

Molekulargenetische Diagnostik

X-chromosomal dominante hypophosphatämische Rachitis (familiäre hypophosphatämische Rachitis, Phosphatdiabetes, Vitamin D resistente Rachitis)

Mutationen des PHEX-Gens (OMIM 307800)

Indikationen:

- Kinder mit Zeichen der Rachitis, die auf Vitamin-D Therapie nicht ansprechen und eine Hypophosphatämie aufweisen
- Erwachsene mit Zeichen einer durchgemachten Rachitis und Hypophosphatämie, DD oncogene Rachitis
- Familienangehörige 1. Grades von Patienten mit nachgewiesener PHEX-Mutation

Definition: Die X-chromosomal dominante hypophosphatämische Rachitis (XLH) ist gekennzeichnet durch eine Hypophosphatämie, bedingt durch einen renalen Phosphatverlust. Die Prävalenz beträgt 1:20.000. Die übrigen Parameter des Knochenstoffwechsels liegen im Normbereich (Serum-Calcium, Urin-Calcium, PTH, 1,25(OH)₂-Vitamin D₃). Im Kindesalter ist eine Wachstumsstörung mit Entwicklung von verkürzten und verbogenen Extremitäten (genu vara, rachitische Verbiegung) zu verzeichnen, ohne Therapie resultiert ein dysproportionierter Kleinwuchs. Eine seltene Variante ist die autosomal dominante hypophosphatämische Rachitis (ADHR).

Pathogenese: Ursache der XLH sind inaktivierende Mutationen im PHEX-Gen (**Phosphatregulierendes Gen mit Homologien zu Endopeptidasen auf dem X-Chromosom**) auf Chromosom Xp22.1. Das vom PHEX-Gen codierte Protein umfaßt 749 Aminosäuren, es ist ein integrales Membranprotein, dessen überwiegender Teil, einschließlich des katalytischen Zentrums, auf der Zelloberfläche liegt. Das Protein gehört zu einer Gruppe von Metallopeptidasen, die in ihrem aktiven Zentrum ein Zink-Atom enthalten. Die Funktion des PHEX-Proteins ist noch nicht geklärt. Es wird vermutet, daß es bei fehlender Aktivität von PHEX zur Akkumulation phosphaturischer Faktoren (Phosphatonine) kommt, die normalerweise durch PHEX inaktiviert werden. Das Phosphatonin inhibiert auf noch unbekannte Weise den Natrium-Phosphat-Cotransporter im proximalen Tubulus der Niere mit der Folge einer vermehrten Phosphatausscheidung (Tubulopathie). Als ein potentiell Phosphatonin wird FGF23 (Fibroblast Growth Factor 23) diskutiert, das im Tierversuch eine phosphaturische Wirkung zeigt. Mutationen, die die proteolytische Inaktivierung von FGF23 verhindern, wurden als Ursache der ADHR identifiziert. FGF23 wird jedoch nach derzeitigem Kenntnisstand nicht direkt durch PHEX gespalten. Das direkte Substrat von PHEX sind vermutlich noch nicht identifizierte Oligopeptide, die nach proteolytischer Spaltung durch PHEX ihrerseits auf noch nicht bekannte Weise die Inaktivierung und/oder Expression von FGF23 regulieren. Erhöhte Spiegel von FGF23 werden bei manchen, aber nicht bei allen XLH-Patienten nachgewiesen.

Die Hypophosphatämie allein erklärt allerdings nicht das beobachtete Krankheitsbild, es muß außerdem eine direkte Störung der Osteoblastenfunktion vorliegen, die eine defekte Mineralisation im Knochen zur Folge hat.

Molekulargenetik: Das PHEX-Gen ist auf Chromosom Xp22.1 lokalisiert. Die codierende Sequenz besteht aus 22 Exons, die Gesamtlänge des Gens beträgt ca. 220 kB. Mutationen werden in allen Exons

gefunden. Alle Typen von Mutationen konnten nachgewiesen werden, also kleine Insertionen oder Deletionen, außerdem Punktmutationen, die zum Austausch einzelner Aminosäuren führen oder mit dem Splicing der RNA interferieren. In etwa 10% der Fälle werden größere Deletionen zwischen 100 bp und 50 kb gefunden (siehe <http://data.mch.mcgill.ca/phexdb>).

Das PHEX-Gen ist vorwiegend in Osteoblasten, Osteocyten und Odontoblasten exprimiert, in geringem Maße findet man eine Expression auch in Ovarien, Lunge, Epithelkörperchen und Gehirn, aber nicht in der Niere.

Klinik und Diagnostik: Die Hypophosphatämie ist schon bald nach der Geburt nachweisbar. Die Wachstumsverzögerung und Beinverbiegung beginnt mit dem Laufen (2. Lebensjahr), darüber hinaus können Defekte im Dentin auftreten. Die Schwäche in der Muskulatur, die typisch für die klassische Vitamin D-Mangelrachitis ist, findet sich nicht. Knaben scheinen stärker betroffen zu sein als Mädchen (nicht in allen Studien). Die Penetranz ist komplett, der Schweregrad variiert innerhalb der Familie, es gibt keine ausgeprägte Genotyp-Phänotyp Korrelation.

Richtungsweisend ist die Hypophosphatämie und Hyperphosphaturie bei normalem Serum-Calcium, Urin-Calcium, PTH, 1,25(OH)₂-Vitamin D₃ und nur gering erhöhter AP. Der 1,25(OH)₂-Vitamin D₃-Spiegel ist normal; bei erniedrigtem Phosphat wäre jedoch ein erhöhter Spiegel zu erwarten, dies deutet auf eine gestörte Synthese von 1,25(OH)₂-Vitamin D₃ bei XLH hin. Die molekulargenetische Untersuchung bestätigt die klinische Diagnose, erlaubt eine Frühdiagnose bei Neugeborenen und eine frühzeitige Therapie in den ersten Lebensmonaten. Differentialdiagnostisch kann die calcipenische Form der Rachitis durch den fehlenden Nachweis einer Hypophosphatämie abgegrenzt werden, schwieriger ist die DD der Tubulopathie, bei der auch andere Metabolite ausgeschieden werden (Fanconi-Syndrom). Im Erwachsenenalter ist die erworbene Tubulopathie nach Chemotherapie oder die onkogene Rachitis durch Hämangiopericytom abzugrenzen.

Therapie: Bei Kindern mit XLH ist das Ziel eine ausreichende Körpergröße zu erreichen, bei Erwachsenen die Auswirkungen der Hypophosphatämie zu beseitigen. Dazu ist es notwendig, den Phosphat Spiegel (Erwachsene 1-4g/d, Reducto spezial[®]) anzuheben (bei Überdosierung Diarrhoe). Durch alleinige orale Phosphatgabe wird der Phosphat Spiegel angehoben, der Serum-Calcium Spiegel gesenkt, dadurch das PTH stimuliert (sekundärer Hyperparathyreoidismus), deshalb ist es notwendig, den Calcium Spiegel durch gleichzeitige 1,25(OH)₂-Vitamin D₃-Gabe (10-20 ng/kg) anzuheben. Unter dieser Therapie entwickeln 80% der Patienten eine medulläre Nephrocalcinose, meist bei normalem Creatinin.

Methode:

DNA-Extraktion, PCR; Sequenzierung aller 22 Exons sowie der Exon-/Intronübergänge des PHEX-Gens

Untersuchungsmaterial:

2 ml EDTA Blut; normaler Postversand

Dauer der Untersuchung: 8 – 10 Wochen

Literatur:

The HYP-Consortium A gene (PEX) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets (1995) Nature Genetics 11: 130-136

Sabbagh Y et al. PHEXdb, a locus-specific database for mutations causing x-linked hypophosphatemia (2000) Hum Mut 16: 1-6

Rowe P The role of the PHEX gene (PEX) in families with x-linked hypophosphatemic rickets (1998) Curr Opin Nephrol Hypertens 7: 367-376

Quarles LD Evidence for a bone-kidney axis regulating phosphate homeostasis (2003) J Clin Invest 112: 642-646

Quarles LD FGF23, PHEX and MEPE regulation of phosphate homeostasis and skeletal mineralization (2003) Am J Physiol Endocrinol Metab 285: E1-E9

Die angegebene Literatur können Sie per Fax oder E-mail in unserem Labor anfordern. **Stand 02/2005**