



AWMF-Register Nr.	174/008	Klasse:	S1
--------------------------	----------------	----------------	-----------

Hereditäre hypophosphatämische Rachitiden

Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) e.V.

in Zusammenarbeit mit:

der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) e.V. und der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN) e.V.

Version 1.0 (März 2016)

Impressum

Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und –diabetologie (DGKED) e.V.

Federführende Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und –diabetologie (DGKED) e.V.

Kontakt

Geschäftsstelle der DGKED e.V.

Wolfgang Seel

Chausseestraße 128-129

10115 Berlin

<http://www.paediatrische-endokrinologie.de/>

Tel: 030 / 28 04 68 04

Fax: 030 / 28 04 68 06

E-Mail: w.seel@dgked.de



Koordination der Leitlinienentwicklung der DGKED e.V.

Frau Dr. Anja Moß

AWMF-Leitlinienberaterin

Sektion Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie,

Interdisziplinäre Adipositasambulanz

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universität Ulm

Eythstraße 24

89075 Ulm

E-Mail: anja.moss@uniklinik-ulm.de

Inhalt

Definition und Basisinformation	3
Leitsymptome	3
Diagnostik	3
Gebräuchliche Verfahren	3
Bewertung	4
Ausschlußdiagnostik	4
Durchführung der Diagnostik	4
Therapie	5
Medikamentöse Therapie	5
Chirurgische Therapie	5
Besonderheiten	5
Komplikationen	6
Therapiekontrolle	6
Therapiedurchführung	6
Literatur	6
Verfahren zur Konsensbildung	7

Hereditäre hypophosphatämische Rachitiden (E.83.3)

Definition und Basisinformation

Hereditäre hypophosphatämische Rachitiden lassen sich grundsätzlich in 2 Formen unterteilen: FGF-23 vermittelt bzw. nicht-FGF-23 vermittelt. Bei den FGF-23 vermittelten Formen führen die erhöhten FGF-23-Konzentrationen am Na-Pi-Kotransporter-System der Niere zu einer Hemmung der tubulären Rückresorption von Phosphat. Bei den Formen ohne FGF-23-Erhöhung kommt es durch andere Mechanismen zu einer erhöhten renalen Phosphatausscheidung.

Neben den hereditären Formen können auch erworbene Störungen, z.B. durch nephrotoxische Substanzen, zu einem Phosphatverlust am proximalen Nierentubulus führen. Grundsätzlich allen Formen gemeinsam ist neben der Hypophosphatämie ein vermindertes tubuläres Transportmaximum für Phosphat (TmP/GFR). Zusätzlich weisen die Patienten inadäquat normale 1,25(OH)₂D-Serumspiegel bezogen auf die Hypophosphatämie auf. Ausnahme: HHRH. Die häufigste Form ist die X-chromosomale dominante hypophosphatämische Rachitis („Phosphatdiabetes“).

Leitsymptome

Auftreten meist zwischen dem 12. und 24. Lebensmonat mit breitbeinigem, watschelndem Gangbild, eventuell aber auch verspätetes freies Laufen. Kleinwuchs, rachitische Skelettveränderungen (s. 174-007 "Vitamin-D-Mangel-Rachitis"), Genua vara und bei späterer Manifestation auch Genua valga, Knochenschmerzen bei Belastung, gelegentlich gestörte Zahnentwicklung mit Zahnwurzelabszessen (bei *PHEX* assoziierten Formen).

Diagnostik

Gebräuchliche Verfahren

Labordiagnostik: AP, S-Calcium, S-Phosphat, S-Kreatinin, U-Phosphat, U-Kreatinin, Berechnung des Calcium/Kreatinin-Quotienten, prozentuale Phosphatrückresorption (TRP) oder Phosphattransportmaximum (TmP/GFR), Parathormon, 25-OHD, 1,25(OH)₂D, ggf. FGF-23 Bestimmung bei therapienaiven Patienten vor Therapiebeginn (steigt nach Therapiebeginn an!)

Bei Erstdiagnostik sollte ein renales Fanconi-Syndrom ausgeschlossen werden (Glukosurie, generalisierte Aminoazidurie, tubuläre Proteinurie).

Bei der Beurteilung, insbesondere der Laborparameter AP, S-Phosphat und U-Ca/Krea ist auf eine Altersabhängigkeit der Referenzintervalle zu achten.

Röntgenaufnahme der Hand links (Alter > 1 Jahr) oder eines Kniegelenkes a.p. (Alter < 12 Monate), Ultraschall Nieren.

Molekulargenetischer Nachweis möglich.

Bei Manifestation der hypophosphatämischen Rachitis jenseits des Kleinkindesalters und negativer Molekulargenetik ist eine Tumor-induzierte Osteomalazie (TIO) auszuschließen.

Bewertung

Die Bestimmung des intakten FGF-23 im EDTA-Plasma erlaubt die zumeist eine Unterscheidung der hypophosphatämischen Rachitisformen mit und ohne FGF-23-Erhöhung (siehe Tab. 1). Einige XLH-Patienten können aber auch durchaus vor Beginn der medikamentösen Therapie FGF-23-Konzentrationen im oberen Normbereich (ernährungsabhängig) haben.

Tabelle 1: DD: Hypophosphatämische Rachitis

Krankheitsbild	Serum-Phosphat	Mutiertes Gen	Mechanismus
FGF-23-vermittelt			
X-chromosomale hypophosphatämische Rachitis („Phosphatdiabetes“)	erniedrigt	PHEX	Verminderte Proteolyse des FGF-23
Autosomal dominante hypophosphatämische Rachitis	erniedrigt	FGF23	Verminderte Proteolyse des FGF-23
Autosomal rezessive hypophosphatämische Rachitis 1	erniedrigt	DMP1	Vermehrte Transkription des FGF-23
Autosomal rezessive hypophosphatämische Rachitis 2	erniedrigt	ENPP1	unbekannt
McCune-Albright Syndrom	erniedrigt	GNAS1	Hypersekretion von FGF-23 durch die Knochenzellen
Tumor-induzierte Osteomalazie(TIO)	erniedrigt	<i>erworben</i>	Hypersekretion von FGF-23 durch die Tumorzellen
Nicht-FGF-23-vermittelt			
Hereditäre hypophosphatämische Rachitis mit Hyperkalziurie (HHRH)	erniedrigt	SLC34A3	unbekannt
X-gebundene rezessive Hypophosphatämie (XLRH)	erniedrigt	CLCN5	unbekannt
Fanconi-Syndrom (angeboren) Nephropathische Zystinose	erniedrigt	SLC34A1 und andere	unbekannt
Fanconi-Syndrom	erniedrigt	<i>erworben</i>	Nephrotoxische Substanzen (z.B. Ifosfamid, Cisplatin...)

Ausschlußdiagnostik

S-Phosphat und AP normal im altersgemäßen Referenzintervall (Altersabhängigkeit dieser Werte beachten!).

Durchführung der Diagnostik

Pädiatrischer Endokrinologe/ Diabetologe, Pädiatrischer Nephrologe.

Therapie

Medikamentöse Therapie

Phosphatsubstitution: Elementares Phosphat (20-40 mg / kg pro Tag) gleichmäßig verteilt auf mindestens 5 Einzelgaben (einschleichend dosieren). Zusätzliche Gabe von 1,25(OH)₂D in der Dosierung 20-30 ng / kg pro Tag (1-2 ED), alternativ Alfacalcidol in der Dosierung 50 ng / kg pro Tag (1-2 ED)

Die Vitamin-D-Substitution erfolgt in erster Linie zur Vermeidung eines sekundären Hyperparathyreoidismus.

Therapiesteuerung: Bei einem Anstieg des S-PTH sollte das Calcitriol eher erhöht, die Phosphatdosis eher erniedrigt werden. Bei hoher AP und schlechtem Wachstum: Erhöhung der Phosphatdosis, ggf. auch des Calcitriol. Bei Hypercalcaurie ist das Calcitriol zu reduzieren. Besteht eine Nephrocalcinose sind sowohl Phosphat als auch Vitamin D zu reduzieren.

Besteht bei den Patienten ein zusätzlicher 25-Hydroxy-Vitamin D-Mangel, so ist dieser zu substituieren.

Ziel der medikamentösen Therapie ist nicht die Normalisierung des Phosphatserumwertes, sondern das Erlangen einer altersbezogenen normalen percentilenparallelen Wachstumsgeschwindigkeit. Die alkalische Phosphatase sollte im Verlauf rückläufig sein. Im Falle eines Aufholwachstums mit adäquater Wachstumsgeschwindigkeit können höhere AP Werte toleriert werden als Ausdruck einer raschen Knochenlängenentwicklung. Zusätzlich muss ein sekundärer Hyperparathyreoidismus, Hypercalcaurie mit konsekutiver Nephrocalcinose dringend vermieden werden.

In der Literatur zeigen Studien zum Einsatz von Wachstumshormon bei kleinwüchsigen XLH-Patienten zwar in den ersten Therapiejahren ein Aufholwachstum, aufgrund fehlender kontrollierter Studien zur Endgröße und fehlender Zulassung für diese Indikation ist die Therapie derzeit nicht generell zu empfehlen.

Chirurgische Therapie

Zeigt sich unter der medikamentösen Therapie und guter metabolischer Einstellung nach 2-3 Jahren keine deutliche Verbesserung der ursprünglichen Achsenfehlstellungen, so ist eine chirurgische Intervention (z.B. Einlage von Eight-Plates zur Wachstumslenkung) zu erwägen.

Besonderheiten

Die Hereditäre hypophosphatämische Rachitis mit Hyperkalziurie (HHRH) wird ausschließlich mit Phosphat (oft hohe Dosen erforderlich) behandelt.

Komplikationen

Hypercalciurie mit Nephrocalcinose, sekundärer und tertiärer Hyperparathyreoidismus, gastrointestinale Beschwerden mit Durchfall und Bauchschmerzen.

Therapiekontrolle

3-monatlich mit Auxologie, PTH, AP, S-Phosphat, S-Calcium und Calcium/Kreatinin im Spontanurin. 6-9-monatliche sonographische Kontrollen des Nierenparenchyms. Röntgenkontrolle bei Bedarf (Überprüfung der Knochenmineralisation, Beurteilung der Beinachsenfehlstellung).

Therapieziele:

- Abfall bzw. Normalisierung der AP: 1 Therapiejahr
- Reduktion der Beinfehlstellung (2 cm /Jahr): nach 2-3 Therapiejahren
- Aufholwachstum: nach 2-3 Therapiejahren

Auch unter optimaler Therapie zeigen die meisten Patienten eine Körperlängenentwicklung zwischen der 3. und 25. Perzentile. Bei einem Behandlungsbeginn im 1. Lebensjahr besteht eine bessere Wachstumsprognose.

Therapiedurchführung

Kinderendokrinologe und -Diabetologe oder Pädiatrischer Nephrologe.

Literatur

Gattineni J, Baum M. Genetic disorders of phosphate regulation. *Pediatr Nephrol*; 2012; 27:1477–1487

Linglart A, Blosse-Duplan M, Briot K et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocrine Connections*; 2014; 3, R13–R30

Schnabel D. Genetische Störungen der Knochenmineralisation. *Osteologie* 2013; 22:100-107

Verfahren zur Konsensbildung

Siehe zur Leitlinie gehöriger separater Leitlinienreport.

www.awmf.org/leitlinien.html

Autoren:

D. Schnabel (DGKED)

E. Schönau (DGKJ)

O. Semler (DGKJ)

D. Haffner (GPN)

C.P. Schmitt (GPN)

und die Arbeitsgruppe Knochenstoffwechsel der DGKED e.V. (alphabetisch): S. Bechtold-Dalla-Pozza, H. Hoyer-Kuhn, C. Land

Leitliniensekretariat der DGKED:

Dr. Anja Moß

AWMF-Leitlinienberaterin

Sektion Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie

Interdisziplinäre Adipositasambulanz

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universität Ulm

Eythstraße 24

D- 89075 Ulm

Tel.: 0731 - 500 57401

E-mail: anja.moss@uniklinik-ulm.de

Erstellungsdatum: 03 / 2016

Nächste Überprüfung geplant: 03 / 2021 (max. 5 Jahre Gültigkeit)

Erstellungsdatum: 03/2016

Überarbeitung von:

Nächste Überprüfung geplant: 03/2021

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

© Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie
Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online