (1956), p. 51
- Nordin B. E. C. en Fraser R., The effect of intravenous calcium on phosphate excretion. *Clin. Sci.* 13: 477 (1954)
- Nordin B. E. C. en Fraser R., A calciuminfusionstest. I Urinary excretion data for recognition of osteomalacia. *Lancet I*: 823 (1956)
- Nordin B. E. C., Assessment of calcium excretion from the urinary calcium/creatinine ratio. *Lancet II*: 368 (1959)
- Nowakowski H. en Parada J., Klinische Erfahrungen mit 19-Nortestosteronphenylpropionat. *Dtsch. med. Wschr.* 83: 1421 (1958)
- Pappenheimer A. M. en Minor J., Hyperplasia of parathyroids in human rickets. *J. Med. Res.* 42: 391 (1921)
- Pedersen H. E. en McCarroll H. R., Vitamin-resistant rickets. *J. Bone Jt. Surg.* 33 A: 203 (1951)
- Prader A., Flückiger P., Flückiger I. en Tobler R., Beruht die vitamin D-resistente Rachitis auf einem immunologischen Prozess? *Ann. paed.* 188: 304 (1957)
- Pyrah L. N., The calcium-containing renal stone. *Proc. R. Soc. Med.* 51: 183 (1958)
- Ritter S., Spencer H. en Samachson J., The Sulkowitch test and quantitative urinary calcium excretion. *J. Lab. clin. Med.* 56: 314 (1960)
- Robertson B. R., Harris R. C. en McCune D. J., Refractory Rickets: Mechanism of the therapeutic action of calciferol. *Amer. J. Dis. Child.* 64: 948 (1942)
- Roetzer K., Zöliakie-Rachitis. *Z. Orthopäd.* 80: 382 (1951)
- De Roever-Bonnet H., Hepatische Osteoporose. *Acad. Proefschrift Amsterdam* (1941)
- Royer P., Lestradet H. en Gilly R., Effet de la perfusion veineuse de gluconate de calcium sur l'hyperaminoacidurie du rachitisme commun et du rachitisme vitamino-résistant. *Congrès Internat. Pédi. Copenhague* (1956) vol. Discussions, p. 268
- Royer P. en Prader A., Les insuffisances congénitales du tubule renal chez l'enfant. 16ème Congr. Pédi. de Langue Fr., Exp. scientif., Paris (1957), p. 259
- Royer P., Actualité du rachitisme commun. *Journées Pédi. I*: 184 (1957)
- Royer P., Störungen des tubulären Phosphatmechanismus. *Mscrh. Kinderheilk.* 106: 167 (1958)
- Royer P., Dissociation des rachitismes vitamino-résistants de l'enfant. *Rev. franc. clin. Biol.* 3: 13 (1958)
- Rupp, W. en Swoboda W., II Untersuchungen des PO_4 Stoffwechsels bei vitamin D-resistenter Rachitis (Phosphat-diabetes). *Helv. paediat. acta* 10: 135 (1955)
- Salassa R. M., Power M. H., Ulrich J. A. en Hayles A. B., Observations on the metabolic effects of vit. D in Fanconi's syndrome. *Proc. St. M. Mayo Cl.* 29: 214 (1954)
- Salvesen H. A. en Bøe J., Osteomalacia in sprue. *Acta med. scand.* 146: 290 (1953)
- Sanderson P. H., Marshall F. en Wilson R. E., Calcium and phosphorus homeostasis in the parathyroidectomized dog, evaluation by means of ethylenediamine tetraacetate and calcium tolerance tests. *J. clin. Invest.* 39: 662 (1960)
- Saville P. D., Nassim J. R., Stevenson F. H., Mulligan L. en Carey M., The effect of A.T. 10 on calcium and phosphorus metabolism in resistant rickets. *Clin. Sci.* 14: 489 (1955)

- Schaaf M. en Kyle L. H., Measurement of percent renal phosphorus reabsorption in the diagnosis of hyperparathyroidism. *Amer. J. med. Sci.* 228: 262 (1954)
- Schachter D. en Rosen S. M., Active transport of Ca^{45} by the small intestine and its dependence on vitamin D. *Amer. J. Physiol.* 196: 357 (1959)
- Schilling A. en Laszlo D., Rate of urinary calcium excretion following its intravenous administration as an indicator of bone metabolism. *Proc. Soc. exp. Biol. Med. N.Y.* 78: 286 (1951)
- Schmuziger P., Familiärer persistierender Phosphatdiabetes mit D-Vitamin-resistenter Rachitis. (Befunde an zwei Milchzähnen). *Helv. paediat. acta.* 8: 276 (1953)
- Segar W. E., Iber F. L. en Kyle L. H., Osteomalacia of unknown etiology. *New. Engl. J. Med.* 254: 1011 (1956)
- De Sèze S., Lichtwitz A., Hioco D., Bordier Ph. en Mazabraud A., Les signes de participation parathyroïdienne dans 17 cas d'ostéomalacie. *Bull. Soc. med. Hôp. Paris.* 72: 1007 (1956)
- Shipley P. G., Kramer B. en Howland J., Calcification of rachitic bones in vitro. *Amer. J. Dis. Child.* 30: 37 (1925)
- Siegert F., Beiträge zur Lehre von der Rachitis. I Die Erbllichkeit der Rachitis. *Jb. Kinderheilk.* 58: 929 (1903)
- Smeenk D., Onderzoek van door biopsie verkregen bot van patiënten lijdende aan hyperparathyreoïdie met behulp van microradiografie en fosphaat-uitwisselingsproeven in vitro. *Acad. Proefschrift, Leiden* (1958)
- Snapper I. en Nathan D. J., Seminar on bone disease. Rickets and osteomalacia. *Amer. J. Med.* 22: 939 (1957)
- Stalder G., Endogene Phosphat-Clearance bei Vitamin-D-Mangelrachitis und rachitogener Tetanie: ihre Beeinflussung durch Vitamin D₂. *Z. Vitaminforsch.* 27: 382 (1957)
- Stanbury S. W., 'Azotaemic renal osteodystrophy'. *Brit. med. Bull.* 13: 57 (1957)
- Stanbury S. W. en Macaulay D., Defects of renal tubular function in nephrotic syndrome; observations on a nephrotic child with amino-aciduria, glycosuria, polyuria, tubular acidosis and potassium depletion. *Quart. J. Med.* 26: 7 (1957)
- Stanbury S. W., Some aspects of disordered renal tubular function. *Advances in internal medicine*, vol. IX (1958) p. 231
- Stearns G., Infant Metabolism. *Proc. of the WHO Seminars at Leyden and Stockholm.* New York, MacMillan (1956), p. 69
- Steenbock H. en Bellin S. A., Vitamin D and tissue citrate. *J. biol. Chem.* 205: 991 (1953)
- Steendijk R., Skeletal calcification and phosphate metabolism. *Acad. Proefschrift, Amsterdam* (1959)
- Steendijk R., The renal tubular reabsorption of inorganic phosphate in primary refractory rickets. *Acta paediat.* 49: 609 (1960)
- Swoboda W., Die genuine Vitamin D-resistente Rachitis. *Wien, Maudrich* (1956)
- Swoboda W., Die 'genuine Vitamin D-resistente Rachitis' (Phosphatdiabetes) *Mshr. Kinderheilk.* 106: 168 (1958)
- Swoboda W., Hypophosphatasie. *Mod. Probl. Paediat.* III: 462 (1958)
- Takens H., Vitamine D₂ (calciferol) intoxicatie. *Acad. Proefschrift Groningen* (1956)
- Talbot en Reifenstein, vlg. Chambers (1956)
- Talmage R. V. en Elliott J. R., Changes in extracellular fluid levels of calcium, phosphate and citrate ions in nephrectomized rats following parathyroidectomy. *Endocrinology* 59: 27 (1956)
- Tegelaers W. en Tiddens H. A. W. M., Nephrotic-glucosuric-aminoaciduric dwarfism and electrolyte metabolism. *Helv. paediat. acta.* 10: 231 en 269 (1955)

- Thompson D. D. en Hiatt. H. H., The relationship of serum levels of calcium and phosphate to parathyroid function in man. *J. clin. Invest.* 34: 967 (1955)
- Thompson D. D. en Hiatt. H. H., Effect of phosphate loading and depletion on the renal excretion and reabsorption of inorganic phosphate. *J. clin. Invest.* 36: 566 (1957)
- Thompson D. D., Renal excretion of calcium and phosphorus. *Arch. intern. Med.* 103: 832 (1959)
- Tiddens H. A. W. M., Het renale syndroom van de Toni met dwerggroei. *Acad. Proefschrift, Utrecht* (1957)
- Tobler R., Prader A. en Taillard W., Die familiäre primäre Vitamin D-resistente Rachitis (Phosphatdiabetes) *Helv. paediat. acta* 11: 209 (1956)
- De Toni G., Remarks on the relations between renal rickets (renal dwarfism) and renal diabetes. *Acta paediat.* 16: 479 (1933)
- De Toni Jr. E. en Nordio S., The relationship between calcium-phosphorus metabolism, the 'Krebs cycle' and steroid metabolism. *Arch. Dis. Childh.* 34: 371 (1959)
- Van der Vuurst de Vries J. H. J., Exstrophia vesicae. *Acad. Proefschrift, Utrecht* (1958)
- Waife S. O. en Pratt P. T., Fatal mercurial poisoning following prolonged administration of mercuriophylline. *Arch. intern. Med.* 78: 42 (1946)
- Whedon G. D., Osteoporosis: Atrophy of disuse in 'Bone as a tissue' London, Mc Graw-Hill (1960) p. 67
- Whistler D., Disputatio de morbo puerili anglorum, quem patrio idiomate indigenae vocant the Ricketts. *Profschrift, Leiden* (1645) (aanwezig in British Museum te London)
- De Wijn J. F. en de Haas J. H., Groeidiagrammen voor 1-25 jarigen in Nederland. *Verh. Ned. Inst. praev. Geneesk.* (1960)
- Winberg J., Bergstrand C. G., Engfeldt B. en Zetterström R., Primary vitamin D refractory rickets. *Acta paediat.* 43: 347 (1954)
- Windaus A. en Hess A., Sterine und antirachitisches Vitamin. *Nachr. Gesellsch. Wissensch. mathem. physik., Göttingen* 2: 175 (1926)
- Winters R. W., Graham J. B., Williams T. F., McFalls V. W. en Burnett C. H., A genetic study of familial hypophosphatemia and vitamin D-resistant rickets with a review of the literature. *Medicine* 37: 97 (1958)
- Winters R. W., McFalls V. W. en Graham J. B., 'Sporadic' hypophosphatemia and vitamin D-resistant rickets. *Pediatrics* 25: 959 (1960)
- Woolf L. I. en Giles H. Mac., Urinary excretion of aminoacids and sugar in nephrotic syndrome. *Acta paediat.* 45: 489 (1956)
- Worthen. H. G., The de Toni-Fanconi syndrome with cystinosis. *Amer. J. Dis Child.* 95: 653 (1958)
- Wrong O. en Davies H. E. F., The excretion of acid in renal disease. *Quart. J. Med. N.S.* 28: 259 (1959)
- Yendt E. R. en Howard J. E., Studies on the mode of action of citrate therapy in rickets. *Johns Hopk. Hosp. Bull.* 96: 101 (1955)
- Zetterström R. en Winberg J., Primary vitamin D refractory rickets. II Metabolic studies during treatment with massive doses of vitamin D. *Acta paediat.* 44: 45 (1955)
- Zetterström R., Idiopathic hypercalcemia and hypercalcuria. *Mod. Probl. Paediat.* III: 478 (1958)



Fig. 16 JOHN 18.3.'59

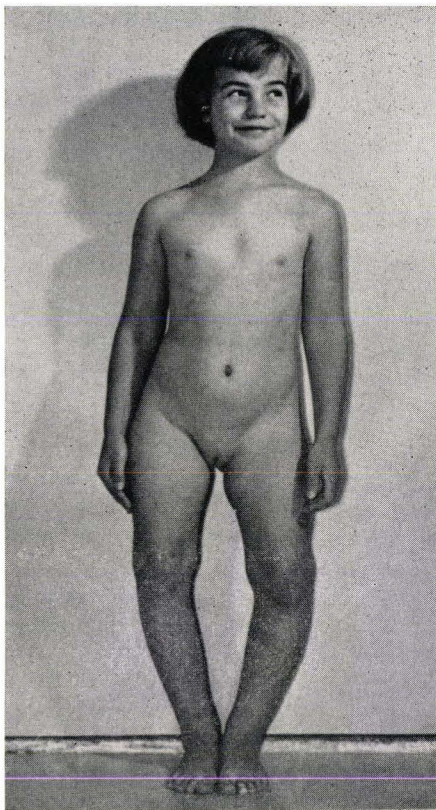


Fig. 17 INEKE 18.3.'59

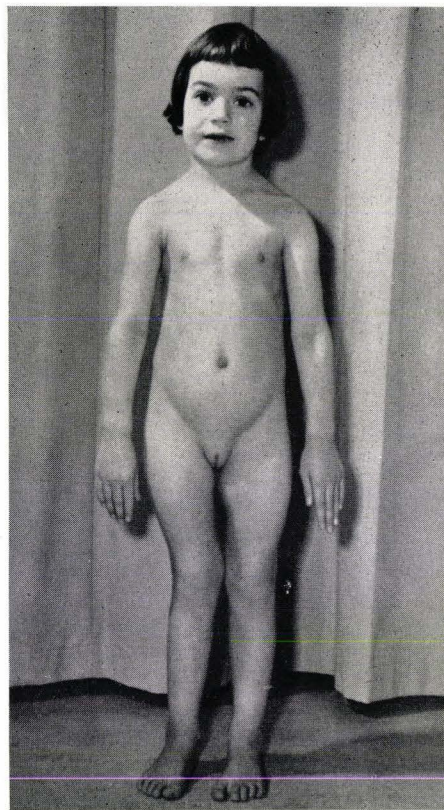


Fig. 18 CHRISTIEN 18.3.'59

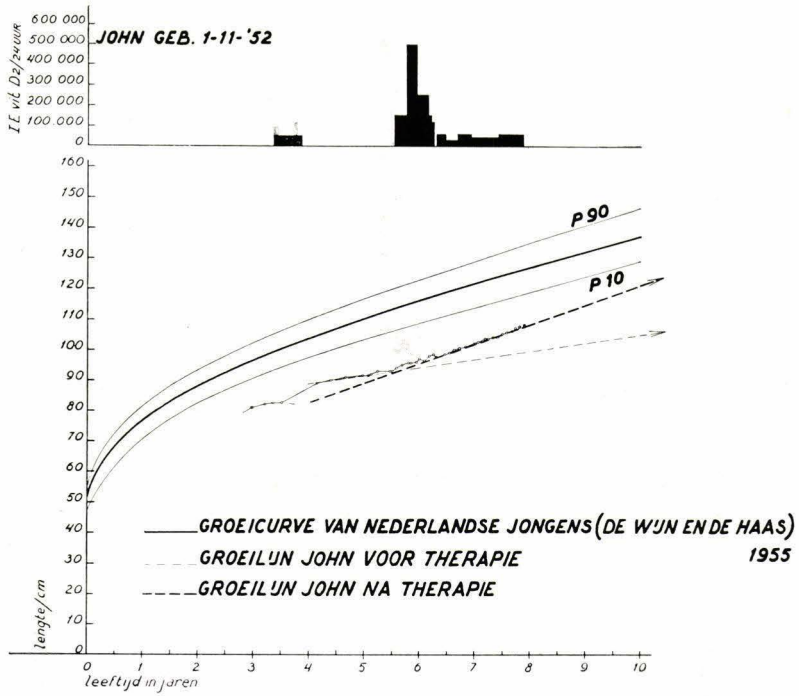


Fig. 19.

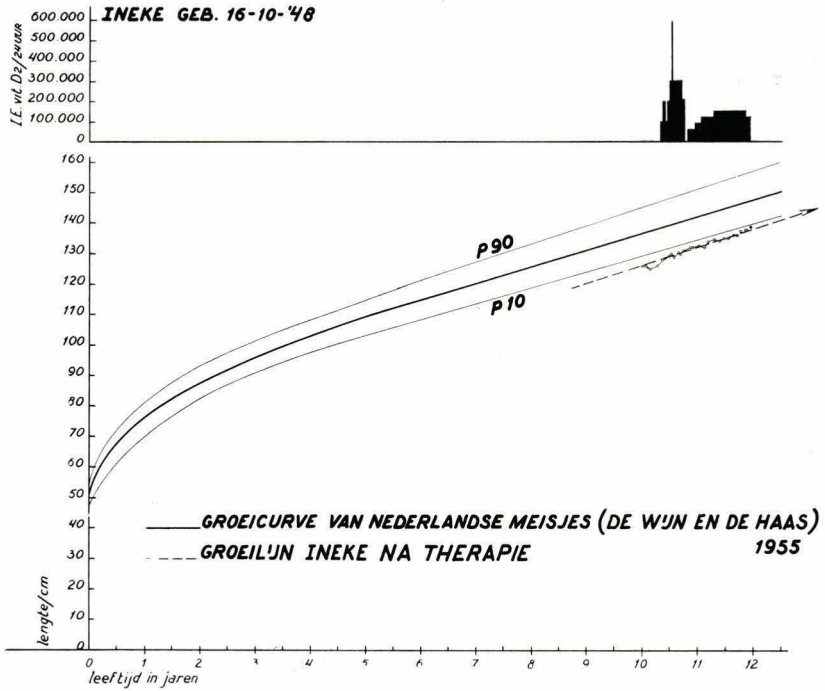


Fig. 20.



Fig. 21 en 22 De schedel van John in dwarse
en in voor-achterwaartse richting.

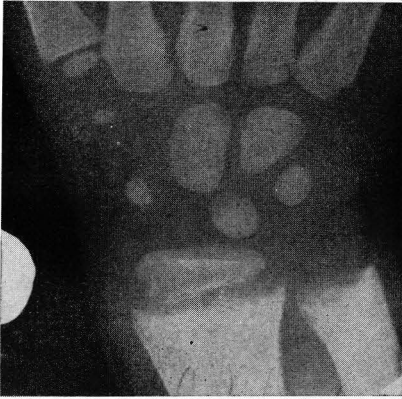


Fig. 23 19.8.'58 class. — —

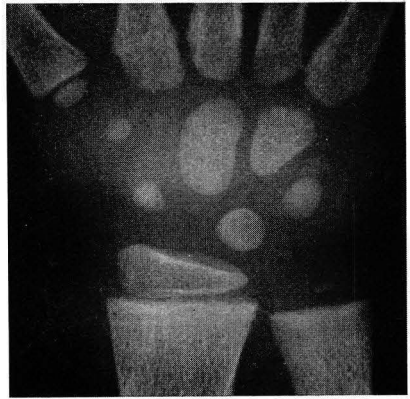


Fig. 24 14.10.'58 class. N



Fig. 25 23.2.'59 class. +

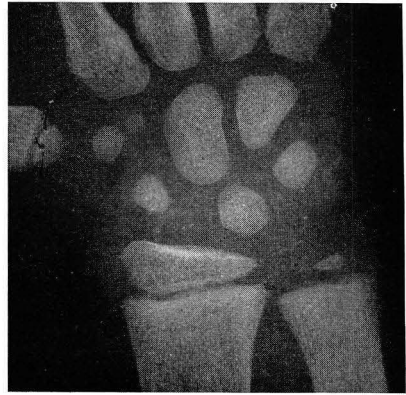


Fig. 26 28.5.'59 class. N



Fig. 27 21.3.'60 class. -



Fig. 28 31.8.'60 class. N



Fig. 29 14.4.'59 class. — — —

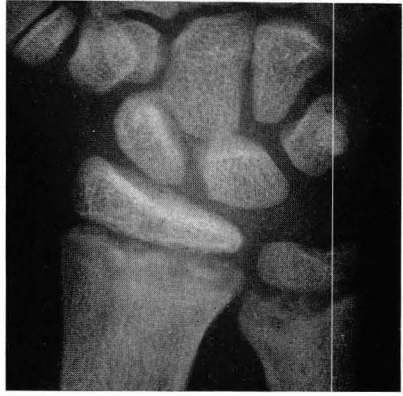


Fig. 30 1.5.'59 class. — —



Fig. 31 21.8.'59 class. -



Fig. 32 21.3.'60 class. —

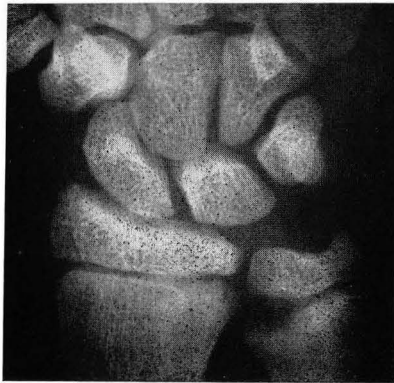


Fig. 33 31.8.'60 class. —

Polsfoto's van INEKE.



Fig. 34 32.2.'59 class. — —

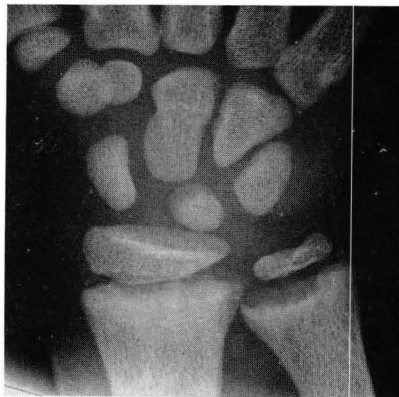


Fig. 35 16.5.'59 class. —



Fig. 36 15.6.'59 class. -

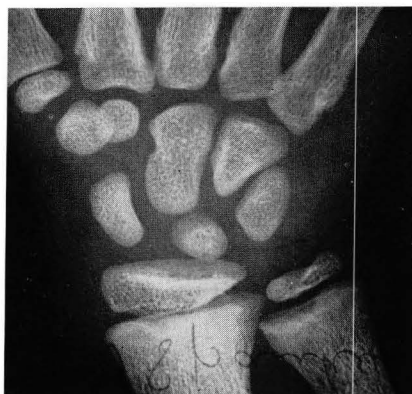


Fig. 37 28.6.'59 class. N

Polsfoto's van CHRISTIEN.

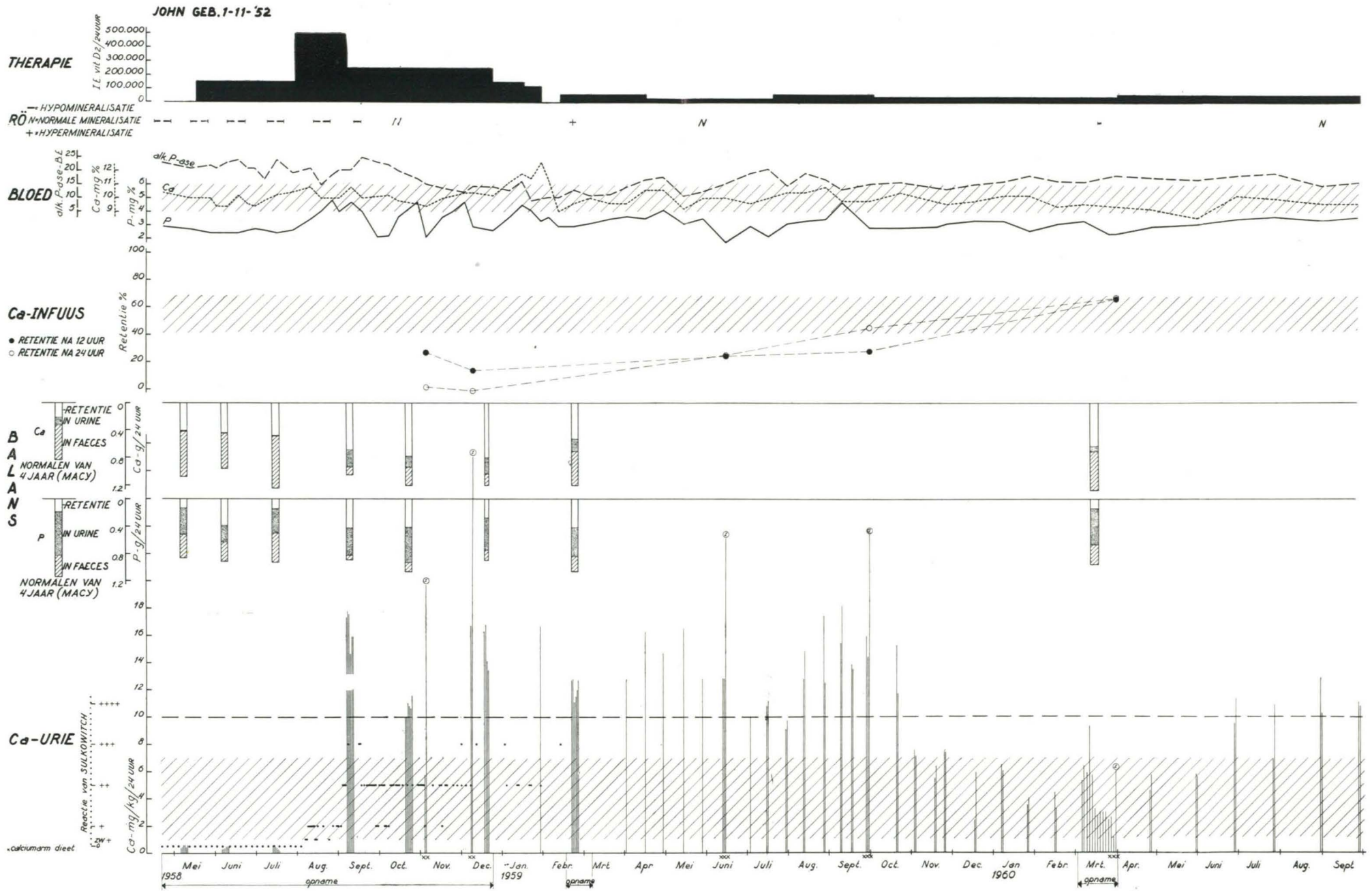


Fig. I

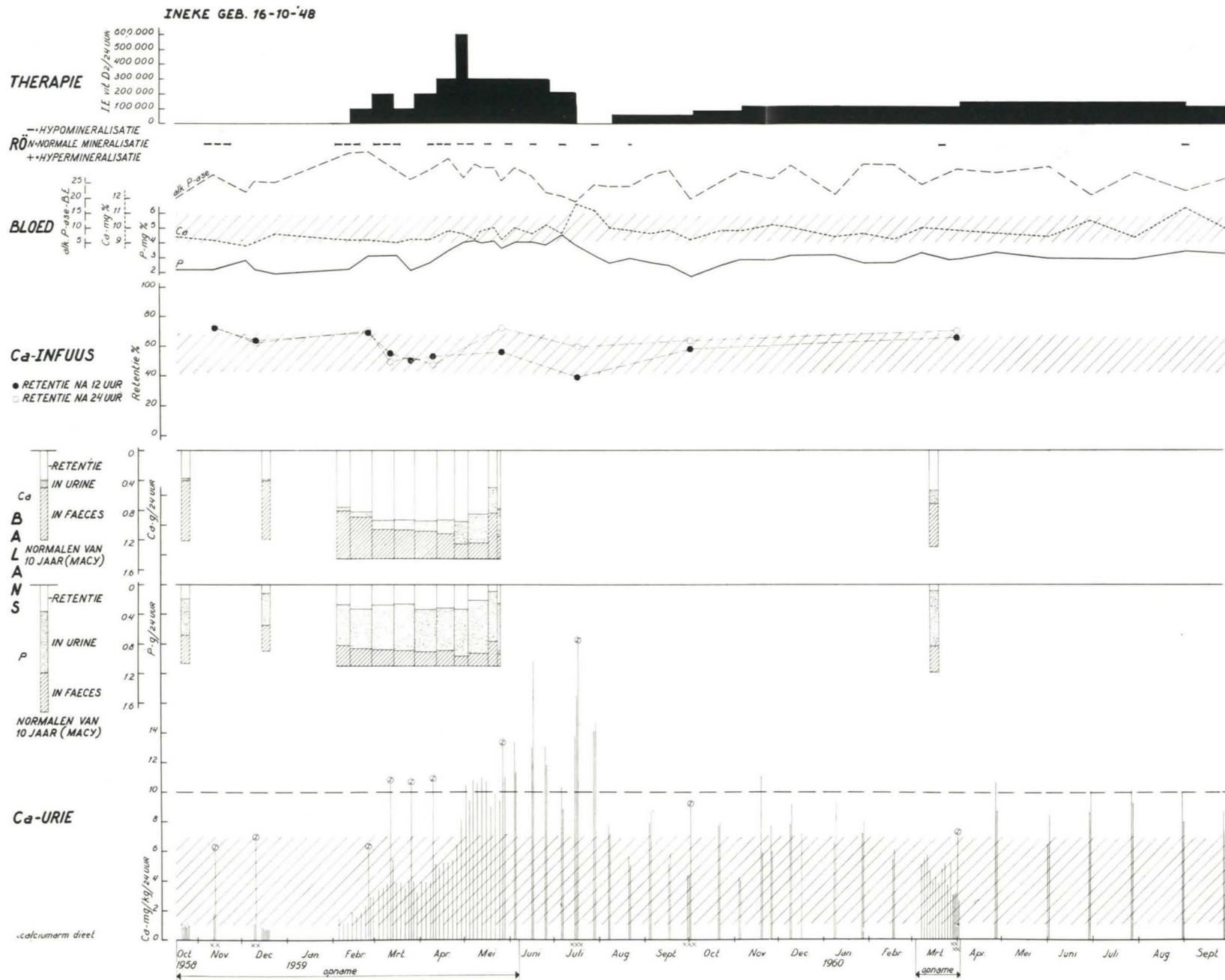
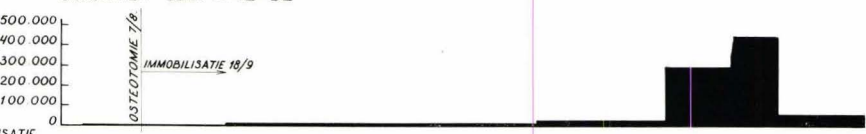


Fig. II

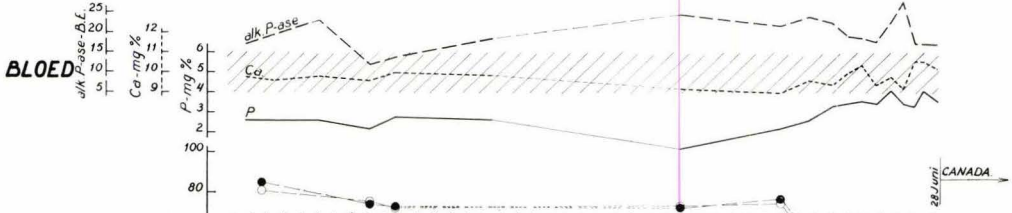
CHRISTIEN GEB. 15-12-'52

THERAPIE

IE v.l. D₂/24 uur

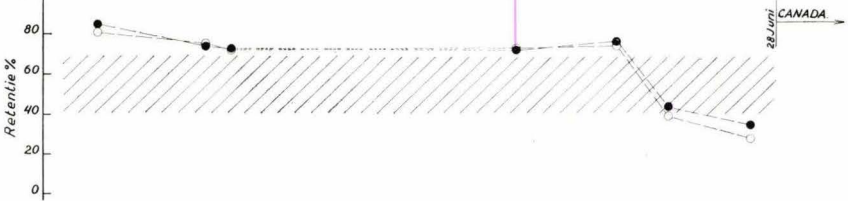


-- HYPOMINERALISATIE
 RÖN+ NORMALE MINERALISATIE
 ++ HYPERMINERALISATIE

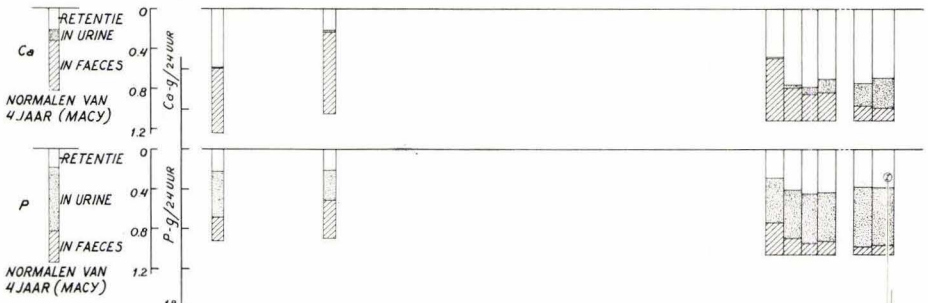


Ca-INFUUS

● RETENTIE NA 12 UUR
 ○ RETENTIE NA 24 UUR



BALANS



Ca-URIE

x calciumarm dieet

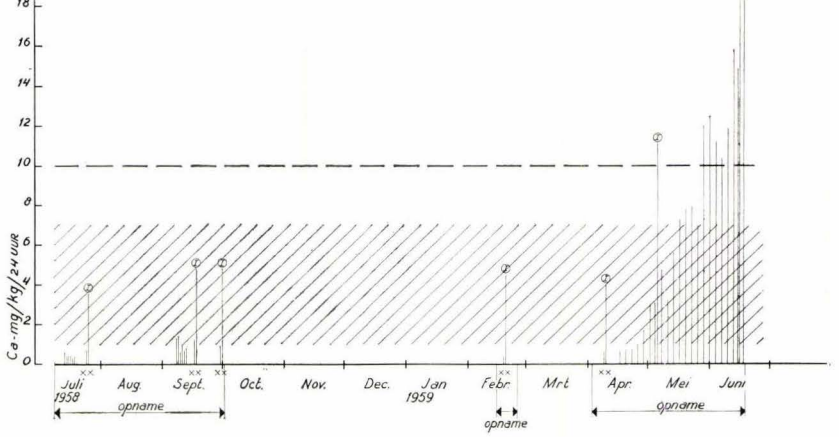


Fig. III