

X-chromosomal-dominante hypophosphatämische Rachitis (XLH) **Diagnostik, Therapie und Behandlungsziele einer seltenen Multiorganerkrankung, die auch als „Phosphatdiabetes“ bekannt ist**

Mit „Diabetes“, der Zuckerkrankheit, hat diese Erkrankung aber nichts zu tun. Phosphatdiabetes ist eine angeborene Störung des Knochenstoffwechsels, bei der der Organismus große Mengen Phosphat über den Urin ausscheidet. Es kommt zu einem gefährlichen Phosphatverlust, der sich gravierend nicht nur auf das Knochenwachstum und die Knochenfestigkeit auswirkt

Von
Dirk Schnabel

Die X-chromosomal-dominante hypophosphatämische Rachitis (XLH) ist mit einer Prävalenz von 1 auf 20.000 bis 25.000 Neugeborene eine seltene Erkrankung. Die Symptome der Erkrankung können durchaus sehr unterschiedlich sein:

- > zunehmende Beinachsenfehlstellung (O-Bein, Genua vara)
- > verspätetes Laufenlernen
- > Zahnfisteln / Zahnabszesse bei einem kariesfreien Gebiss
- > disproportionierter Kleinwuchs

Dem Kinderarzt kommt bei dem nicht selten im Kleinkindesalter vorkommenden Symptom „Beinachsenfehlstellung“ eine wichtige Lotsenfunktion zu. Abb. 1 zeigt ein mögliches diagnostisches Vorgehen.

Die altersgerechte Mineralisierung des Skeletts hängt von ausreichenden Kalzium- und Phosphat-Konzentrationen ab. Schwerwiegende Störungen der Kalzium- und/oder der Phosphat-Homöostase führen zu einer Mineralisationsstörung („Rachitis“), die sich in den körperabhängigen Partien mit Verbiegungen der Beine manifestiert. Während als häufigste Ursache der kalzipenischen Rachitisform zumeist ein Vitamin-D-Mangel vorliegt, resultiert die XLH aus einer vermehrten Ausscheidung des Phosphats über die Nieren.

Diagnostik

Bei der laborchemischen Konstellation ist an einen Phosphatdiabetes zu denken:

- > meist nur leicht erhöhte Alkalische Phosphatase
- > deutlich erniedrigtes S-Phosphat
- > pathologisch vermindertes tubuläres Transportmaximum für Phosphat (TmP/GFR)
- > normales 25-Hydroxy-Vitamin D
- > normales Parathormon (senkt die Menge an Phosphat und erhöht die Menge an Kalzium im Blut)

Finden sich zu dem bei der Röntgenaufnahme des linken Handskeletts radiologische Zeichen einer Rachitis, wie z.B. mit Becherungen und Auffaserungen im Bereich der Epiphysenfugen, dann besteht der hochgradige Verdacht auf eine XLH. Eine molekulargenetische Diagnostik zur Absicherung der Diagnose sollte sich dann anschließen [1].

Pathophysiologie

Inaktivierende Mutationen im PHEX-Gen führen zu einer verminderten Expression und gestörten Funktion des PHEX in den Osteozyten (reife Knochenzellen, die von der Knochenmatrix eingeschlossen sind), Osteoblasten (Knochenzellen, die für den Aufbau und die Regeneration von Knochensubstanz verantwortlich sind) und Odontoblasten (Gruppe von Zellen, die sich zwischen Zahnbein und Zahnmark im Inneren jedes Zahns befinden) mit der Folge einer Akkumulation von Inhibitoren der Mineralisation, wie z.B. ASARM-Peptiden und Osteopontin (OPN) in bereits kalzifizierter Knochenmatrix, sowie einer vermehrten Synthese und Sekretion des Fibroblasten-Wachstumsfaktors 23 (FGF23).

Das FGF23 hat eine zentrale Rolle in der Regulation der Phosphat-Homöostase. Unter den erhöhten Konzentrationen des zirkulierenden FGF23 wird die Phosphatrückresorption über die Beeinflussung der Funktion und Expression der Natrium-Phosphat-Kotransporter in der Niere gestört und es kommt zu einem vermehrten renalen Verlust von Phosphat. Das erhöhte FGF23 hemmt zudem die Umwandlung von 25-Hydroxyvitamin D in das aktive 1,25-Dihydroxyvitamin D, so dass der betroffene Organismus nicht in der Lage ist, über eine verstärkte Calcitriol-Bildung vermehrt Phosphat enteral zu resorbieren und damit dem vermehrten renalen Phosphatverlust zu kompensieren [2]. Als Folge des Phosphatmangels kommt es bei der XLH zu einer Mineralisierungsstörung der Knochen und der Zähne betroffener Kinder mit einer Vielzahl klinischer und organischer Auswirkungen auf den Gesamtorganismus, sodass die XLH zur Kategorie der Multiorgan-Erkrankungen zuzuordnen ist.

Die Erkrankung wird zumeist X-chromosomal-dominant vererbt.

Medikamentöse Therapie

Bis zur Zulassung einer zielgerichteten Therapie mit einem FGF23-Antikörper im Jahr 2018 bestand die konventionelle, medikamentöse Therapie der XLH aus der Substitution von Phosphat und der Zugabe von aktiven Vitamin D. Die Dosierung von Phosphat beträgt täglich 20–40 mg/kg Körpergewicht (KG), aufgeteilt auf 3-5 Einzelgaben, sowie der zusätzlichen Einnahme von Calcitriol in einer Dosierung von täglich 20–30 ng/kg KG, verteilt auf 1-2 Einzeldosen pro Tag [3]. Trotz der Behandlung leiden viele betroffene Kinder aufgrund verschiedener Beschwerden wie Beinachsenfehlstellung, Kleinwuchs, Knochenschmerzen unter einer verminderten Lebensqualität. Nicht selten sind kinderorthopädische Interventionen notwendig. Darüber hinaus birgt die Therapie langfristig das Risiko für verschiedene renale Komplikationen wie Nephrokalzinose (Ablagerung von Calcium-Salzen in den Nierengefäßen und Bindegewebe der Niere), Nephrolithiasis (Nierensteine) und Hypertonus. Basiert die bisherige Standardtherapie der XLH auf dem Versuch, den renalen Phosphatverlust durch die Einnahme von aktiven Vitamin D und Phosphat soweit zu kompensieren, dass der Knochenumsatz nur wenig gesteigert war, so steht mit der Entwicklung des rekombinanten humanen monoklonalen IgG1-Antikörpers, Burosumab, nun erstmals ein zielgerichteter Ansatz zur Behandlung der XLH - derzeit noch beschränkt vom 2. Lebensjahr bis zum Schluss der Wachstumsfugen beim röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung - zur Verfügung. Burosumab neutralisiert das im Überschuss vorhandene FGF23 und hemmt dadurch dessen Aktivität am FGF23-Rezeptor am Nierentubulus. Über die Normalisierung der renalen Phosphatrückresorption kommt es zum Anstieg des Serum-Phosphats in den unteren Normbereich, im Knochen kommt es konsekutiv über das nun mehr wieder ausgeglichene stöchiometrische Kalzium-Phosphat-Verhältnis zur altersgerechten Mineralisation des Knochens sowie der Zähne [4]. Unterstützt wird der Mineralisierungsprozess noch zusätzlich durch die nun mehr wieder mögliche vermehrte Synthese von Calcidiol zu Calcitriol, welches die Absorption von Phosphat im Dünndarm steigert. In einer Vergleichsstudie zwischen konventioneller und Burosumab-Therapie [5] fand sich eine signifikante Überlegenheit der neuen zielgerichteten Therapie. Nennenswerte Nebenwirkungen fanden sich unter der neuen Therapie nicht.

Multiorganerkrankung XLH

Der schwere Phosphatmangel der XLH kann sich neben dem Skelettsystem (untere Extremitäten), u.a. auch an den Zähnen mit dem Auftreten von rezidivierenden Zahnabszessen und Zahnfisteln im karies-freien Milchzahn- und Permanent-Gebiss manifestieren. Patienten mit XLH weisen eine Fehlbildung der Zahnhartsubstanz Dentin auf. Histologisch findet sich im Dentin mit dem sogenannten „Interglobulardentin“ (nicht verkalktes Zahnbein zwischen der Dentin- und Zementgrenze des Zahns) nicht vollständig mineralisierte Anteile. Am Schädel kann es durch das erhöhte FGF23 zum prämaturnen Verschluss der Schädelnähte (Kraniosynostose) kommen. Diese führt zu einem ungleichmäßigen Schädelwachstum und einer auffälligen Kopfform. Es können einzelne, aber auch mehrere Nähte gleichzeitig von der vorzeitigen Verknöcherung betroffen sein. Bei einem Teil der Patienten kann es dann über einen erhöhten intrakraniellen Druck zur Verlagerung der Kleinhirntonsillen in das Foramen magnum (Chiari I-Malformation) kommen, die zumeist eine neurochirurgische Intervention erforderlich macht [6].

Behandlungsziel

Das multiprofessionelle Betreuungskonzept der XLH sollte neben zahlreichen ärztlichen Spezialisten, auch aus Professionen des psycho-sozialen Teams (s. Abb. 2) bestehen. Ziel der Betreuung muss es sein, den Patienten mit ihrer schweren chronischen Erkrankung eine altersentsprechende Partizipation ohne größere Teilhabestörung zu ermöglichen. Die Fortsetzung der Betreuung im Erwachsenenalter muss durch eine implementierte Transition sichergestellt werden [7].

Den Eltern sollte der Kontakt zur Phosphatdiabetes-Selbsthilfe (www.phosphatdiabetes.de) vermittelt werden, eine Zusammenarbeit von Ärzten und Selbsthilfe ist anzustreben.

Dr. med. Dirk Schnabel
Charité, Universitätsmedizin Berlin
Sozialpädiatrisches Zentrum für chronisch kranke Kinder, Pädiatrische Endokrinologie

E-Mail dirk.schnabel@charite.de

Einhaltung ethischer Richtlinien:

Der Autor ist als Referent und Berater für die Fa. Kyowa Kirin GmbH tätig.

Literatur

- Schnabel D (2018) Knochenmineralisationsstörungen im Kindes- und Jugendalter, Kinder- und Jugendmedizin, 2:1-6
- Hiort O, Schnabel D (2019) Endokrine Störungen des Mineralhaushaltes bei Kindern und Jugendlichen. In: Hiort O, Danne T, Wabitsch M (Hrsg) Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, 2. A. Springer Nature, Berlin, 475-498
- Haffner D, Emma F, Eastwood D et al. (2019) Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of Xlinked hypophosphatemia. Nat Rev Nephrol. 15(7): 435-455
- Schnabel D (2018). X-chromosomale Hypophosphatämie. Thieme Drug Report 12 (13): 1-12
- Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP, Munns CF, Ward LM, Nilsson O et al. (2019) Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomized, active-controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet 393(10189):2416-2427
- Rothenbuhler A, Schnabel D, Högler W, Linglart A (2019) Diagnosis, treatment-monitoring and follow-up of children and adolescents with X-linked hypophosphatemia (XLH). Metabolism. 2Mar 27. pii: S0026-0495(19)30065-4. doi: 10.1016/j.metabol.2019.03.009. [Epub ahead of print]

Schnabel D (2020) Multiprofessionelle Betreuung von chronisch kranken Kindern im Sozialpädiatrischen Zentrum der Charité Berlin. In: Mall, V, Voigt F, Jung NH (Hrsg.) Sozialpädiatrie – State of the Art und Zukunftsperspektiven. Max Schmidt-Römhild GmbH & KG, Lübeck, S. 115-125