

## Hypophosphatämische Rachitis – Labordiagnostik und molekulargenetische Stufendiagnostik

### Erkrankung und Symptomatik

Vitamin-D-resistente Hypophosphatämische Rachitis (HR) ist eine genetisch bedingte Erkrankung, die zu Hypophosphatämie, erhöhter Phosphatausscheidung über die Niere führt. Symptomatisch können Kinder ab 12.-24. Lebensmonat auffallen durch: watschelnden/breitbeinigen Gang, Genu varum, verspätetes Laufenlernen, vermindertes Längenwachstum, Zahnschmelzdefekte und ggf. Wurzelabszesse, Knochenschmerzen und Osteomalazie. Calcium- und PTH-Spiegel zeigen sich im Blut hingegen nicht verändert.

Die häufigste Form ist die X-linked HR (XLHR, OMIM 307800), welche - vermittelt durch Mutationen in *PHEX* - bei bis zu 1:20.000 Lebendgeburten auftritt.

Seltenerer Formen sind u.a. die autosomal dominante HR (ADHR, OMIM 193100) und die autosomal rezessive HR 1 (ARHR1, OMIM 241520). Ursächlich sind Mutationen in *FGF23* respektive *DMP1*.

Für die angeborene Hypophosphatämische Rachitis sind auch die Bezeichnungen XLH oder Phosphatdiabetes gebräuchlich. Weitere Informationen siehe auch *Selbsthilfegruppe: www.phosphatdiabetes.de*.

### Medizinischer Hintergrund

Die Phosphat-Homöostase wird über die Knochen und Nieren geregelt. Bei HR ist die renale *Phosphat-Reabsorption ins Blut* gestört, so dass *vermehrt Phosphat über den Urin* ausgeschieden wird. Dadurch wird die geregelte Mineralisierung des Knochens (Stress messbar über *erhöhte Alkalische Phosphatase*) durch Calciumphosphat beeinträchtigt. Die zentrale, physiologische Regulation führt über FGF23, das bei erhöhter Phosphatkonzentration im Blut vom Knochen sezerniert wird. FGF23 inhibiert die renale Phosphat-Reabsorption durch Internalisierung der Phosphat-Transporter in der Niere. PHEX und DMP1 wiederum *inhibieren FGF23*. Infolgedessen kann die Phosphat-Reabsorption im Blut stattfinden. Bei PHEX/ DMP1 loss-of-function-Mutationen und FGF23-gain-of-function Mutationen kommt es demnach zu nicht-regulierbarer Phosphat-Ausscheidung und damit einhergehend zu Vitamin-D-resistenter HR. Außerdem verhindert hyperaktives FGF23 eine ausreichende Synthese von *1,25(OH)<sub>2</sub>-Vitamin D<sub>3</sub>*, was ebenfalls die Phosphat-Reabsorption limitiert.

*Tumor-induzierte Osteomalazie:* Bei erhöhtem FGF23-Spiegel und fehlende Mutation in PHEX ist differential-diagnostisch auch an ein paraneoplastisches Geschehen (i.d.R. benigne) zu denken. Hierbei sezerniert ein mesenchymaler Tumor übermäßig viel FGF23, was phänotypisch einer Hypophosphatämischen Rachitis entspricht.

### Indikation zur Diagnostik

Eine HR sollte diagnostisch abgeklärt werden bei Kleinkindern mit o.g. Symptomen. Bei Kindern von HR betroffenen Eltern kann bereits in den

ersten Lebenswochen eine genetische Abklärung erfolgen, um Vorsorgemaßnahmen zu ergreifen.

Bisher beschränkte sich die Therapie bei HR auf Gabe von Phosphat und Vitamin D<sub>3</sub>. Aufgrund der äußerst hohen Mengen/Häufigkeit der Einnahme kommt es insbesondere bei Kindern zu Problemen mit der Compliance.

Seit 2018 wird ein nun der neue therapeutische Antikörper Burosumab angeboten, der an FGF23 bindet und somit die physiologische Inhibierung durch PHEX nachahmt.

### Laboranalytik bei Verdachtsdiagnose HR

#### Klinische Chemie:

- 1,25(OH)<sub>2</sub>-Vitamin D<sub>3</sub> im Serum
- Phosphat im Serum
- Phosphat im Urin (24 h)
- Alkalische Phosphatase im Serum
- Calcium und PTH im Serum/ Blut
- FGF23-Spiegel im Plasma

#### Molekulargenetik:

Mutationsuche in Stufendiagnostik

(Gene PHEX (inkl. MLPA), FGF23 (inkl. MLPA), DMP1, VDR Promoter)

### Anforderung

Rückseitig finden Sie eine Übersicht aller Analysen, Materialien, Methoden und Referenzbereiche. Für die Anforderung der Leistungen, schicken Sie uns bitte die nötigen Materialien, den Ü-Schein und den ausgefüllten *Anforderungsschein Hypophosphatämische Rachitis*. Diesen speziellen Anforderungsschein HR erhalten Sie über unsere Webseite oder über den Fahrdienst GFLiD. Der Anforderungsschein HR enthält auch die für genetische Analytik notwendige Einverständniserklärung gemäß GenDG zur Unterschrift.

### Ansprechpartner

Dr. rer. nat. Marco Graf

Tel.: 0231-9572-6659

Dr. rer. nat. Falko Wünsche

Tel.: 0231-9572-280

### Literatur

1. AWMF S1-Leitlinie 174-008: Hereditäre hypophosphatämische Rachitiden 3/2016.
2. Razali NN, Hwu TT, Thilakavathy K (2015). Phosphate homeostasis and genetic mutations of familial hypophosphatemic rickets. J Pediatr Endocrinol Metab 28: 1009-17.
3. European Medicines Agency: Zusammenfassung des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) für Crysivita (Burosumab), EMA/2585/2018.

**Auswahl Analytik bitte wenden!**

## Laboranalytik bei V.a. Hypophosphatämische Rachitis (HR)

Anforderung	Material	Lagerung/ Versand	Untersuchungs- methode	Referenzbereich
<i>Klinische Chemie:</i>				
<b>1,25(OH)<sub>2</sub>-Vitamin D3</b>	Serum: 2 ml	gefroren, lichtgeschützt	CLIA	Erwachsene: 25-86,5 pg/ml
<b>Phosphat, anorganisch im Serum</b>	Serum: 1 ml (binnen 30 min vom Blutkuchen trennen)	gekühlt, nicht gefroren	Photometrie	Kinder: 3,6-5,9 mg/dl Erwachsene: 2,5-4,5 mg/dl
<b>Phosphat, anorganisch im Urin</b>	24h-Urin: 5 ml	gekühlt, nicht gefroren	Photometrie	Kinder: 0,6-0,8 g/24h Erwachsene: 0,7-1,5 g/24h
<b>Phosphatase, alkalische</b>	Serum: 1 ml	gekühlt, nicht gefroren	Standardmethode (37°C)	Männer: 40-129 U/l Frauen: 35-104 U/l Kinder: <390 U/l (korreliert zu Wachstumsaktivität)
<b>Calcium im Serum</b>	Serum: 1 ml	gekühlt, nicht gefroren	Photometrie	2,0-2,8 mmol/l
<b>FGF23-Spiegel</b>	EDTA-Plasma: 1 ml	gefroren	EIA	26-110 KRU/l
<b>PTH-Spiegel</b>	EDTA-Blut: 2 ml, morgens nüchtern  (oder EDTA-Plasma, gekühlt/gefroren)	gekühlt, nicht gefroren	ECLIA	15-65 pg/ml
<i>Molekulargenetik:</i>				
<b>PHEX, FGF23, DMP1 Genotypisierung</b>	EDTA-Blut: 2 ml	Post oder Kurier	Sanger-Sequenzierung und MLPA	Referenzgenom (ohne Mutation)

### Materialanforderung bei Inanspruchnahme der gesamten Leistungen

- 2 kleine Röhrchen EDTA-Blut (> 2 ml, Abnahme morgens, Patient/in nüchtern)
- Serum: 3 ml, gekühlt
- Serum: 2 ml, gefroren, lichtgeschützt
- 24h-Urin: 5 ml
- EDTA-Plasma: 1 ml, gefroren

### Anforderungsschein

Einen speziellen Anforderungsschein HR erhalten Sie online unter [www.labmed.de](http://www.labmed.de) oder über unseren Fahrdienst GFLID.

### Klinische Angaben

Bei der Anforderung bitte möglichst detaillierte Informationen zu Klinik, Therapie und Vorbefunden.

### Versandmaterial, Anforderungsscheine und Anfrage Fahrdienst

GfLiD GmbH: Tel.: 02306.940 96 – 80, Fax: 02306.940 96 – 83, E-Mail: [info@labmed.de](mailto:info@labmed.de), [www.gflid.de](http://www.gflid.de)

### Humangenetische Beratung

Wir erstellen Ihnen gerne eine Beurteilung des labormedizinischen und humangenetischen Gesamtbefundes.

Gemäß Gendiagnostikgesetz wird außerdem eine humangenetische Beratung vor der Analytik empfohlen. Gern stehen dafür die Fachärzte für Humangenetik in unserem Haus zur Verfügung. Tel: (0231) 9572-459, E-Mail: [genetik@labmed.de](mailto:genetik@labmed.de).