

# X-CHROMOSOMALE HYPOPHOSPHATÄMIE (XLH): EIN UPDATE ZUM INTERDISZIPLINÄREN MANAGEMENT

Alexandra Goischke



Alexandra Goischke

[https://doi.org/10.35190/  
Paediatrica.d.2024.15](https://doi.org/10.35190/Paediatrica.d.2024.15)

## Einleitung

Die X-chromosomal dominant vererbte Hypophosphatämie (XLH), auch bekannt als hypophosphatämische Rachitis, Phosphatdiabetes oder Vitamin-D resistente Rachitis, ist eine seltene Erkrankung des Knochenstoffwechsels. Sie zeichnet sich durch einen ausgeprägten Phosphat-Verlust über die Nieren aus, der zu einer Hypophosphatämie führt und somit den Namen erklärt. Mit einer Prävalenz von weniger als 1–9 / 100 000 gehört sie zu der Gruppe der «rare diseases»<sup>(1)</sup>.

Die Ursache für XLH liegt in einer inaktivierenden Mutation im PHEX-Gen (phosphate-regulating neutral endopeptidase, X-linked). Dieses Gen befindet sich auf dem kurzen Arm des X-Chromosoms in der Position Xp22.1-p22.2 und codiert für eine Endopeptidase, die an der Regulation des Phosphat- und Vitamin-D-Stoffwechsels beteiligt ist<sup>(2)</sup>.

Aufgrund des X-chromosomal-dominanten Erbgangs manifestiert sich die Erkrankung bei allen Töchtern von betroffenen Vätern, wohingegen Kinder betroffener Mütter, geschlechtsunabhängig mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % ebenfalls davon betroffen sind. Spontane Mutationen treten in bis zu 30 % der Fälle auf und können die Diagnostik hinauszögern.

## Pathophysiologie

Die Mutation im PHEX-Gen führt zu einer übermässigen Freisetzung von fibroblast growth factor 23 (FGF23) aus den Osteozyten<sup>(3,4)</sup>. FGF23 steuert die Phosphat-Exkretion und -Absorption durch zwei Mechanismen (siehe Abbildung 1):

- Renal: Im proximalen Nierentubulus hemmt FGF23 die Phosphatrückresorption durch eine Down-Regulation der Natriumphosphat-Cotransporter NPT2a und NPT2c. Daraus resultiert eine erhöhte Phosphatexkretion im Urin mit konsekutiv verminderter Phosphatkonzentration im Blut.
- Intestinal: FGF23 unterdrückt in den Nieren die Aktivität der 1α-Hydroxylase, was zu einer reduzierten

Produktion von 1,25-Dihydroxy-Vitamin D3 (Cacitriol) führt. Eine reduzierte Verfügbarkeit von Calcitriol resultiert in einer verringerten gastrointestinalen Phosphataufnahme.

Durch die Kombination von renalem Phosphatverlust und verminderter gastrointestinaler Phosphataufnahme entsteht typischerweise eine chronische Hypophosphatämie.

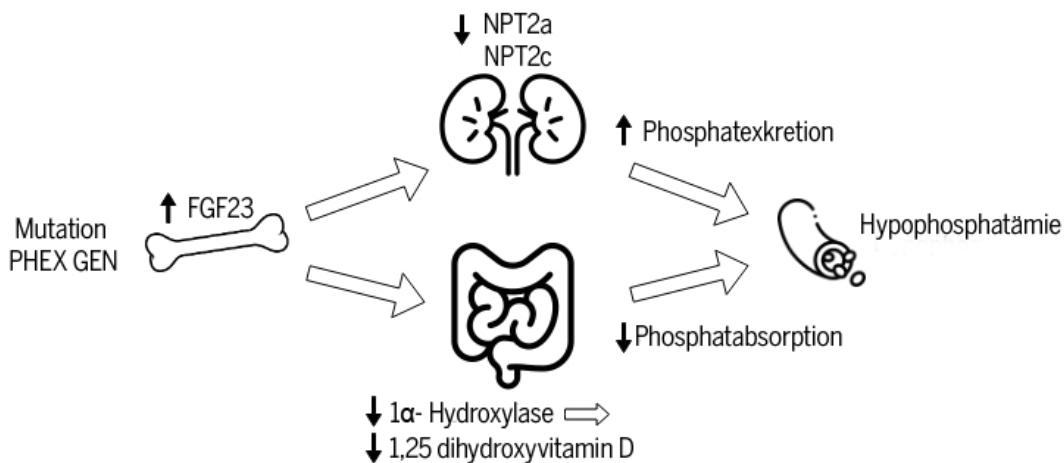
## Labor

Die biochemischen Parameter leiten sich aus der Pathophysiologie der XLH ab. Ein zentrales Merkmal ist die verminderte Phosphatkonzentration im Serum kombiniert mit einer gesteigerten Phosphatausscheidung im Urin. Die Beurteilung des renalen Phosphatverlustes kann durch die Phosphatrückresorption im proximalen Tubulus (TRP) oder durch die Messung der tubulären maximalen Phosphateabsorption (TmP/GFR) erfolgen<sup>(5)</sup>. Häufig wird eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase (AP) beobachtet, die auf gesteigerte Aktivität des Knochenumbaus und Reparaturprozesse hinweist. Bei Vorhandensein entsprechender Testmöglichkeiten lässt sich zudem eine Erhöhung des FGF23-Spiegels im Blut feststellen. Weitere Parameter wie Serumkalzium und Parathormon (PTH) liegen zumeist im Referenzbereich, ebenso das 25-Hydroxy-Vitamin D3. Die Konzentration des aktiven 1,25-Dihydroxy-Vitamin D3 ist im Allgemeinen inadäquat niedrig oder normal im Vergleich zur erwarteten physiologischen Reaktion auf die Hypophosphatämie<sup>(1,6)</sup>.

In der Diagnostik dieser Erkrankung ist es äusserst wichtig, insbesondere für das Serumphosphat, altersspezifische Referenzwerte zu verwenden. Serumphosphat weist einen charakteristischen Verlauf über die kindliche Entwicklung auf (siehe Tabelle 1). Leider geben viele Laborinstitute häufig nur die für Erwachsenen gültigen und deutlich niedrigeren Referenzwerte an. Dies kann zu einer Fehlinterpretation der Ergebnisse und somit zu einer Verzögerung der korrekten Diagnosestellung führen<sup>(7)</sup>. Eine molekulargenetische Untersuchung dient üblicherweise als definitive Bestätigung der Diagnose.

Korrespondenz:  
[Alexandra.goischke@ukbb.ch](mailto:Alexandra.goischke@ukbb.ch)

## Fortbildung



**Abbildung 1.** Schema (vereinfacht) zur Pathophysiologie der XLH

### Klinik

Die XLH manifestiert sich durch eine Vielzahl klinischer Symptome, die primär das Skelettsystem, aber auch andere Organsysteme betreffen.

Im Kindesalter führt der chronische Phosphatmangel zu rachitischen Veränderungen des Skeletts. Diese Veränderungen manifestieren sich besonders an den langen Röhrenknochen der unteren Extremitäten und können bereits ab dem sechsten Lebensmonat detektiert werden<sup>(1)</sup>. Im Verlauf des zweiten Lebensjahres entwickeln viele Patienten progressive Deformitäten der Beine, wobei Varus- oder Valgus-Fehlstellungen typisch sind. Wenn betroffene Kinder – oftmals mit Verzögerung – zu gehen beginnen, wird bei vielen ein watschelnder Gang mit ausgeprägten Torsionskomponenten deutlich<sup>(8)</sup>. Das Wachstum des Rumpfes bleibt relativ erhalten, während jenes der Gliedmassen beeinträchtigt ist, was zu einem disproportionierten Kleinwuchs führen kann. Die durchschnittliche Erwachsenengröße liegt in der Regel mehr als zwei Standardabweichungen unter dem Durchschnitt der Normalbevölkerung<sup>(9,10)</sup>. Es ist jedoch zu betonen, dass rechtzeitige und adäquate therapeutische Massnahmen das Wachstum und die Endgröße positiv beeinflussen können<sup>(11)</sup>.

Bei Erwachsenen, bei denen XLH bisher nicht diagnostiziert wurde, können sich verschiedene Symptome zeigen, darunter Kleinwuchs, Osteomalazie, Knochenschmerzen, Osteoarthritis, Pseudofrakturen, Muskel- und Gelenksteifigkeit sowie Enthesopathien (schmerzhafte Entzündung der Sehnenansätze)<sup>(1,13,14)</sup>. Weiterhin leiden diese Patienten häufig an schneller Ermüdbarkeit der Skelettmuskulatur, die die Mobilität und Lebensqualität weiter beeinflussen kann<sup>(14)</sup>. Die XLH muss als Multiorgankrankheit verstanden werden (siehe Abbildung 2). Jenseits der skelettalen Anomalien manifestieren sich bei Kindern ab dem dritten Lebensjahr sowie bei Erwachsenen häufig Zahnbabysesse, welche auf eine Hypomineralisation des Dentins zurückzuführen sind<sup>(1)</sup>. Durch eine gestörte Ossifikation des Schädels können sowohl Chiari-Malformationen als auch Kraniosynostosen und damit verbunden neu-

Alter	Referenzwerte Serum Phosphat (mmol/L)
< 3 Monate	1.55–2.40
3–12 Monate	1.55–2.20
1–5 Jahre	1.45–2.10
6–12 Jahre	1.16–1.87
13–18 Jahre	0.74–1.45
Erwachsene	0.80–1.45

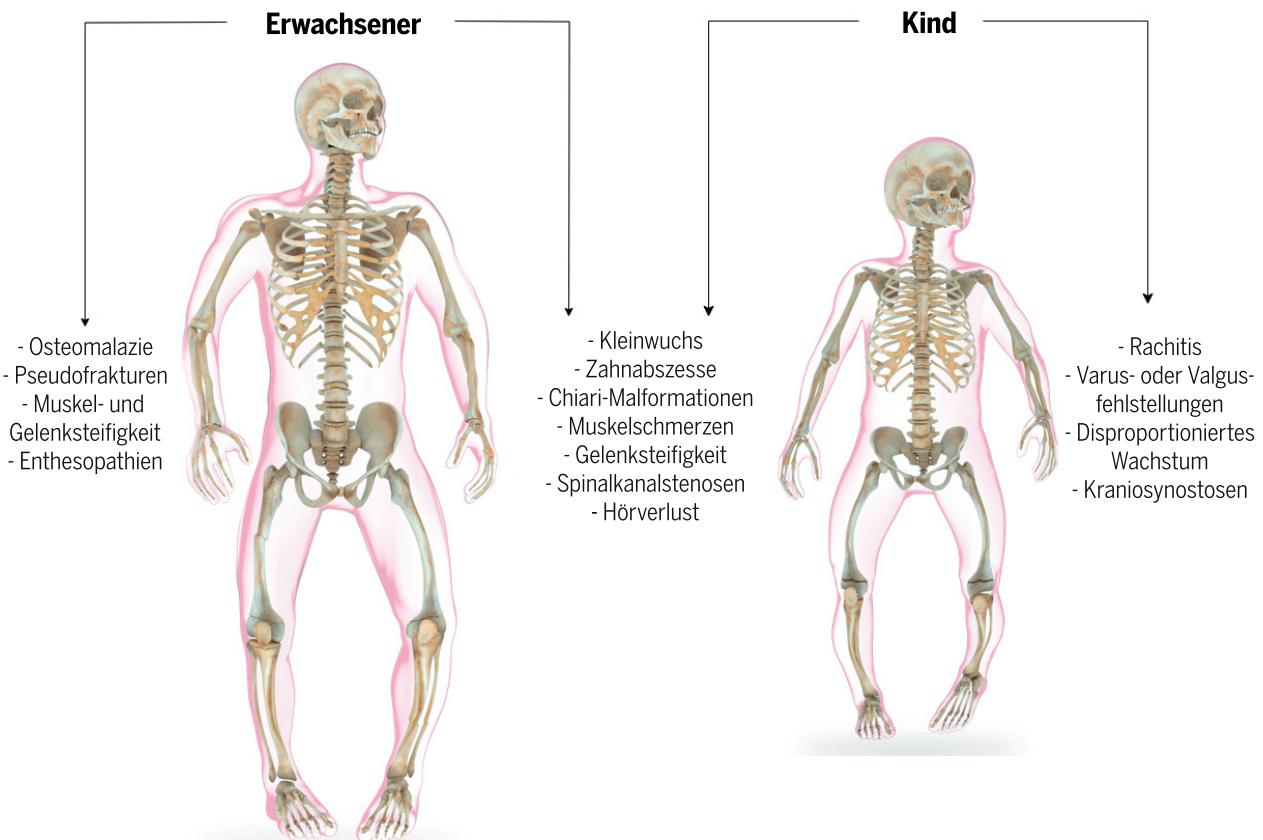
**Tabelle 1.** Altersabhängige Normwerte des Serumphosphates<sup>(7)</sup>

rologische Symptome auftreten<sup>(15)</sup>. Des Weiteren sind Spinalkanalstenosen sowie Hörverlust nicht selten bei diesen Patienten zu beobachten<sup>(1)</sup>.

Auffallend ist die Vielfalt der klinischen Symptome bei XLH, selbst innerhalb derselben Familie. Die Schwere und Art der Symptome können zwischen Patienten variieren. Die frühe und angemessene Behandlung im Kindesalter kann jedoch die Schwere der Symptome und die Folgen im Erwachsenenalter verringern.

### Radiologische Zeichen

Die radiologischen Zeichen der XLH bei Kindern sind jenen der ernährungsbedingten Rachitis ähnlich und können radiologisch anhand des Rickets severity score (RSS) bewertet werden<sup>(16)</sup>. Dieser wurde speziell entwickelt, um die Schwere der Rachitis in radiologischen Aufnahmen bewerten zu können. Für den RSS werden Röntgenaufnahmen der Handgelenke und Knie ausgewertet und die beteiligten Knochengebiete basierend auf dem Ausmass der metaphysären Unregelmässigkeit bewertet. Der Schweregrad wird von 0 (Fehlen radiologischer Veränderungen) bis 10 für den schwersten Grad eingeteilt. Deformitäten wie Genu varum oder Genu valgum sind ausserdem charakteristisch. Erwachsene Patienten präsentieren oft Zeichen der Osteomalazie, Enthesopathien sowie Pseudofrakturen.



**Abbildung 2.** Klinische Symptome der XLH (modifiziert nach Kyowa Kirin).

### Differentialdiagnose

Die Differentialdiagnose der XLH beinhaltet eine Reihe von Erkrankungen mit ähnlichen klinischen, laborchemischen und radiologischen Merkmalen. Zu diesen gehören unter anderem die autosomal-dominante und -recessive hypophosphatämische Rachitis, die hereditäre hypophosphatämische Rachitis mit Hypercalciurie, verschiedene Formen der Vitamin D-abhängigen Rachitis sowie die tumorinduzierte Osteomalazie. Die genaue Diagnose basiert auf einer Kombination der klinischen, laborchemischen und radiologischen Befunde, wobei oft die Genetik für die endgültige Klärung ausschlaggebend ist<sup>[1,17]</sup>.

### Behandlung

Die XLH erfordert aufgrund ihrer Vielzahl an skelettalen und extraskelettalen Symptomen die Behandlung in einem multidisziplinären Team in spezialisierten Zentren. Man unterscheidet die konventionelle Therapie von der Antikörper-Therapie<sup>[18]</sup>.

### Konventionelle Therapie

Diese Therapie basiert auf der kombinierten Gabe von oralen Phosphatsupplementen und aktivem Vitamin D in Form von Calcitriol oder Alfacalcidol. Das primäre Ziel dieser Behandlung ist die Optimierung der Knochenmineralisation, was sich klinisch durch eine Verminderung der Rachitiszeichen, durch ein verbessertes Wachstum sowie durch eine bessere Schmerzkontrolle manifestiert. Auch Zahnbabsesse sind unter dieser Behandlung seltener<sup>[20]</sup>. Ein verlässlicher Indi-

kator für den therapeutischen Erfolg ist die Normalisierung der AP im Serum, währenddessen eine Normalisierung des Serum-Phosphat aufgrund des Pathomechanismus der XLH nicht möglich ist. Die kurze Halbwertzeit oraler Phosphatsupplemente erfordert eine häufige Verabreichung, idealerweise drei- bis sechsmal täglich, vorzugsweise außerhalb von kalziumreichen Mahlzeiten, um die intestinale Absorption zu maximieren. Ein wesentliches Merkmal der konventionellen Therapie ist ihre geringe therapeutische Breite. Eine Überdosierung kann rasch zu Komplikationen wie Hyperparathyreoidismus und Nephrokalzinose führen. Daher ist eine sorgfältige klinische Überwachung gepaart mit regelmäßigen Laboruntersuchungen sehr wichtig, um die Therapie optimal an die Klinik und die laborchemischen Werte des jeweiligen Patienten anzupassen. Die Belastung durch regelmäßige Medikamenteneinnahme und häufige Laborkontrollen stellt besonders jugendliche Patienten und ihre Familien vor eine Herausforderung und schränkt die Lebensqualität zusätzlich ein<sup>[1]</sup>.

### Antikörperbehandlung

Seit 2018 stellt Burosumab, ein humaner monoklonaler Antikörper, eine vielversprechende Alternative zur konventionellen Therapie dar. Zugelassen wurde Burosumab von Swissmedic im Jahre 2020, von der EMA und FDA bereits zwei Jahre zuvor (2018). Burosumab bindet direkt an FGF23, blockiert dessen Aktivität und wirkt so direkt auf den Hauptpathomechanismus der XLH ein. Durch die Hemmung von FGF23

## Fortbildung

wird die renale Phosphatrückresorption verbessert, dadurch werden wiederum die Phosphatwerte im Blut erhöht. Klinische Studien haben vielversprechende Ergebnisse gezeigt, indem Patienten ein verbessertes Wachstum, eine Reduktion der Knochenschmerzen und eine verbesserte Knochenmineralisierung gezeigt haben. Burosumab wird subkutan verabreicht, wobei die Dosierung individuell angepasst und in der Regel alle zwei bis vier Wochen gegeben wird<sup>(20-25)</sup>.

### Multidisziplinäres Management

Die interdisziplinäre Zusammenarbeit ist essenziell (siehe Abbildung 3). Abhängig vom jeweiligen Behandlungszentrum übernehmen Nephrologen und/oder Endokrinologen die Initierung der konventionellen beziehungsweise der Antikörper-Therapie und überwachen den therapeutischen Verlauf. Ebenfalls sollte während der gesamten Wachstumsphase eine spezialisierte kinderorthopädische Versorgung gewährleistet sein. Aktuelle Ansätze umfassen unter anderem Osteotomie, Korrekturen komplexer Deformitäten und minimalinvasive Verfahren wie die «guided growth surgery», bei der eine kleine Metallplatte am Knochen in Höhe der Wachstumsfuge angebracht wird, um so das Knochenwachstum zu steuern<sup>(26)</sup>. Auch im Erwachsenenalter sollte die Betreuung durch Orthopäden fortgesetzt werden, die Erfahrung in komplexer Beinachsenkorrektur und Endoprothetik haben. Darüber hinaus kann bei Enthesopathien eine rheumatologische Betreuung von Vorteil sein. Da musculoskelettale Beschwerden häufig sind, spielt die Physiotherapie eine tragende Rolle, sowohl präventiv als auch in der Akutphase, um die Mobilität zu fördern und Schmerzen zu minimieren.

Aufgrund häufig auftretender aseptischer Zahnszesse sind regelmäßige Zahnarztkontrollen sowohl im Kindes-, als auch im Erwachsenenalter indiziert<sup>(1)</sup>.

Die Transition von der Pädiatrie in die Erwachsenenmedizin stellt bei Patienten mit XLH einen kritischen Übergang dar, der einer sorgfältigen Planung und Vorbereitung bedarf. Diese Patientengruppe benötigt auch im Erwachsenenalter eine fortgesetzte, spezialisierte medizinische Betreuung, um Langzeitkomplikationen und eine Beeinträchtigung der Lebensqualität zu vermeiden.

Patienten mit XLH präsentieren nicht nur körperliche Symptome, sondern stehen auch vor psychosozialen Herausforderungen. Diese beinhalten potenzielle Probleme der Selbstwahrnehmung, eine beeinträchtigte soziale Integration aufgrund von körperlichen Einschränkungen und die emotionale Belastung chronischer Schmerzen. Zudem kann die Notwendigkeit regelmäßiger medizinischer Behandlungen und Untersuchungen, insbesondere in der Adoleszenz, zu Compliance-Problemen führen. Zukunftsängste, vor allem im Zusammenhang mit Familienplanung und potenzieller Vererbung der Krankheit können ebenfalls präsent sein. Eine interdisziplinäre Zusammenarbeit mit Psychologen sowie Sozialarbeiterinnen kann dazu beitragen, die Lebensqualität dieser Patienten zu verbessern und sie in ihren individuellen Bedürfnissen zu unterstützen<sup>(18)</sup>.

Die Kinderärztin/der Hausarzt hat eine zentrale Bedeutung. Zunächst ist sie oft die erste Medizinerin, die ungewöhnliche Symptome wie Beindeformationen oder dentale Anomalien erkennt und eine Überweisung an Fachspezialisten veranlasst. Ihr kommt hier eine wichtige Lotsenfunktion zu. Auch im weiteren Verlauf der Erkrankung bleibt sie oft die primäre Ansprechpartnerin für den Patienten.

### Fazit

Die XLH ist eine seltene genetische Erkrankung des Knochenstoffwechsels. Sie manifestiert sich durch eine Vielzahl klinischer Symptome und erfordert eine umfassende interdisziplinäre Betreuung.

Während Nephrologen und Endokrinologen in der Regel den therapeutischen Ansatz leiten, sind orthopädische, zahnmedizinische, rheumatologische, physiotherapeutische und psychosoziale Expertise ebenfalls essenziell. Idealerweise werden solche Patienten in interdisziplinären «Bone-Boards» betreut. Der Kinderarzt hat eine zentrale Rolle in der Früherkennung und als primärer Ansprechpartner für die Patienten und Familien. Neue Behandlungsstrategien, wie die Antikörpertherapie mit Burosumab greifen direkt in den Pathomechanismus der XLH ein und bieten eine vielversprechende Alternative zur konservativen Therapie. Obwohl die XLH eine lebenslange Multisystemerkrankung ist, können frühzeitige Diagnose und effektives Management die Lebensqualität dieser Patienten erheblich verbessern.

Für das Literaturverzeichnis verweisen wir auf unsere Online Version des Artikels.

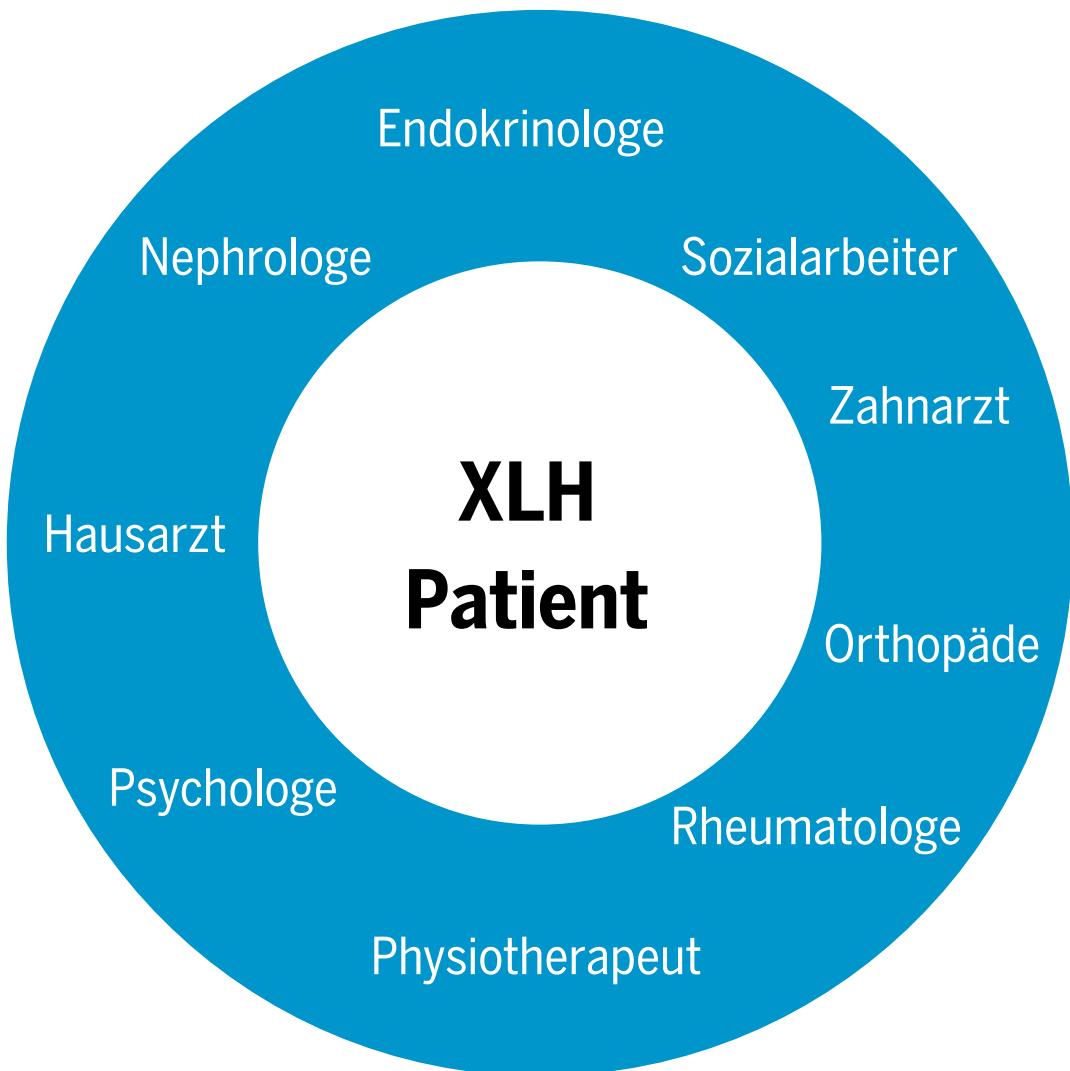


Abbildung 3. Interdisziplinäres Management der XLH

---

**Autorin**

Dr. med. Alexandra Goischke, Leitende Ärztin Nephrologie, Pädiatrische Nephrologie, Universitäts-Kinderspital beider Basel, UKBB, Basel

Die Autorin hat keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.