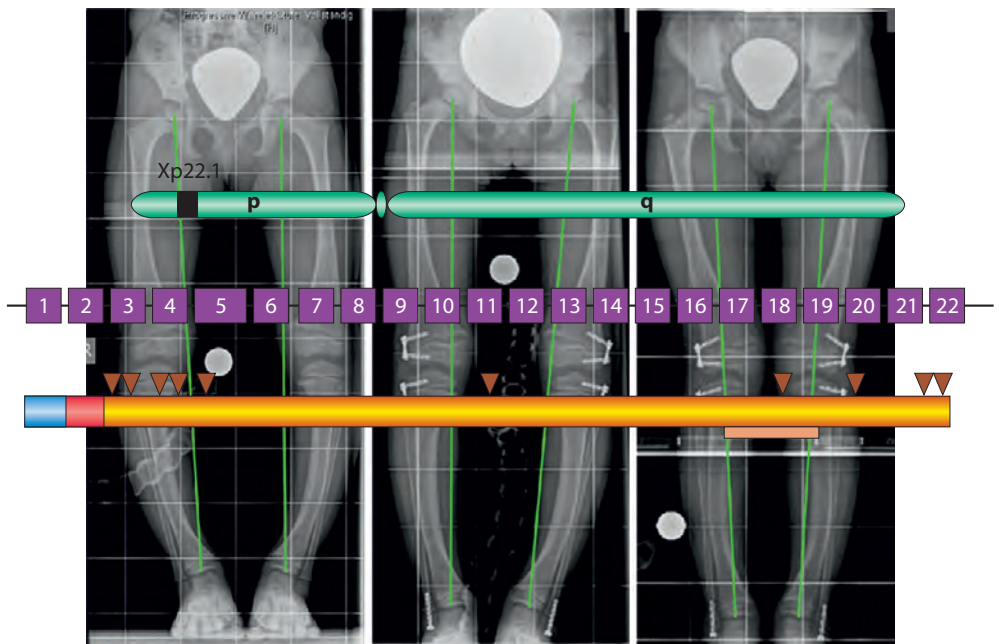


X-chromosomale Hypophosphatämie – Phosphatdiabetes – XLH

Dirk Schnabel
Dieter Haffner
Lothar Seefried

unter Mitarbeit von
Lena Brunkhorst, Susann Empting, Christian H. Finke,
Franca Genest, Olaf Hiort, Ines Kapferer-Seebacher,
Martha Kirchhoff, Martin Klein, Jan Kühnisch,
Maren Leifheit-Nestler, Adrian Lussi,
Klaus Mohnike, Katja Palm, Ludwig Patzer,
Kristen Rak, Frank Rauch, Felix Reschke,
Jan Rienhoff, Sabine Rienhoff, Robert Rödl,
Reinhard Schilke, Eckhard Schönauf,
Tilmann Schweitzer, Gregor Toporowski, Marina Veith,
Björn Vogt, Eva Wickert, Miroslav Zivicnjak



X-chromosomale Hypophosphatämie – Phosphatdiabetes – XLH



UNI-MED Verlag AG
Bremen - London - Boston

X-chromosomale Hypophosphatämie – Phosphatdiabetes – XLH/Dirk Schnabel, Dieter Haffner, Lothar Seefried.

1. Auflage - Bremen: UNI-MED, 2022
(UNI-MED SCIENCE)
ISBN 978-3-8374-6442-9

© 2022 by UNI-MED Verlag AG, D-28323 Bremen,
International Medical Publishers (London, Boston)
Internet: www.uni-med.de, e-mail: info@uni-med.de

Printed in Germany

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Alle dadurch begründeten Rechte, insbesondere des Nachdrucks, der Entnahme von Abbildungen, der Übersetzung sowie der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Weg bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

Die Erkenntnisse der Medizin unterliegen einem ständigen Wandel durch Forschung und klinische Erfahrungen. Die Autoren dieses Werkes haben große Sorgfalt darauf verwendet, dass die gemachten Angaben dem derzeitigen Wissensstand entsprechen. Das entbindet den Benutzer aber nicht von der Verpflichtung, seine Diagnostik und Therapie in eigener Verantwortung zu bestimmen.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handele.

UNI-MED. Die beste Medizin.

In der Reihe UNI-MED SCIENCE werden aktuelle Forschungsergebnisse zur Diagnostik und Therapie wichtiger Erkrankungen "state of the art" dargestellt. Die Publikationen zeichnen sich durch höchste wissenschaftliche Kompetenz und anspruchsvolle Präsentation aus. Die Autoren sind Meinungsbildner auf ihren Fachgebieten.

Der Verlag dankt der Firma Kyowa Kirin GmbH für die Unterstützung der Produktion dieser Auflage. Der Verlag versichert, dass der Industriepartner keinerlei Einflussnahme auf den Inhalt des Buches, insbesondere auch nicht auf Informationen zu Therapieoptionen, nehmen konnte.

Hinweis: In diesem Buch stehen die geschlechtsneutralen Begriffe für Personen wie "Patient(en)", "Betroffene(r/n)" und andere (außer bei eindeutiger Geschlechtsdifferenzierung) bei ihrer Verwendung stets gleichbedeutend für alle Patienten, Betroffene und andere (m/w/d).

Vorwort und Danksagung

Der Phosphatdiabetes, auch „*X-linked Hypophosphatemia* (XLH)“ genannt, ist eine seltene angeborene Multiorganerkrankung, vorwiegend des Skelettsystems und der Zähne. Die Erkrankung manifestiert sich zumeist mit dem Beginn des Lauflernalters im 2. Lebensjahr durch eine zunehmende Beinachsenverbiegung, bei zumeist nur leicht veränderten Laborparametern.

Den Kinder- und Jugendärzten bzw. Hausärzten kommt dann in ihrer Lotsenfunktion im Gesundheitssystem die Aufgabe zu, die richtige diagnostische Weiche zu stellen, um den Patienten und ihren Eltern eine jahrelange ärztliche und therapeutische Odyssee zu ersparen. Gleichzeitig benötigen die zahlreichen an der Versorgung beteiligten Fachdisziplinen einen umfassenden Überblick über das Krankheitsbild.

Mit dieser Monographie möchten wir die Historie, Pathogenese, Diagnostik und die therapeutischen Möglichkeiten der XLH ausführlich darstellen, aber auch den betroffenen Patienten und ihren Familien Hoffnung im Umgang mit der seltenen, chronischen Erkrankung geben.

Uns war es deshalb sehr wichtig, dazu die Repräsentantin der Phosphatdiabetes-Patientenorganisation einzubinden, aber auch die Erfahrungen einer betroffenen XLH-Familie authentisch darzustellen.

Es ist nunmehr fast 90 Jahre her, seit James McCune und Fuller Albright erstmalig Patienten mit einer ausgeprägten Rachitis beschrieben, die auf die übliche Vitamin-D-Therapie nicht ansprachen. Es hat dann fast 40 Jahre gedauert, bis Francis Glorieux 1980 eine medikamentöse Therapie vorschlug, die den Knochenstoffwechsel der Patienten seitdem deutlich verbessern konnte.

Der Durchbruch in der Therapie wurde durch die wissenschaftliche Arbeit um Yukiko Aono und Kollegen im Jahr 2009 erzielt, die mit der Entwicklung eines monoklonalen Antikörpers gegen *Fibroblast Growth Factor 23* (FGF23) erstmals eine krankheitsspezifische Therapie möglich werden ließen. Mit dieser gezielten medikamentösen Therapie wird die exzessive Phosphatausscheidung über die Nieren normalisiert und damit das Phosphat-Angebot im Skelettsystem so verbessert, dass es zu einer nahezu vollständigen Ausheilung der vormaligen schweren Mineralisationsstörung kommt.

Da die XLH ein breites Spektrum an unterschiedlichen Organmanifestationen und Symptomen zeigt, sind Ärzte verschiedenster Spezialisierungen, aber auch Therapeuten und psychosoziale Professionen an der multiprofessionellen Betreuung dieser Patientengruppe beteiligt.

Die Herausgeber danken allen Autorinnen und Autoren für ihre hervorragenden Beiträge, Frau Dr. Vogel vom Sponsor für ihre engagierte Koordination und dem UNI-MED Verlag für die ausgezeichnete Zusammenarbeit sowie Erstellung eines hoffentlich mit Freude und Interesse zu lesenden Buches.

Berlin, im August 2022

Dirk Schnabel

Dieter Haffner

Lothar Seefried

Autorenverzeichnis

Dr. med. Lena Brunkhorst
Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselkrankheiten
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
Kap. 8.1.-8-3.

Susann Empting
Universitätskinderklinik
Universitätsklinikum Magdeburg
Leipziger Str. 44
39120 Magdeburg
Kap. 1.

Dr. med. dent. Christian H. Finke
Zahnarztpraxis für Kinderzahnmedizin
Clayallee 330
14169 Berlin
Kap. 5.2.

Dr. med. Franca Genest
Osteologie und Klinische Studieneinheit
Orthopädische Klinik – KLH
Universität Würzburg
Brettreichstraße 11
97074 Würzburg
Kap. 7., 9.

Prof. Dr. med. Dieter Haffner
Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselkrankheiten
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
Kap. 6.4., 8.1.-8-3., 10.4., 11.

Prof. Dr. med. Olaf Hiort
Sektion für Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck
Kap. 2.

Prof. Dr. med. dent. Ines Kapferer-Seebacher, M.Sc.
Medizinische Universität Innsbruck
Universitätsklinik für Zahnerhaltung und Zahnersatz
Anichstraße 35
A-6020 Innsbruck / Österreich

Kap. 5.2.

Martha Kirchhoff
Phosphatdiabetes e.V.
Im Rosengarten 3
59556 Lippstadt

Kap. 10.2.

Prof. Dr. Martin Klein
Katholische Hochschule NRW
Wörthstraße 10
50668 Köln

Kap. 10.1., 10.3.

Prof. Dr. med. dent. Jan Kühnisch
LMU Klinikum
Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie/Kinderzahnheilkunde
Goethestr. 70
80336 München

Kap. 5.2.

Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Maren Leifheit-Nestler
Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover

Kap. 3.

Prof. Dr. med. dent. Adrian Lussi
Klinik für Zahnerhaltungskunde und Parodontologie
Universitätsklinikum Freiburg
Hugstetter Str. 55
79106 Freiburg

Zahnmedizinische Kliniken der Universität Bern
Freiburgstrasse 7
CH-3010 Bern / Schweiz

Kap. 5.2.

Prof. Dr. med. Klaus Mohnike
Universitätskinderklinik
Universitätsklinikum Magdeburg
Leipziger Str. 44
39120 Magdeburg

Kap. 1.

Dr. med. Katja Palm
Universitätskinderklinik
Universitätsklinikum Magdeburg
Leipziger Str. 44
39120 Magdeburg

Kap. 1.

Priv.-Doz. Dr. med. Ludwig Patzer
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Krankenhaus St. Elisabeth und St. Barbara
Mauerstraße 5
06110 Halle (Saale)

Kap. 5.1.

Priv.-Doz. Dr. med. Kristen Rak
Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten, plastische und ästhetische Operationen, Comprehensive Hearing Center
Universitätsklinikum Würzburg
Josef-Schneider-Straße 11
97080 Würzburg

Kap. 5.3.

Prof. Dr. med. Frank Rauch
Shriners Hospital for Children
1003 Boulevard Decarie
Montreal, Québec
Canada H4A 0A9

Kap. 4.2.

Dr. med. Felix Reschke
Diabetologie, Endokrinologie, Klinische Forschung
Kinder- und Jugendkrankenhaus AUF DER BULT
Janusz-Korczak-Allee 12
30173 Hannover

Kap. 8.6.

Dr. med. dent. Jan Rienhoff
Kinderzahnarztpraxis Dres. Rienhoff
Hunaeusstr. 6
30177 Hannover
Kap. 5.2.

Dr. med. dent. Sabine Rienhoff
Kinderzahnarztpraxis Dres. Rienhoff
Hunaeusstr. 6
30177 Hannover
Kap. 5.2.

Prof. Dr. med. Robert Rödl
Kinderorthopädie, Deformitätenrekonstruktion und Fußchirurgie
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Campus 1
48149 Münster
Kap. 8.4.

Dr. med. dent. Reinhard Schilke
Medizinische Hochschule Hannover
Klinik für Zahnerhaltung, Parodontologie und Präventive Zahnheilkunde
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
Kap. 5.2.

Dr. med. Dirk Schnabel
Sozialpädiatrisches Zentrum für chronisch kranke Kinder
Pädiatrische Endokrinologie
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
Kap. 6.1.-6.3., 8.5., 10.4., 11.

Prof. Dr. med. Eckhard Schönau
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Köln
Kerpener Str. 62
50937 Köln
Kap. 4.1.

Prof. Dr. med. Tilmann Schweitzer
Neurochirurgische Klinik und Poliklinik
Universitätsklinikum Würzburg
Josef-Schneider-Straße 11
97080 Würzburg

Kap. 5.4.

Dr. med. Lothar Seefried
Osteologie und Klinische Studieneinheit
Orthopädische Klinik – KLH
Universität Würzburg
Brettreichstraße 11
97074 Würzburg

Kap. 7., 9., 11.

Dr. med. Gregor Toporowski
Kinderorthopädie, Deformitätenrekonstruktion und Fußchirurgie
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Campus 1
48149 Münster

Kap. 8.4.

Dr. med. Marina Veith
Osteologie und Klinische Studieneinheit
Orthopädische Klinik – KLH
Universität Würzburg
Brettreichstraße 11
97074 Würzburg

Kap. 7., 9.

Priv.-Doz. Dr. med. Björn Vogt
Kinderorthopädie, Deformitätenrekonstruktion und Fußchirurgie
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Campus 1
48149 Münster

Kap. 8.4.

Dr. med. Eva Wickert
Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten, plastische und ästhetische Operationen, Comprehensive Hearing Center
Universitätsklinikum Würzburg
Josef-Schneider-Straße 11
97080 Würzburg

Kap. 5.3.

Miroslav Zivicnjak, PhD
Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselkrankheiten
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover

Kap. 6.4., 10.4.

Inhaltsverzeichnis

1.	Historie der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) (Empting, Mohnike, Palm)	14
2.	Molekulargenetik der X-chromosomalen Hypophosphatämie (Hiort)	18
2.1.	Pathophysiologie und Genetik der XLH.	18
2.2.	Vererbung	19
2.3.	Die Rolle der molekulargenetischen Analyse im diagnostischen Vorgehen.	19
3.	Pathophysiologische Grundlagen (Leifheit-Nestler)	21
3.1.	Rolle und Funktion von FGF23	21
3.2.	Regulation von FGF23	22
3.3.	FGF23-Signaling, Rezeptoren und der Ko-Faktor Klotho.	23
3.4.	FGF23-abhängige Pathologien bei XLH.	23
3.4.1.	Rachitis.	23
3.4.2.	Nephrokalzinose.	24
3.4.3.	Myopathie.	24
3.4.4.	Kraniosynostose	25
3.4.5.	Abnormalitäten der Zähne	26
3.4.6.	Hörverlust	26
3.5.	Rolle von FGF23 bei kardiovaskulären Erkrankungen und Hypertonie	26
4.	Knochenstruktur und -biologie bei XLH	29
4.1.	Regulation der Wachstumsfuge: Extrinsische und Intrinsische Einflüsse (Schönau)	29
4.1.1.	Biomechanik der Wachstumsfuge: Knochenlänge und -festigkeit	30
4.1.2.	Biomechanik der Wachstumsfuge: Ausrichtung	31
4.1.3.	Klinische Bedeutung der biomechanischen Aspekte	32
4.2.	Knochenstoffwechsel und Knochenmasse (Rauch)	32
4.2.1.	Skelettmineralisierung bei XLH	32
4.2.2.	Knochendichte	34
4.2.3.	Auswirkungen medikamentöser Therapie auf den Knochen	35
5.	Extraskelletale Organmanifestationen	37
5.1.	Niere (Patzner)	37
5.2.	Zähne (Schilke, S. Rienhoff, J. Rienhoff, Finke, Lussi, Kühnisch, Kapferer-Seebacher)	40
5.2.1.	Physiologische Mineralisation der Zahnhartsubstanzen	40
5.2.2.	Auswirkungen von XLH auf die Mineralisation der Zahnhartsubstanzen	42

5.2.3.	Zahnärztliche Prävention und Therapie von Zahnerkrankungen bei XLH	46
5.2.4.	Mundgesundheitsbezogene Lebensqualität bei XLH	53
5.3.	Schwerhörigkeit bei der XLH – Prävalenz, Ausprägung und Pathogenese (Rak, Wickert) ..	55
5.3.1.	Prävalenz und Ausprägung der Schwerhörigkeit	55
5.3.2.	Pathogenese	55
5.3.3.	Fallbericht	56
5.4.	XLH – neurochirurgische Aspekte (Kraniosynostosen, Chiari-Malformation Typ I) (Schweitzer)	58
5.4.1.	Kraniosynostose	58
5.4.2.	Chiari-Malformation	59
6.	Klinik und Diagnostik – Pädiatrie	63
6.1.	Differentialdiagnosen der Beinachsenfehlstellungen im Kindes- und Jugendalter (Schnabel)	63
6.2.	Diagnose der XLH (Schnabel)	65
6.3.	Differentialdiagnose der FGF23-vermittelten hypophosphatämischen Rachitiden (HR) (Schnabel)	67
6.4.	Wachstum bei Kindern mit XLH (Haffner, Zivicnjak)	71
6.4.1.	Pathogenese der Wachstumsstörung bei XLH	72
6.4.2.	Spontanes Wachstum vor Therapie	73
6.4.3.	Körperproportionen bei XLH	74
6.4.4.	Wachstum unter konventioneller Therapie	75
6.4.5.	Wachstum unter Frühtherapie	76
6.4.6.	Pubertäres Wachstum	77
6.4.7.	Erwachsenengröße unter konventioneller Therapie	77
6.4.8.	Einflussfaktoren auf das Wachstum von Kindern mit XLH	77
6.4.9.	Wachstum unter Therapie mit Burosumab	78
6.4.10.	Wachstumshormontherapie	79
6.4.11.	Ausblick – zukünftige Therapieoptionen	79
7.	Klinik und Diagnostik – Erwachsene (Genest, Seefried, Veith)	83
7.1.	Klinische Manifestation und Symptomatik	83
7.2.	Diagnostik und Differentialdiagnostik	86
7.3.	Klinische Untersuchung	86
7.4.	Labor	87
7.5.	Genetik	90
7.6.	Differentialdiagnose	90
7.7.	Bildgebung	92
7.8.	Interdisziplinäre Betreuung und konsiliarische Untersuchungen	93
7.9.	Funktionsdiagnostik	93

8.	Therapie – Pädiatrie	96
8.1.	Konventionelle Therapie mit Phosphat und aktiviertem Vitamin D (Brunkhorst, Haffner) .	97
8.2.	Behandlung mit Burosumab (Brunkhorst, Haffner).....	99
8.3.	Therapie mit biosynthetischem Wachstumshormon (Brunkhorst, Haffner).....	102
8.4.	Orthopädische Probleme und ihre operativen Therapiemöglichkeiten (Rödl, Vogt, Toporowski)	104
8.5.	Das bio-psycho-soziale Betreuungskonzept für Patienten mit XLH (Schnabel)	108
8.6.	Transition bei XLH (Reschke)	110
9.	Therapie – Erwachsene (Genest, Seefried, Veith)	117
9.1.	Konventionelle Therapie.....	117
9.2.	Burosumab.....	122
9.3.	Chirurgische Therapie	124
9.4.	Supportive Therapiemaßnahmen	126
10.	Patientenperspektive	128
10.1.	Lebensqualität (Klein)	128
10.2.	Patientenorganisation Phosphatdiabetes e.V. (Kirchhoff)	131
10.3.	Lebensqualität mit Phosphatdiabetes (anonyme Autorin, Klein).....	132
10.4.	Beobachtungsstudien und Patientenregister für XLH-Patienten (Haffner, Schnabel, Zivicnjak)	141
10.4.1.	Wachstum und Komorbidität bei Kindern mit XLH: Eine prospektive multizentrische Beobach- tungsstudie der XLH-Arbeitsgruppe der GPN und der DGKED	142
10.4.2.	Nationales und internationales Patientenregister für Kinder mit XLH.....	143
10.4.3.	Patientenregister für Kinder mit XLH aus Deutschland und der Schweiz.....	143
10.4.4.	Internationales Patientenregister für Kinder und Erwachsene mit XLH	143
11.	Anhang (Schnabel, Seefried, Haffner)	146
	Index	158

1. Historie der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH)

Die "Vitamin-D-refraktäre Rachitis" wurde erstmals 1935 durch McCune vom Vitamin-D-Mangel abgegrenzt. Spätere Bezeichnungen inkl. "X-chromosomale Hypophosphatämie" beschreiben den Phosphatmangel, den Phosphatverlust über die Urinausscheidung und den Vererbungsmodus, wobei die Bezeichnung "Phosphatdiabetes" (=Phosphatdurchfluss) weiterhin gebräuchlich ist.

Fuller Albright beschrieb 1937 einen 16-jährigen Patienten, der seit der Säuglingszeit trotz einer anhaltenden Substitution mit Vitamin D und zusätzlicher UV-Bestrahlung Knochendeformierungen entwickelte. Niedrige Phosphat-Serumkonzentrationen und eine erhöhte Phosphat-Urinausscheidung waren kennzeichnend, eine Störung der Fettverdauung, der Leberfunktion oder Niereninsuffizienz wurden ausgeschlossen. Mit extrem hohen täglichen Dosen von 150.000 bis 1.500.000 Units Vitamin D wurde eine partielle Ausheilung der Rachitis erreicht [1]. G. Fanconi et al. beschrieben 1952 eine Familie mit persistierender Rachitis und isolierter Störung der Phosphatrückresorption der Nieren. Sie differenzierten diesen „Phosphatdiabetes“ von der komplexen Tubulusstörung des Debré-de-Toni-Fanconi-Syndroms. Mutter und Sohn waren durch kurze Extremitäten mit Verkrümmung der Unterschenkel und einem „auffällig watschelnden und schaukelnden Gang“ charakterisiert. Becherförmige distale Verbreiterungen von Radius und Ulna sowie Zahnfleischabszesse mit röntgenologischen Aufhellungen wurden dokumentiert [2].

Erstmals beschrieben Fraser et al. 1958 eine Ausheilung der Rachitis mit alleiniger Phosphattherapie. Vor einer exzessiven oralen Phosphatzufuhr wurde aber gewarnt, da ein sekundärer bzw. autonomer tertiärer Hyperparathyreoidismus mit der Folge einer Nephrokalzinose resultieren kann [3]. Die Kombinationstherapie mit Phosphat und Vitamin D wurde von Saville erstmals 1955 [4] und später von West et al. 1964 [5] empfohlen. Damit konnte eine Ausheilung der Rachitis auch mit reduzierter Vitamin-D-Dosis unter Phosphatzusatz erreicht werden.

De Luca et al. entdeckten 1973 den hormonaktiven Vitamin-D-Metaboliten 1,25-Dihydroxyvitamin D3 (= Calcitriol) und konnten zeigen, dass bei Phosphatmangel normale Calcitriolspiegel eine unzureichende Anpassung an den Phosphatmangel darstellen [6]. 1973 berichtete Brickmann über die erfolgreiche Behandlung des Phosphatdiabetes mit Calcitriol [7]. Rasmussen berichtete 1981 über die erfolgreiche mehrjährige Kombinationstherapie von 9 Patienten und führte aus, dass eine fehlende Balance zwischen Calcitriol und Phosphat einerseits einen sekundären Hyperparathyreoidismus, andererseits eine Hyperkalzämie bedingen kann [8].

Nachdem bereits von Albright und Fanconi die Nephrokalzinose als mögliche Nebenwirkung beschrieben wurde, wird seit 1983 die therapiebegleitende Nierensonografie eingesetzt [9]. Bis zu 80% aller behandelten Phosphatdiabetiker wiesen diese mit der konventionellen Therapie (Phosphat plus aktiviertes Vitamin D) einhergehende Komplikation auf [10-13]. Stickler forderte 1989 in einem weit beachteten Lancet-Artikel, die medikamentöse Therapie des Phosphatdiabetes grundsätzlich zu überdenken, da die iatrogene Nierenschädigung bei 3 von 52 berichteten Patienten zu einem terminalen Nierenversagen geführt hatte [14].

Demgegenüber stand die Beobachtung, dass der sonographische Befund einer Nephrokalzinose meist ohne einen Funktionsverlust oder arterielle Hypertonie einhergeht [10, 13].

Jedoch tritt eine Nephrokalzinose nur bei behandeltem Phosphatdiabetes auf [13, 15, 16]. Die globale Niereninsuffizienz und arterielle Hypertonie ist Folge eines tertiären Hyperparathyreoidismus bei unzureichender Calcitrioldosierung während der Phosphatsubstitution [17-19]. Dabei ist nicht die Vitamin-D-Intoxikation, sondern in erster Linie die Phosphatgabe entscheidend [10-12]. Die Phosphatgabe stimuliert über eine Hypokalzämie die Parathyreoideae mit der Folge eines sekundären oder tertiären Hyperparathyreoidismus [20]. Eine angepasste Vitamin-D-Substitution kann diese weitere Imbalanz im Kalziumhaushalt als

dritte Ursache der Nephrokalzinose-Entstehung verhindern. Eine vierte Komponente der renalen Kalzinose, die Hyperoxalurie, ist vermutlich von untergeordneter Bedeutung, histologisch handelt es sich ausschließlich um intratubulär lokalisierte Kalzium-Phosphat-Kristalle [21]. Harrison et al. beschrieben 1966 den Zusammenhang der Phosphat-Serumkonzentration und der Körperhöhe. In betroffenen Familien war eine niedrige Wachstumsrate mit niedrigen Phosphat-Serumkonzentrationen, nicht aber mit dem Schweregrad einer Osteomalazie/Rachitis assoziiert [22]. Die hypophosphatämische Rachitis weist eine große Variabilität im klinischen und biochemischen Erscheinungsbild auf. Während die Geburtslänge im Normbereich gesunder Neugeborener liegt, kann die physiologische Wachstumsrate gesunder Kinder in den ersten Lebensjahren nicht erreicht werden [23]. Die in Studien berichtete mediane Erwachsenenengröße von in der Kindheit behandelten XLH-Betroffenen liegt bei -2,1 (Bereich -2,7 bis -1,8 SDS) (→ Kap. 6.4.7.). Die typischen Symptome treten mit Beginn des Laufens auf, wenn es zur Verbiegung der unteren Extremitäten (O-Beine; X-Beine) kommt. Zur Therapie mit Wachstumshormon wurden Kasuistiken, kleinere Patientenkohorten sowie eine kontrollierte Studie [24] publiziert, jedoch konnte sich diese Behandlung nicht in der klinischen Praxis durchsetzen.

Zur Aufklärung der Ätiologie und Pathogenese der XLH führte die Entdeckung eines Mäusestamms, der einem dominant X-chromosomalen Erbgang folgt und analoge phänotypische und Laborbefunde zum Krankheitsbild beim Menschen aufweist [25]. Neben einer Verkürzung und Verbiegung der Beine zeigten die als Hyp-Mäuse bezeichneten Tiere eine isolierte Hyperphosphaturie, Hypophosphatämie, erhöhte alkalische Phosphatase und eine Konzentration des $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ im unteren Normbereich. Anhand von Parabiose-Experimenten wurde ein humoraler Faktor der Hyp-Maus postuliert, der auch bei gesunden Mäusen eine Hyperphosphaturie und Hypophosphatämie verursachte [26]. Ecarot-Charrier et al. 1988 kultivierten Osteoblasten von Hyp-Mäusen und beobachteten, dass auch bei normaler Konzentration von Phosphat und Kalzium im Kulturmedium eine gestörte Mineralisierung auftrat [27]. Für ein weiteres Mausmodell (Gy-Maus) mit einem komplexen Phänotyp,

neben dem Phosphatverlust fand sich auch ein verändertes Bewegungsverhalten, konnte der Basisdefekt in einer angrenzenden Region des Hyp-Gens entdeckt werden. In der Folge wurde in der analogen humanen Xp22-Region auch für die XLH-Patienten der Defekt lokalisiert. Eine internationale Arbeitsgruppe konnte das *PHEX*-Gen (*Phosphate-regulating gene with Homologies to Endopeptidases on the X-chromosome*) analysieren und damit zeigen, dass Loss-of-function-Mutationen im *PHEX*-Gen die Ursache der XLH waren [28]. *PHEX* kodiert ein membranständiges Glykoprotein, dass hauptsächlich von Osteoblasten und Odontoblasten, aber auch extraossär im Gehirn und in den Nebenschilddrüsen exprimiert wird. Mutationen im *PHEX* führen zu einer vermehrten und unzureichend regulierten Phosphatausscheidung und zu einer Störung der Mineralisation des Knochens. Neben dem X-chromosomal vererbten Defekt wurde eine weitere, autosomal dominant vererbte Form der hypophosphatämischen Rachitis von der XLH abgegrenzt. Verschiedene bereits existierende Tiermodelle sowie knock-out oder transgene Mausmutanten sowie biochemische und histologische Befunde bei Patienten haben inzwischen zu einem komplexen pathogenetischen Konzept geführt [29]: Mit den für die Mineralisation notwendigen Matrixproteinen (Osteocalcin, DMP-1 u.a.) stehen kleinmolekulare proteaseresistente Peptide (ASARM), die die Mineralisation hemmen (Minihibine), im Gleichgewicht. ASARM-Peptide werden aus einem spezifischen extrazellulären Matrixprotein (MEPE) über Proteasen (z.B. Cathepsin u.a.) abgespalten. Beim Gesunden bindet PHEX das Vorläufermolekül MEPE (Sequestration) und kann so die Konzentration dieser ASARM-Peptide regulieren. ASARM-Peptide hemmen den Na-P-Kotransporter in der Niere. Mutationen im *PHEX*-Gen führen zu einer erhöhten FGF23-Synthese in den Osteozyten/Osteoblasten. Aus dem FGF23-Exzess resultiert über die Beeinflussung der Expression der Na-/Pi-Kotransporter ein renaler Phosphatverlust. Zudem wird der physiologische Kompensationsmechanismus, die vermehrte Hydroxylierung von $25(\text{OH})\text{D}_3$ in $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, blockiert.

XLH-Patienten weisen erhöhte Plasmakonzentrationen des Liganden FGF23 auf. Mit der Entwicklung eines spezifischen Antikörpers gegen FGF23 konnten in klinischen Studien sowohl die Rachitis