

Hypophosphatämische Rachitis – präzise Diagnostik durch Gentest

Was ist hereditäre hypophosphatämische Rachitis?

Die X-chromosomal gebundene erbliche Hypophosphatämie (XLHR) ist mit 1/20.000 die häufigste Form der durch renal-tubulären Phosphatverlust hervorgerufenen Rachitis. Die Krankheit wird X-chromosomal-dominant vererbt und betrifft beide Geschlechter. Die typischen Merkmale, die sich bereits im frühen Kindesalter entwickeln, sind Skelettdeformationen der unteren Extremitäten, Genu varum, rachitischer Rosenkranz, dysproportionierter Kleinwuchs, Knochenschmerzen, zahnbedingte Anomalien wie Abszesse, Karies und anormale Emailen. Im Erwachsenenalter treten häufig aufgrund der Osteomalazie Arthrosen der unteren Gliedmaßen, Pseudofrakturen, mineralisierende Enthesopathien, Osteophytenbildung auf. In seltenen Fällen wurde auch ein Hörverlust beobachtet.

Genu varum (O-Beine) bei hypophosphatämischer Rachitis



(Quelle: Thieme connect.de)

Genetische Ursachen

Diese häufigste Form der hypophosphatämischen Rachitis (HR) wird durch verschiedene Mutationen im **PHEX**-Gen (Xp22.1) verursacht und X-chromosomal-dominant mit vollständiger Penetranz, aber variabler Expressivität übertragen. PHEX kodiert eine Endopeptidase, die überwiegend in Knochen und Zähnen exprimiert wird und die die Synthese des Fibroblastenwachstumsfaktors FGF23, einem phosphatregulierenden Hormon (Phosphatonin), über bisher unbekannte Mechanismen steuert.

Dieser Faktor spielt eine zentrale Rolle bei der Phosphat-Homöostase. Die pathologische Erhöhung des Fibroblastenfaktors 23, die durch Mutationen im PHEX Gen ausgelöst werden, verursachen neben der Phosphaturie auch eine verminderte Synthese des wirksamen 1,25 Dihydroxy-Vitamin D₃. Dementsprechend erfolgte bisher die Therapie mit Phosphat und aktivem Vitamin D₃. Dadurch wird aber der Krankheitsverlauf meist nur teilweise günstig beeinflusst. Eine autosomal-dominante Form der hypo-phosphatämischen Rachitis (ADHR) wird durch Mutationen im **FGF23**-Gen selbst verursacht. Hierbei wird der Abbau von FGF23 verhindert und die Spiegel steigen chronisch an.

Verschiedene Formen der HR

Bisher wurden mehr als 10 unterschiedliche, genetisch determinierte Formen der HR beschrieben, die klinisch und laborchemisch schlecht von-einander abzugrenzen sind und nur zum Teil den FGF23 Stoffwechselweg betreffen. Neben der X-chromosomal- und der autosomal-dominant vererbten Formen (PHEX, FGF23) gibt es zwei Formen, die autosomal rezessiv vererbt werden und ebenfalls mit erhöhtem FGF23 Spiegel einhergehen. Sie sind auf das DMP1-Gen bzw. das ENPP1-Gen zurückzuführen (ARHR Typ1 und TYP2).

Darüber hinaus gibt es die hereditäre HR mit Hyperkalzurie (SLC3A4-Gen) und die X-chromosomal vererbte rezessive HR (CLN5-Gen), die FGF23 unabhängig sind sowie fibröse Knochendysplasie, renales Fanconi-Syndrom Vitamin D-Mangel und tumorinduzierte Osteomalazie

Genetische Differentialdiagnostik

Erkrankung	Gen
FGF23-abhängig	
X-chromosomal gebundene HR	PHEX
Autosomal dominante HR	FGF23
Autosomal-rezessive HR Typ 1	DMP1
Autosomal-rezessive HR Typ 2	ENPP1
McCune-Albright Syndrom	GNAS1
Tumor-induzierte Osteomalazie	erworben
FGF23-unabhängig	
Hereditäre hypophosphatämische Rachitis mit Hyperkalziurie	SLC34A3
X-gebunden rezessive HR	CLCN5
Fanconi-Syndrom (angeboren)	SLC34A1 u.a.
Fanconi-Syndrom (Tubulopathie)	erworben

Anhand von Laborwerten kann eine hypophosphatämische Rachitis von ähnlichen Stoffwechselerkrankungen unterschieden werden

Analyt	HPP	EBR	XLHR	OI
AP	erniedrigt	normal	normal	normal
PLP	erhöht oder normal	normal	erniedrigt	normal
Kalzium	erhöht oder normal	erniedrigt	normal	normal
PPI	erhöht oder normal	erniedrigt	erniedrigt	normal
PTH	erniedrigt oder normal	erhöht	erhöht oder normal	normal
Vitamin D	normal	erniedrigt	erniedrigt	normal

AP alkalische Phosphatase; HPP Hypophosphatasie; PLP Pyridoxal-5-Phosphat; PPI Pyrophosphat; PTH Parathormon;
EBR Ernährungsbedingte Rachitis; XLH X-chromosomale Hypophosphatämie; OI Osteogenesis imperfecta

Therapie

Kürzlich wurde mit Burosumab ein humanes monoklonales Antikörpermedikament mit einem anti-FGF 23-Antikörper für die kausale Behandlung von XLHR zugelassen (Chrysvita®). Durch die Bindung an FGF23 wird eine Normalisierung des gestörten FGF23-Stoffwechsels erreicht und damit der Krankheitsverlauf dieser angeborenen, chronisch-progredient verlaufenden Erkrankung positiv beeinflusst.

Bereits seit zwei Jahren profitieren Kinder und Jugendliche von der Therapie mit Burosumab und es konnte hier eine deutliche Überlegenheit der kausalen gegenüber der konventionellen Therapie festgestellt werden. Die inzwischen auch für Erwachsene erteilte Zulassung ermöglicht die weiterführende Behandlung während der Transition und nun sogar darüber hinaus von Erwachsenen mit HR.

Für den Einsatz dieser Therapie ist eine klare, insbesondere molekulargenetisch eindeutige Zuordnung einer HR sinnvoll, damit die therapeutische Entscheidung bezüglich des Einsatzes von Burosemab ermöglicht wird. Dafür stellen wir ein Next Generation Sequencing Panel zur Verfügung, das die derzeit relevanten Gene mit hoher Sensitivität und Spezifität untersucht.