

Diplomarbeit

**Hereditäre hypophosphatämische Rachitis mit
Hyperkalziurie (HHRH) in der Schwangerschaft:
Fallbericht und Literaturübersicht**

eingereicht von

Elisabeth Dirry

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Drⁱⁿ. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. PhD. Stefan Pilz

und

Univ. FA Priv.-Doz. Dr.med.univ. Dr.scient.med. Christian Trummer

Graz, am 28.02.2024

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 28.02.2024

Elisabeth Dirry eh.

Danksagungen

Ich möchte mich ganz herzlich bei den Betreuern meiner Arbeit, Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Stefan Pilz, PhD und Univ. FA Priv.-Doz. Dr.med.univ.

Dr.scient.med. Christian Trummer bedanken, die mir stets mit fachlicher Expertise und ermutigenden Worten zur Seite standen.

Ebenso gilt mein aufrichtiger Dank meiner Familie und meinen Freunden, die mich mit fortwährender Unterstützung und Ermutigung auf meinem Weg begleitet haben.

Zusammenfassung

Die hereditäre hypophosphatämische Rachitis mit Hyperkalziurie (HHRH) ist eine seltene Form der hypophosphatämischen Rachitis. Diese autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung kann neben rachitischen Veränderungen der Knochen auch zu Nierenschäden führen und stellt eine diagnostische und therapeutische Herausforderung dar.

In dieser Arbeit wird zunächst anhand einer systematischen Literaturrecherche der aktuelle Wissensstand bezüglich der HHRH mit Fokus auf Klinik, Diagnostik und Therapie dargestellt. Im Mittelpunkt der Arbeit steht der Fallbericht einer Patientin, die aufgrund einer eingeschränkten Nierenfunktion sowie laborchemischen Veränderungen im Kalzium- und Phosphatstoffwechsel vorstellig wurde. Die Diagnose der HHRH wurde während einer Schwangerschaft der Patientin gestellt. Bisher gibt es noch keine Berichte in der Literatur, wie sich Schwangerschaft und Stillzeit auf den Kalzium- und Phosphatstoffwechsel bei HHRH auswirken. In diesem Fallbericht zeigt sich ein im Wesentlichen komplikationsloser Schwangerschaftsverlauf bei HHRH mit unter anderem auch reduziertem Phosphatsubstitutionsbedarf. Die detaillierten Daten zu klinischen und laborchemischen Veränderungen der HHRH während der Schwangerschaft und Stillzeit werden ausführlich dargestellt und diskutiert, um Erkenntnisse für zukünftige betroffene Patientinnen mit Kinderwunsch zu gewinnen.

Abstract

Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria (HHRH) is a rare form of hypophosphatemic rickets. This autosomal recessive inherited disease can lead to rickets as well as renal damage and represents a diagnostic and therapeutic challenge.

In this thesis, the current state of knowledge regarding HHRH with an emphasis on clinical, diagnostic, and therapeutic aspects is described based on a systematic literature review. The thesis focuses on the case report of a patient who presented with impaired renal function and laboratory changes in calcium and phosphate metabolism. The diagnosis of HHRH was made during the patient's pregnancy. To date, there are no reports in the literature concerning the effects of pregnancy and lactation on calcium and phosphate metabolism in HHRH. This case report shows an overall complication-free course of pregnancy in HHRH including a reduced need for phosphate supplementation. The data on clinical and laboratory changes in HHRH during pregnancy and lactation are presented and discussed in detail in order to gain insights for future affected patients who wish to have children.

Angaben von bereits erfolgten Veröffentlichungen

Noch keine Veröffentlichungen

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und deren Erklärung.....	1
Abbildungsverzeichnis.....	3
Tabellenverzeichnis.....	3
Einleitung.....	4
1. Material und Methoden.....	6
2. Physiologie des Kalzium- und Phosphatstoffwechsels.....	7
2.1 Kalziumhaushalt.....	7
2.2 Phosphathaushalt.....	7
2.3 Regulation des Kalziums- und Phosphathaushalts.....	8
2.3.1 PTH.....	9
2.3.2 Vitamin-D-Metabolismus und Calcitriol.....	9
2.3.3 FGF-23.....	11
2.3.4 Calcitonin.....	12
3. Allgemeines zu Rachitis und Osteomalazie.....	13
3.1 Einleitung.....	13
3.2 Ätiologie.....	13
3.3 Pathophysiologie.....	14
3.4 Klinik.....	15
3.4.1 Schwangerschaft.....	15
3.4.2 Neugeborene und Säuglinge.....	16
3.4.3 Kinder und Jugendliche.....	16
3.4.4 Erwachsene.....	17
3.5 Diagnose.....	17
3.5.1 Labor.....	17
3.5.2 Bildgebung.....	18
3.6 Therapie.....	19
4. Hypophosphatämische Rachitisformen.....	21
4.1 X-chromosomale Hypophosphatämie.....	22
4.1.1 Ätiologie und Pathophysiologie.....	22
4.1.2 Klinik.....	23
4.1.3 Diagnostik und Differentialdiagnostik.....	24
4.1.4 Therapie.....	27

4.1.5	XLH und Schwangerschaft	29
4.2	Hereditäre hypophosphatämische Rachitis mit Hyperkalziurie.....	30
4.2.1	Epidemiologie	30
4.2.2	Ätiologie und Pathophysiologie.....	30
4.2.3	Klinik	32
4.2.4	Diagnostik und Differentialdiagnostik.....	37
4.2.5	Therapie	40
5.	Veränderungen im Kalzium- und Phosphatstoffwechsel in der Schwangerschaft und Stillzeit.....	42
5.1	Mineralstoffe.....	42
5.2	Vitamin-D-Metaboliten.....	42
5.3	PTH und PTHrP	43
5.4	Nieren.....	43
5.5	Knochen	44
6	Fallvorstellung	46
6.1	Vorgeschichte	46
6.2	Schwangerschaft und Diagnosestellung	48
6.3	Stillzeit.....	52
	Diskussion	55
	Literaturverzeichnis	61

Abkürzungen und deren Erklärung

1,24,25(OH)3D	1,24,25-Trihydroxyvitamin D3
1,25(OH)2D	1,25-Dihydroxyvitamin D3, Calcitriol
24,25(OH)2D	24,25-Dihydroxyvitamin D3
25(OH)D	25-Hydroxyvitamin D3, Calcidiol
aBMD	areal bone mineral density
ADHR	autosomal-dominante hypophosphatämische Rachitis
AP, ALP	alkalische Phosphatase
ARHR	autosomal-rezessive hypophosphatämische Rachitis
comp/hom	compound-heterozygot oder homozygot
DXA	dual energy x-ray absorptiometry
FGF-23	fibroblast growth factor 23
FGFR1	fibroblast growth factor receptor 1
FS	Fanconi-Syndrom
eGFR	geschätzte („estimated“) glomeruläre Filtrationsrate
HHRH	hereditäre hypophosphatämische Rachitis mit Hyperkalziurie
HPO ₄ ⁻²	Hydrogenphosphat
HR-QCT	„high-resolution“-quantitative Computertomographie
IE	Internationale Einheit
MRT	Magnetresonanztomographie
Na ⁺	Natrium
n/a	not available (nicht verfügbar)
NPT, NaPi	Natrium-Phosphat-Cotransporter
NSAR	Nicht steroidale Antirheumatika
PHEX	Phosphat-regulierendes X-gebundenes Endopeptidase-Homolog
PINP	Prokollagen-Typ-I-N-terminales Propeptid
PTH	Parathormon
PTHrP	Parathormon-verwandtes Peptid
SD	standard deviation, Standardabweichung
SSW	Schwangerschaftswoche
TIO	tumorinduzierten Osteomalazie

TmP/GFR	das Verhältnis der maximalen tubulären Phosphatrückresorption zur GFR, renale Phosphatschwelle
TRP	tubuläre Phosphat-Rückresorption
TRPV	Transient receptor potential vanilloid
XLH	X-chromosomale Hypophosphatämie
β -CTX	carboxyterminale Kollagen-Crosslinks, Beta-Crosslaps

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Pathophysiologie der HHRH (50)</i>	32
<i>Abbildung 2: Veränderungen im Kalzium- und Phosphatstoffwechsel während der Schwangerschaft und Stillzeit (65)</i>	44

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Übersicht der hypophosphatämischen Rachitisformen (Auswahl)</i>	22
<i>Tabelle 2: Laborchemische Differenzierung zwischen Vitamin-D-Mangel-Rachitis und XLH (10)</i>	25
<i>Tabelle 3: Laborchemische Differenzierung zwischen HHRH und XLH (26)</i>	38
<i>Tabelle 4: Laborkonstellation bei Erstvorstellung an der Endokrinologie (05.03.2019)</i>	47
<i>Tabelle 5: Entwicklung der Laborparameter im Verlauf der Schwangerschaft (Teil 1)</i>	50
<i>Tabelle 6: Entwicklung der Laborparameter im Verlauf der Schwangerschaft (Teil 2)</i>	51
<i>Tabelle 7: Entwicklung der Knochenumbauparameter im Verlauf der Schwangerschaft</i>	51
<i>Tabelle 8: Entwicklung der Laborparameter im Verlauf der Stillzeit (Teil 1)</i>	53
<i>Tabelle 9: Entwicklung der Laborparameter im Verlauf der Stillzeit (Teil 2)</i>	53
<i>Tabelle 10: Entwicklung der Knochenumbauparameter im Verlauf der Stillzeit ...</i>	54

Einleitung

Die weltweit häufigsten Ursachen für die Entwicklung von Rachitis und Osteomalazie sind ein Vitamin-D-Mangel und/oder ein ernährungsbedingter Kalziummangel (1). Neben dieser sogenannten nutritiv-bedingten Form der Rachitis und Osteomalazie existieren hypophosphatämische Rachitisformen. Hierbei führt in den meisten Fällen eine erhöhte renale Phosphatausscheidung zu chronischer Hypophosphatämie und in weiterer Folge zu Rachitis und Osteomalazie (2). Die X-chromosomale Hypophosphatämie (X-linked hypophosphatemia, XLH) ist die häufigste Ursache der hypophosphatämischen Rachitis und für etwa 80 Prozent aller Fälle verantwortlich (3). Zu den seltenen Ursachen der hypophosphatämischen Rachitis zählt unter anderem die HHRH, die im Fokus dieser Arbeit steht.

Da die HHRH mit einer geschätzten Prävalenz von 1:250.000 eine sehr seltene Erkrankung darstellt und mit einer erstmaligen Beschreibung 1985 vergleichsweise kurz bekannt ist, gibt es bislang nur eine beschränkte Anzahl an wissenschaftlichen Veröffentlichungen (4). Bisher finden sich in der Literatur insbesondere auch keine Berichte darüber, wie die Schwangerschaft und Stillzeit den Verlauf der HHRH beeinflussen können. Anhand des Fallberichts einer schwangeren Patientin mit HHRH, zur Verfügung gestellt von der Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie des Universitätsklinikums Graz, wird der klinische und laborchemische Verlauf dieser Patientin während der Schwangerschaft und Stillzeit beschrieben.

In dieser Arbeit wird zuerst die Physiologie des Kalzium- und Phosphatstoffwechsels sowie allgemeine Aspekte der Rachitis und Osteomalazie anhand der nutritiv-bedingten Rachitis beschrieben. Die Grundlagen der hypophosphatämischen Rachitis werden zunächst anhand der XLH dargestellt, da diese Erkrankung auch in der Literatur sehr gut charakterisiert ist und diverse Ähnlichkeiten bzw. Überschneidungen mit der HHRH hat. Anschließend wird der aktuelle Stand der Wissenschaft zur Klinik, Diagnostik und Therapie der HHRH dargelegt. Nach der Beschreibung der allgemeinen physiologischen Veränderungen im Kalzium- und Phosphatstoffwechsel während Schwangerschaft und Stillzeit wird mithilfe des Fallberichts aufgezeigt, wie diese Veränderungen

sich im Rahmen einer Schwangerschaft und Stillzeit bei einer Patientin mit HHRH darstellen.

Diese Diplomarbeit soll zusammenfassend durch die Erstbeschreibung einer schwangeren Patientin mit HHRH wichtige Erkenntnisse liefern, um zukünftige betroffene Patientinnen mit Kinderwunsch besser beraten und behandeln zu können. Ebenso bietet die Darstellung des aktuellen Wissensstands der HHRH in Verbindung mit dem Fallbericht die Möglichkeit, ein besseres Verständnis für diese seltene Erkrankung zu gewinnen.

1. Material und Methoden

Die Basis der vorliegenden Arbeit wurde mit einer umfassenden Literaturrecherche geschaffen. Es wurde eine systematische Literaturrecherche anhand von Schlüsselwörtern und MeSH-Begriffen in PubMed durchgeführt. Die Schlüsselwörter waren „hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria“. Die MeSH-Begriffe umfassten "Hypercalciuria" OR "Calcium/urine" AND "Familial Hypophosphatemic Rickets". Die Suche mit Schlüsselwörtern ergab 117 Treffer, während bei der Suche mit MeSH-Begriffen 35 Übereinstimmungen gefunden wurden. Dies verdeutlicht, dass die HHRH eine seltene und vergleichsweise neuartige Erkrankung ist, bei der in vielen Bereichen noch umfangreichere Forschung erforderlich sein dürfte.

Zudem wurde ein Fallbericht, zur Verfügung gestellt von der klinischen Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie des Universitätsklinikums Graz, inkludiert, der die klinischen und laborchemischen Befunde einer schwangeren und danach stillenden Patientin mit HHRH erstmals beschreibt.

2. Physiologie des Kalzium- und Phosphatstoffwechsels

2.1 Kalziumhaushalt

Ungefähr 99 Prozent des Kalziums liegen im Knochen als Hydroxylapatit (Kalziumphosphat) vor, nur 1 Prozent des Kalziums befindet sich im Extrazellulärraum. Die normale Gesamtkonzentration des Kalziums im Serum beträgt zwischen 2,2 und 2,65 mmol/l. Etwa 45 Prozent des Serumkalziums sind an Eiweiß, zum größten Teil Albumin, gebunden, während etwa 5 Prozent lösliche Komplexe mit anorganischen Anionen bilden. 50 Prozent des Serumkalziums, das entspricht einer Konzentration von etwa 1,1 bis 1,3 mmol/l, zirkulieren als freie Ionen im Blut und sind somit biologisch aktiv. Es sollte bedacht werden, dass der Anteil des gebundenen, biologisch inaktiven Kalziums von der Serumalbumin-Konzentration abhängt. Das heißt, dass bei Veränderungen des Serumalbumins auch das Gesamtkalzium im Serum vom Normwert abweichen kann. Sollte dies der Fall sein, kann mithilfe einer Formel das Albumin-korrigierte Serumkalzium bestimmt bzw. berechnet werden (5).

Erwachsene benötigen täglich eine Kalziumaufnahme von etwa 0,8 Gramm, Schwangere und Stillende bis zu 1,5 Gramm. Jedoch wird nur ein Drittel dieses Kalziums im Darm über den transepithelialen Transport durch die TRPV6-Kalziumkanäle resorbiert, der Rest wird über den Stuhl ausgeschieden. Nur das ionisierte Kalzium wird in den Glomeruli frei filtriert und nachfolgend in den Nierentubuli zu 99 Prozent wieder resorbiert (3,6). Dabei erfolgt 65 Prozent der renalen Kalziumresorption in den proximalen Tubuli parazellulär mit der Wasserresorption (solvent drag) und 25 Prozent in den Henle-Schleifen über einen regulierten parazellulären Weg. Die restlichen 10-15 % der Kalziumrückresorption erfolgen in den distalen Tubuli über die TRPV5-Ionenkanäle (7,8).

2.2 Phosphathaushalt

Das Gesamtphosphat des Körpers beträgt ungefähr 600 bis 800 Gramm, davon befinden sich 85 Prozent im Knochen, 15 Prozent im Weichteilgewebe und nur 0,1 Prozent im Serum (5). Der Großteil des Phosphats ist organisch gebunden, in Komplexen mit Kohlenhydraten, Lipiden und Proteinen. Demgegenüber liegt der

kleinen Anteil im Extrazellulärraum in Form von anorganischem Phosphat (inorganic phosphate, Pi) vor (9). Die Normwerte für das Serumphosphat liegen zwischen 0,84 und 1,45 mmol/l, wobei zu beachten ist, dass der Serumspiegel zirkadianen Schwankungen unterliegt, mit minimalen Werten vormittags und maximalen Werten um Mitternacht. Die Bestimmung des Serumphosphats erfolgt korrekterweise morgens nüchtern (10). Der Tagesbedarf von Phosphat beträgt in etwa 700 mg (5).

Ungefähr 65 Prozent des mit der Nahrung aufgenommenen Phosphats werden im Darm über Natrium-Phosphat-Cotransporter (NPT, NaPi) resorbiert, wobei hier vor allem der NPT2b im Vordergrund steht (11). Phosphat wird glomerulär frei filtriert und im proximalen Tubulus zu 80 bis 90 Prozent rückresorbiert. Die tubuläre Rückresorption erfolgt auch hier über Natrium-Phosphat-Cotransporter, wobei der NPT2a (NaPi2a) mit 85 Prozent für den Großteil der Phosphatreabsorption verantwortlich ist, 15-20 Prozent werden über den NPT2c (NaPi2c) rückresorbiert (8,12).

2.3 Regulation des Kalziums- und Phosphathaushalts

Die Regulation der extrazellulären Kalzium- und Phosphatkonzentration erfolgt hauptsächlich über folgende Hormone: Parathormon (PTH), Calcitriol, Calcitonin und fibroblast growth factor 23 (FGF-23). Eine Verminderung der Kalziumkonzentration im Serum stimuliert die PTH-Sekretion und indirekt auch die Calcitriol-Bildung (über eine PTH induzierte Aktivierung des Enzyms 1 α -Hydroxylase, welches die Calcitriol-Bildung aus 25-Hydroxyvitamin D katalysiert), während die Freisetzung von Calcitonin gehemmt wird. Im Gegensatz dazu hemmt ein Anstieg der Kalziumkonzentration im Serum die Freisetzung von PTH und fördert die Sekretion von Calcitonin. Bei erhöhtem Phosphatspiegel wird die Synthese von PTH in den Nebenschilddrüsen stimuliert und FGF-23 wird vermehrt aus dem Knochen freigesetzt, um vor allem die renale Phosphatausscheidung zu erhöhen. Demgegenüber bewirkt ein erniedrigter Phosphatspiegel eine vermehrte Calcitriol-Synthese in der Niere (3,6).

2.3.1 PTH

Der Kalzium Sensing Rezeptor in der Plasmamembran der Nebenschilddrüsenzellen misst die Kalziumkonzentration im Serum. Sinkt der ionisierte Anteil des Serumkalziums, wird das vom Kalzium Sensing Rezeptor detektiert und in weiterer Folge wird eine vermehrte PTH-Synthese und PTH-Freisetzung durch die Nebenschilddrüsen induziert (13). Die Synthese und Sekretion von PTH wird zusätzlich durch niedrige Calcitriol-Konzentrationen und erhöhte Serumphosphat-Konzentrationen stimuliert (3). PTH verhindert eine Hypokalzämie, indem es im Knochen Kalziumphosphat mobilisiert und das freigesetzte Kalzium in die Blutbahn gelangt. Parallel dazu wird die Phosphatreabsorption in der Niere gehemmt, um eine Ausfällung des mobilisierten Kalziumphosphats zu verhindern. Dies erfolgt unter anderem über die PTH-induzierte Internalisierung des NPT2a im proximalen Tubulus, was in weiterer Folge zu einem lysosomalen Abbau des NPT2a führt. Zusätzlich bewirkt PTH vor allem im distalen Tubulus der Niere eine vermehrte Kalziumrückresorption, wodurch das aus dem Knochen mobilisierte Kalzium dem Körper erhalten bleibt (13,14). Obwohl die distalen Tubuli mit den TRPV5-Kanälen, wie oben bereits erwähnt, nur für 10 bis 15 Prozent der renalen Kalziumrückresorption verantwortlich sind, stellen sie den hauptsächlichen Regulationsort der Kalziumreabsorption in der Niere dar (15).

2.3.2 Vitamin-D-Metabolismus und Calcitriol

2.3.2.1 Vitamin-D-Metabolismus

Vitamin D3 (Cholecalciferol) wird zu etwa 90 Prozent in der Haut durch die Einwirkung von Sonnenlicht (UV-B-Strahlung) aus 7-Dehydrocholesterin gebildet. Der kleinere Teil des täglichen Vitamin-D-Bedarfs wird über die Nahrung aufgenommen, wobei Vitamin D2 (Ergocalciferol) hauptsächlich in pflanzlichen Produkten, Vitamin D3 vor allem in tierischen Produkten vorkommt. Nach Bindung an das Vitamin-D-bindende Protein werden Vitamin D2 und D3 zur Leber transportiert. In der Leber erfolgt die Hydroxylierung zu 25-Hydroxyvitamin D3 (Calcidiol, 25(OH)D) durch die 25-Hydroxylase. Nach dem Transport über das Vitamin-D-bindende Protein zu den Nieren erfolgt eine zweite Hydroxylierung

durch die 1α -Hydroxylase zu aktivem Vitamin D (1,25-Dihydroxyvitamin D₃, Calcitriol, 1,25(OH)₂D) (3). Calcidiol kann jedoch auch über die 24-Hydroxylase in den inaktiven Metaboliten 24,25(OH)₂D umgewandelt werden. Die 24-Hydroxylase kann ebenfalls Calcitriol in seinen inaktiven Metaboliten 1,24,25(OH)₃D überführen (8).

Da Calcitriol eine sehr kurze Halbwertszeit hat, wird zur Beurteilung des Vitamin-D-Status einer Person in der Regel das stabilere Calcidiol gemessen, welches eine Halbwertszeit von etwa 2 bis 3 Wochen hat (1).

PTH stimuliert die Aktivität der 1α -Hydroxylase im proximalen Tubulus der Niere, wodurch die Hydroxylierung des 25-Hydroxyvitamin D in das aktive 1,25-Dihydroxyvitamin D (Calcitriol) gefördert wird (13). Des Weiteren stimuliert eine Senkung des Kalzium- und Phosphatspiegels im Serum diese Hydroxylierung, während sie durch Hyperkalzämie, Hyperphosphatämie und erhöhte Calcitriol-Konzentrationen verringert wird (3).

2.3.2.2 Calcitriol

Da PTH eine Halbwertszeit von nur etwa 20 Minuten hat und über Membranrezeptoren wirkt, ist die Wirkung einer PTH-Erhöhung auch nur von relativ kurzer Dauer. Obwohl Calcitriol selbst nur eine Halbwertszeit von mehreren Stunden aufweist, verlängert es seine Wirkungsdauer um ein Vielfaches, indem es durch seine Wirkung als Steroidhormon die Genexpression beeinflusst und damit unter anderem die Bildung von Calbindin im Darm fördert. Calbindin ist ein Protein, das für die Kalziumbindung und den Kalziumtransport im Darmepithel zuständig ist (2). Zusätzlich kann Calcitriol die intestinale Kalziumresorption über eine Stimulation des epithelialen Kalziumkanals TRPV6 erhöhen und die renale tubuläre Kalziumrückresorption über eine Hochregulierung der Expression des epithelialen Kalziumkanals TRPV5 direkt stimulieren (3).

In den Nebenschilddrüsen unterdrückt Calcitriol die PTH-Synthese, indem es direkt die Transkription des PTH-Gens unterdrückt. Indirekt fördert Calcitriol die Expression des Kalzium Sensing Rezeptors und erhöht somit die Empfindlichkeit der Nebenschilddrüsenzellen gegenüber extrazellulärem Kalzium. Zusätzlich wird die PTH-Sekretion indirekt durch die steigende Serumkalziumkonzentration aufgrund der erhöhten intestinalen Kalziumresorption gehemmt (16). Calcitriol stimuliert außerdem die 24-Hydroxylase-Aktivität in der Niere, um die Wirkung von

Calcitriol zu verringern und die Entwicklung einer Hyperkalzämie zu verhindern (8).

Des Weiteren erhöht Calcitriol die renale Phosphatrückresorption über die vermehrte NPT2a- und NPT2c-Expression im proximalen Tubulus sowie die intestinale Phosphatresorption über die Förderung der NPT2b-Expression (16).

Die Wirkungen von Calcitriol auf den Knochen sind komplex. Calcitriol fördert die Mineralisierung von Osteoid, der unmineralisierten Knochenmatrix, indem es eine ausreichende Menge an Kalzium und Phosphat bereitstellt, insbesondere durch eine gesteigerte Aufnahme im Darm. Calcitriol moduliert sowohl den Knochenaufbau durch seine vielfältigen Wirkungen auf Osteoblasten als auch den Knochenumbau bzw. Knochenabbau durch Verschmelzung von monozytären Vorläufern zu Osteoklasten (16,17).

2.3.3 FGF-23

FGF-23 ist ein Protein, das von Knochenzellen, insbesondere Osteozyten, aber auch Osteoblasten gebildet und sezerniert wird. FGF-23 hat die primäre Funktion, den Phosphatspiegel im Blut zu senken (8). Die Freisetzung von FGF-23 wird durch Hyperphosphatämie und erhöhte Konzentrationen von Calcitriol gefördert (16).

FGF-23 benötigt die Bindung an seinen Co-Rezeptor Klotho, ein membrangebundenes Protein, um den FGF-Rezeptor 1 (FGFR1) zu aktivieren (3). Die Aktivierung des FGFR1 führt zu einer Hemmung der 1 α -Hydroxylase-Aktivität und einer Erhöhung der 24-Hydroxylase-Aktivität in der Niere, wodurch die Calcitriol-Synthese verringert und der Calcitriol-Stoffwechsel in die inaktive Form erhöht wird. Beide Mechanismen verringern somit die zirkulierende Calcitriol-Konzentration. Das hat eine reduzierte intestinale NPT2b-Expression und dementsprechend erniedrigte Phosphatresorption zur Folge.

Des Weiteren unterdrückt FGF-23 über die Aktivierung des FGFR1 die Expression von NPT2a- und 2c-Cotransportern im proximalen Tubulus der Niere, was zu Phosphaturie und Senkung des Serumphosphats führt (8).

2.3.4 Calcitonin

Calcitonin ist ein Peptidhormon, das von den parafollikulären C-Zellen der Schilddrüse bei Hyperkalzämie ausgeschüttet wird. Die Calcitonin-Sekretion wird durch das Serumkalzium über denselben Kalzium Sensing Rezeptor gesteuert, der auch die PTH-Sekretion reguliert, jedoch in umgekehrter Weise und bei höheren Kalziumkonzentrationen. Calcitonin hemmt direkt die Knochenresorption durch Inaktivierung der Calcitonin-rezeptorreichen Osteoklasten.

Zusätzlich führt Calcitonin zu einer Phosphaturie und Kalziurie, wobei letztere zu seiner hypokalzämischen Wirkung beiträgt (17).

3. Allgemeines zu Rachitis und Osteomalazie

3.1 Einleitung

Zunächst ist die Differenzierung zwischen Rachitis und Osteomalazie wichtig. Beiden Krankheitsbildern liegt eine gestörte Mineralisierung der organischen Knochenmatrix zugrunde. Bei Rachitis handelt es sich um eine gestörte Mineralisierung des wachsenden kindlichen Skeletts, wobei sowohl der Knochen als auch die Wachstumsfuge betroffen sind. Dadurch treten häufig Skelettdeformierungen als Hauptsymptom auf. Im Gegensatz dazu bezeichnet Osteomalazie eine gestörte Mineralisierung des vorgeformten Osteoids im Skelett, in dem die Wachstumsfuge geschlossen ist. Aufgrund des abgeschlossenen Wachstums werden Skelettdeformierungen nur in Extremfällen beobachtet. Osteomalazie tritt sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern parallel zur Rachitis auf.

Die weltweit häufigsten Ursachen für Rachitis und Osteomalazie sind ein Vitamin-D-Mangel und/oder ein ernährungsbedingter Kalziummangel. Diese werden zusammenfassend als nutritiv-bedingte Rachitis und Osteomalazie („nutritional rickets and osteomalacia“) bezeichnet (1,18).

3.2 Ätiologie

Ursprünglich wurden Rachitis und Osteomalazie klassischerweise mit einem Vitamin-D-Mangel in Verbindung gebracht und durch eine Vitamin-D-Substitution geheilt. Obwohl dies nach wie vor die häufigste Ursache für die Entwicklung einer Rachitis und Osteomalazie darstellt, ist mit der Entdeckung von Vitamin-D-unabhängigen Formen der Rachitis/Osteomalazie nun klar, dass Mineralisierungsstörungen nicht immer mit einem Vitamin-D-Mangel zusammenhängen. Folglich können Rachitis und Osteomalazie auch anhand des Ansprechens auf eine Behandlung mit Vitamin-D-Metaboliten klassifiziert werden. Zu den Vitamin-D-empfindlichen Formen gehören die nutritiv-bedingte Rachitis und Osteomalazie, Malassimilationssyndrome sowie chronische Leber- und Nierenerkrankungen. Bei der Vitamin-D-resistenten Rachitis/Osteomalazie sind in erster Linie die hypophosphatämischen Erkrankungen hervorzuheben, zu denen auch die HHRH zählt (19).

Dieses Kapitel widmet sich primär der nutritiv-bedingten Rachitis und Osteomalazie, da diese am häufigsten auftreten. Die nutritiv-bedingte Rachitis und Osteomalazie können durch einen isolierten Mangel an Vitamin D oder Kalzium oder einen kombinierten Mangel hervorgerufen werden. Kalziummangel tritt vor allem in Asien und Afrika auf und ist meist auf Unterernährung und eine Ernährung mit geringem Kalziumgehalt zurückzuführen. Die Vitamin-D-Mangel-Rachitis ist in den Industrieländern auf dem Vormarsch, was auf eine Vielzahl von Faktoren zurückzuführen ist, allen voran eine verringerte Sonnenlichtexposition, ungenügende Zufuhr mit der Nahrung sowie fehlende oder inkonsequente Vitamin-D-Prophylaxe (1). Die häufigste Ursache für einen Vitamin-D-Mangel ist die verminderte Vitamin-D-Bildung in der Haut im Alter aufgrund verminderter Syntheseleistung der älteren Haut (20). Des Weiteren haben Personen mit dunkler Hautfarbe ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Vitamin-D-Mangels, da das vermehrte Melanin die Penetration der UV-B-Strahlung und somit die Vitamin-D-Bildung in der Haut beeinträchtigt. Zusätzliche Risikofaktoren sind kulturelle Praktiken wie das Tragen von Ganzkörperbekleidung und das Leben in nördlichen Breitengraden mit geringer Sonneneinstrahlung (3).

3.3 Pathophysiologie

Pathogenetisch kann Rachitis in eine kalzipenische Rachitis, bei der eine unzureichende Kalziumversorgung und/oder Calcitriol-Wirkung vorliegt, und eine phosphopenische Rachitis, bei der ein Phosphatmangel vorliegt, eingeteilt werden. Die Mineralisierung des Knochens hängt von der Verfügbarkeit einer ausreichenden Menge an Kalzium und Phosphat sowie von Calcitriol ab, letzteres ist für die intestinale Resorption dieser Mineralien maßgeblich verantwortlich. Die Knochenmineralisierung in der Epiphysenfuge wird durch die Apoptose hypertropher Chondrozyten eingeleitet. Die Verfügbarkeit von Phosphat ist für die Apoptose von entscheidender Bedeutung, weshalb eine Hypophosphatämie die Grundlage sowohl für die phosphopenische als auch für die kalzipenische Rachitis bildet (1). Bei Rachitis wird der von hypertrophen Chondrozyten gebildete Wachstumsknorpel aufgrund mangelhafter Apoptose nicht resorbiert und in weiterer Folge dehnt sich die unregelmäßig mineralisierte Wachstumsfuge aus (21).

Da die nutritiv-bedingte Rachitis zum kalzipenischen Typ zählt, wird im Folgenden die Pathophysiologie der kalzipenischen Rachitis beschrieben.

Unabhängig davon, ob Rachitis infolge eines Vitamin-D-Mangels oder eines ernährungsbedingten Kalziummangels auftritt, ist die letztendliche Folge eine geringe Verfügbarkeit von Kalzium. Dies führt zu einem tendenziell niedrigeren Serumkalzium-Spiegel, der die PTH-Synthese in den Nebenschilddrüsen stimuliert. Der sekundäre Hyperparathyreoidismus stellt den normalen Serumkalzium-Spiegel über die Mobilisierung von Kalziumphosphat aus dem Knochen wieder her. Außerdem fördert PTH die renale Calcitriol-Synthese und damit die intestinale Kalziumresorption. Darüber hinaus bewirkt PTH die Internalisierung und den anschließenden Abbau von NPT2a und NPT2c im proximalen Tubulus, was zu renalem Phosphatverlust und konsekutiver Hypophosphatämie führt. Letzteres führt zu Rachitis und/oder Osteomalazie. Wenn die PTH-bedingte Demineralisierung des Skeletts den Kalziumentzug nicht weiter kompensieren kann, können die Patient*innen eine symptomatische Hypokalzämie entwickeln (1,3).

Bei Osteomalazie ist die Mineralisierung des Osteoids durch eine verminderte Vitamin-D-Bioverfügbarkeit oder einen schweren Kalzium- oder Phosphatmangel eingeschränkt. Dies führt zu einer Verbreiterung der Osteoidsäume, die Knochenmasse selbst ist zunächst meist unverändert. Die mangelhafte Mineralisierung macht den Knochen jedoch anfällig für Verformungen und Frakturen (18).

3.4 Klinik

Die klinischen Merkmale von Rachitis und Osteomalazie hängen weitgehend vom Alter des Auftretens sowie von dem Schweregrad und der Dauer des Mangels ab. Die Prävalenz einer symptomatischen Hypokalzämie erreicht den ersten Höhepunkt im Säuglingsalter und den zweiten in der Adoleszenz aufgrund des hohen Kalziumbedarfs während des schnellen Wachstums (1).

3.4.1 Schwangerschaft

Mütterlicher Kalziummangel wirkt sich nur selten auf den Fetus aus. Der Fetus ist geschützt, da er Kalzium von der Mutter durch erhöhte mütterliche Kalziumaufnahme im Darm bezieht. Eine geringe mütterliche Vitamin-D-Reserve

wird jedoch an den Fetus weitergegeben, da der Fetus kein eigenes Vitamin D erzeugen kann und somit vollständig von der Vitamin-D-Zufuhr über die Mutter abhängig ist. Aus diesem Grund und angesichts der Häufigkeit eines Vitamin-D-Mangels muss bereits in den ersten Lebenstagen mit der Vitamin-D-Supplementierung begonnen werden, um das Neugeborene vor Komplikationen durch Kalziummangel, einschließlich Rachitis, während des schnellen kindlichen Wachstums zu schützen (22,23).

3.4.2 Neugeborene und Säuglinge

Bei Säuglingen von Müttern mit Mangelerscheinungen, die gestillt und keine Vitamin-D-Supplementierung erhalten, ist das Risiko für hypokalzämische Komplikationen in den ersten Lebenswochen und -monaten am höchsten. Zu den typischen Merkmalen in der Neugeborenenperiode gehören schlechte Nahrungsaufnahme, Reizbarkeit und hypokalzämische Anfälle. Bei der Untersuchung können ein weicher Schädel (Kraniotabes) und eine große Fontanelle festgestellt werden (1).

Die radiologischen Anzeichen einer Rachitis können im frühen Säuglingsalter mild sein oder sogar fehlen, da hierfür längere Zeiträume mit erhöhten PTH-Werten und nachfolgender Hypophosphatämie erforderlich sind. Ältere Säuglinge weisen in der Regel die typischen Rachitis-Merkmale auf, einschließlich Gedeihstörung, verzögerte Entwicklung, muskuläre Hypotonie sowie geschwollene Hand- und Fußgelenke. Aufgetriebene Knorpel-Knochen-Grenzen an den Rippen, auch bekannt als rachitischer Rosenkranz, kommen heutzutage jedoch nur noch selten vor (3,18).

3.4.3 Kinder und Jugendliche

Klinische Manifestationen der Rachitis im Kindesalter können proximale Muskelschwäche und Wachstumsstörungen (Minderwuchs) beinhalten (1,18). Wie oben bereits erwähnt, tritt Osteomalazie parallel bei Kindern mit Rachitis auf und ist hier die Hauptursache für Verformungen der Röhrenknochen und Knochenbrüche, da eine mangelhafte Mineralisierung die Knochensteifigkeit verringert (5,22). Die untere Extremität ist dabei stärker von den Verformungen betroffen, was zu Genua vara (O-Beinen) und Genua valga (X-Beinen) führen kann (24).

Aufgrund des raschen Wachstums besitzen Jugendliche ein erhöhtes Risiko für hypokalzämische Symptome wie Kribbeln, Tetanie und Krampfanfälle (1).

3.4.4 Erwachsene

Das klinische Bild der Osteomalazie ist weniger offensichtlich und unspezifischer als das der Rachitis. Der Mangel kann sich durch Müdigkeit, Knochenschmerzen, Muskelschmerzen und Schwäche äußern. Die Betroffenen können Schwierigkeiten beim Aufstehen aus einer sitzenden Position und einen watschelnden Gang durch eine Schwäche der Glutealmuskulatur haben. Mögliche Komplikationen sind Stürze und Frakturen. Die Diagnose wird oft verzögert gestellt beziehungsweise aufgrund fehlender spezifischer klinischer Merkmale übersehen (1,18).

3.5 Diagnose

Die Verdachtsdiagnose der nutritiv-bedingten Rachitis/Osteomalazie ergibt sich basierend auf den vorhandenen Risikofaktoren, der Ernährungsanamnese und dem klinischen Bild. Zur Bestätigung der Diagnose werden biochemische Marker für einen Vitamin-D- und/oder Kalziummangel verwendet. Bei Kindern ist für die endgültige Diagnose eine radiologische Bestätigung erforderlich. Bei Jugendlichen und Erwachsenen sichert eine Knochenbiopsie in Verbindung mit einer histologischen Untersuchung die endgültige Diagnose, da die Rachitis-typischen radiologischen Veränderungen nach dem Schließen der Wachstumsfugen nicht mehr sichtbar sind und auch Osteomalazie nicht sicher anhand von Röntgenbildern diagnostiziert werden kann (1,22).

3.5.1 Labor

Da der sekundäre Hyperparathyreoidismus normale Serumkalzium-Spiegel aufrechterhält bis die Kompensation versagt, ist das Serumkalzium ein unzuverlässiger Marker für den Kalziumstatus. 25-Hydroxyvitamin D3 gilt als zuverlässigster Marker für den Vitamin-D-Status und ist bei einem Mangel dementsprechend erniedrigt. Die frühen biochemischen Anzeichen für einen klinisch relevanten Kalziummangel sind ein erhöhter PTH-Spiegel und eine verringerte Kalziumkonzentration im Urin (22). Die Kalziumkonzentration im Spontanharn wird dabei im Verhältnis zum Kreatinin im Harn (Kalzium/Kreatinin-

Ratio) angegeben, um den Einfluss der Harnverdünnung zu berücksichtigen (25). Wie oben bereits beschrieben, führt der sekundäre Hyperparathyreoidismus zu einer Hypophosphatämie, was wiederum die Bildung von unzureichend mineralisiertem Osteoid verstärkt und zu einem Anstieg der alkalischen Phosphatase (AP, ALP) im Serum führt (22). Der AP-Spiegel im Serum dient als Marker für die Osteoblastenaktivität und ist im Allgemeinen bei allen Formen der Rachitis erhöht (3). Während bei Kindern die Gesamt-AP bestimmt wird, sollte beim Erwachsenen die knochenspezifische AP gemessen werden, da beim Erwachsenen im Gegensatz zu Kindern etwa 50 Prozent der AP von Hepatozyten stammt (26). Neben der AP können zudem Osteocalcin und PINP (Prokollagen-Typ-I-N-terminales Propeptid) als Biomarker der Knochenformation bestimmt werden. Demgegenüber sind Serum-Crosslaps (carboxyterminale Kollagen-Crosslinks, „CTX“ oder „β -CTX“) Spaltprodukte des Kollagens und somit Marker der Knochenresorption. Da eben genannte Knochenbiomarker einem zirkadianen Rhythmus unterliegen und auch abhängig von der Nahrungsaufnahme sind, sollten Blutabnahmen am besten morgens nüchtern durchgeführt werden (27). Die Knochenumbauparameter, also sowohl die Parameter der Knochenformation als auch der Knochenresorption, sind bei Rachitis und Osteomalazie als Zeichen eines hohen Knochenumbaus erhöht (28,29).

3.5.2 Bildgebung

Radiologische Veränderungen bei Rachitis lassen sich am besten an den Epiphysenfugen schnell wachsender Knochen beurteilen, beispielsweise an der distalen Ulna sowie den Metaphysen um das Knie. Zu den charakteristischen Befunden gehören eine Verbreiterung der Epiphysenfuge, eine Ausdehnung der metaphysären Enden (splaying) sowie eine Konkavität (cupping) und Ausfransung (fraying) der Metaphyse (3,30). Bei Osteomalazie können gezielte Röntgenaufnahmen des Skeletts, wie beispielsweise der Wirbelsäule, des Beckens und des proximalen Oberschenkels, eine unscharfe Spongiosazeichnung, Fischwirbel und Looser-Umbauzonen zeigen. Looser-Umbauzonen, auch Pseudofrakturen genannt, zeigen sich als streifenförmige Aufhellungszonen und sind pathognomonisch für Osteomalazie, jedoch treten sie nur in 5 bis 10 Prozent der Fälle auf. Eine DXA-Messung zeigt in der Regel eine

verminderte Knochenmineraldichte (bone mineral density, BMD) aufgrund einer verminderten Mineralisierung. Diese Methode kann allerdings nicht zwischen einer Osteomalazie und Osteoporose unterscheiden, hierfür müssen die Laborwerte herangezogen werden. Im Gegensatz zur Osteomalazie treten Laborabweichungen bei der Osteoporose praktisch nicht auf. Die Knochenbiopsie kann die Diagnose der Osteomalazie sichern, ist jedoch in der Klinik nur selten erforderlich (18,20).

3.6 Therapie

Die Behandlung der nutritiv-bedingten Rachitis und Osteomalazie umfasst eine medikamentöse Vitamin-D3-Substitution sowie eine ausreichende Kalziumzufuhr von 1000 bis 1500 mg pro Tag über die Nahrung oder durch Supplemente. Die Vitamin-D3-Behandlung sollte mindestens drei Monate lang durchgeführt werden, wobei die tägliche Dosis abhängig vom Alter ist. Bei Kindern unter 12 Monaten beträgt die empfohlene Dosis pro Tag mindestens 2000 internationale Einheiten (IE), bei Kindern im Alter von 12 Monaten bis 12 Jahren liegt sie zwischen 3000 und 6000 IE und bei Personen über 12 Jahren beträgt sie 6000 IE. Bei klinisch manifester Osteomalazie ist bei Beginn der Therapie ein Auffüllen der Speicher notwendig, weshalb höhere Anfangsdosen erforderlich sind. Je nach Schwere der Erkrankung sollten über eine Dauer von 4 bis 6 Wochen täglich 5000 bis 7000 IE oder 40 000 IE pro Woche verabreicht werden. Nach dieser initialen Phase kann die Dosis auf 20 000 IE pro Woche reduziert werden. Wenn eine ausgeprägte Osteomalazie vorliegt, kann bei Behandlungsbeginn eine noch höhere Kalziumzufuhr von 2000 mg pro Tag notwendig sein, da unter der Vitamin-D-Behandlung das vorher unmineralisierte Osteoid schnell mineralisiert und dadurch die Serumkalziumkonzentration absinken kann („Hungry-Bone“-Phänomen). Daher ist es ratsam, in der Anfangsphase der Therapie das Serumkalzium regelmäßig zu kontrollieren. Der Therapieerfolg kann bei Rachitis und Osteomalazie durch die Normalisierung der AP und den Rückgang des PTH-Spiegels bestätigt werden. Nach jeder Behandlung sollte eine lebenslange Vitamin-D-Substitution erfolgen, da sich die zugrundeliegenden Risikofaktoren wie ethnische Zugehörigkeit, Kultur und Sonneneinstrahlung wahrscheinlich nicht ändern (20,22). Bei der Behandlung der nutritiv-bedingten Rachitis und

Osteomalazie spielen Phosphatpräparate keine Rolle, die Gabe von Phosphat würde sogar den sekundären Hyperparathyreoidismus verschlimmern. Die Supplementierung von Vitamin D und Kalzium ist ausreichend, um den sekundären Hyperparathyreoidismus zu beenden und somit die Phosphatkonzentration im Serum zu normalisieren (1).

4. Hypophosphatämische Rachitisformen

Bei den hypophosphatämischen (phosphopenischen) Rachitisformen liegt ein Phosphatmangel vor, der durch drei Mechanismen entstehen kann. Dazu zählen transzelluläre Verschiebungen, eingeschränkte Phosphat-Aufnahme mit der Nahrung beziehungsweise gestörte gastrointestinale Absorption oder renale Verluste. Chronische Hypophosphatämie aufgrund gastrointestinaler oder renaler Mechanismen verursacht Rachitis, wobei eine erhöhte renale Phosphatausscheidung die häufigste Ursache darstellt. Hypophosphatämie aufgrund von renalen Phosphatverlusten kann FGF-23-vermittelt oder FGF-23-unabhängig sein. Bei FGF-23-vermittelten Erkrankungen handelt es sich in der Regel um isolierte renale Phosphatverluste. FGF-23-unabhängige Formen gehen häufig mit einer Hyperkalziurie einher (2).

Zusätzlich können angeborene und erworbene Defekte unterschieden werden. Der Großteil der hypophosphatämischen Rachitisformen ist angeboren, nur selten liegt ein erworbener Defekt zugrunde, wie beispielsweise bei der tumorinduzierten Osteomalazie (TIO) und dem medikamenteninduzierten Fanconi-Syndrom (FS). Die XLH ist die häufigste Ursache der hypophosphatämischen Rachitis und für etwa 80 Prozent aller Fälle verantwortlich. Zu den seltenen Ursachen der hypophosphatämischen Rachitis zählen unter anderem die autosomal-dominante und autosomal-rezessive hypophosphatämische Rachitis (ADHR, ARHR) sowie die HHRH (3,31). Im folgenden Kapitel sollen zunächst anhand der XLH die Grundlagen der hypophosphatämischen Rachitis erarbeitet werden, anschließend wird der aktuelle Wissensstand zur Klinik, Diagnostik und Therapie der HHRH dargelegt. Weitere hypophosphatämische Rachitisformen werden nur überblicksartig beschrieben.

FGF-23- vermittelt und angeboren	FGF-23- vermittelt und erworben	FGF-23- unabhängig und angeboren	FGF-23- unabhängig und erworben
XLH	TIO	HHRH	medikamenten- induziertes FS
ADHR, ARHR		hereditäres FS	

Tabelle 1: Übersicht der hypophosphatämischen Rachitisformen (Auswahl)

4.1 X-chromosomale Hypophosphatämie

Die X-chromosomale hypophosphatämische Rachitis, auch Phosphatdiabetes genannt, ist die häufigste vererbte Form der Rachitis mit einer Prävalenz von 1:20.000-60.000 (32).

4.1.1 Ätiologie und Pathophysiologie

Die XLH wird durch Mutationen im PHEX-Gen mit konsekutivem Funktionsverlust des PHEX (Phosphat-regulierendes X-gebundenes Endopeptidase-Homolog) hervorgerufen. Mutationen im PHEX-Gen werden X-chromosomal dominant vererbt, somit können Männer und Frauen betroffen sein. PHEX gehört zur Gruppe der Endopeptidasen, welche Peptide aktivieren oder abbauen. Es wird in Knochen und Zähnen exprimiert und ist an der Zelloberfläche lokalisiert. FGF-23 scheint kein physiologisches Substrat des PHEX zu sein und der Mechanismus, durch den eine Inaktivierung von PHEX zu erhöhten zirkulierenden FGF-23-Spiegeln führt, ist noch nicht vollständig geklärt.

Der FGF-23-Spiegel bzw. die FGF-23-Wirkung ist auch bei anderen, selteneren hypophosphatämischen Rachitisformen erhöht. Nennenswert ist hier die autosomal-dominante hypophosphatämische Rachitis, die durch aktivierende Mutationen des FGF-23-Gens verursacht wird. Darüber hinaus verursacht die ektopische Produktion von FGF-23 durch mesenchymale Tumore das paraneoplastische Syndrom der tumorinduzierten Osteomalazie, welche eine seltene erworbene Variante darstellt (10,33).

Zusammengefasst führt bei den FGF-23-vermittelten Rachitisformen entweder eine vermehrte Synthese von FGF-23 oder ein verminderter Abbau von intaktem FGF-23 zu einem Anstieg des FGF-23-Spiegels. Ihnen allen ist gemein, dass der erhöhte FGF-23-Spiegel über den Abbau von NPT2a- und 2c-Transportern im

proximalen Tubulus der Niere eine vermehrte Phosphaturie und in weiterer Folge eine Hypophosphatämie verursacht. Des Weiteren bewirkt der erhöhte FGF-23-Spiegel eine Unterdrückung der Calcitriol-Synthese und Förderung des Calcitriol-Abbaus in der Niere. Dies führt zu niedrigen oder unangemessen normalen Calcitriol-Konzentrationen in Anbetracht der Hypophosphatämie (3).

4.1.2 Klinik

Die klinischen Manifestationen von XLH sind variabel und reichen von leichten Beindeformitäten bis hin zu einer schweren systemischen Beteiligung. Der Schweregrad des Phänotyps korreliert nicht mit dem Genotyp (32).

Rachitische Skelettdeformitäten werden in der Regel im Alter von sechs Monaten sichtbar (26). Im Gegensatz zur Vitamin-D-Mangel-Rachitis sind eine Kraniotabes und ein rachitischer Rosenkranz nicht zu sehen (31). Stattdessen kann es zur Entwicklung einer Schädeldeformation (Dolichocephalie) in Folge einer vorzeitigen Verknöcherung der Sagittalnaht kommen. Im zweiten Lebensjahr zeigen die Patient*innen verzögertes Gehen, einen watschelnden Gang, fortschreitende Deformitäten der unteren Gliedmaßen (Varus- oder Valgusdeformität) sowie eine Verbreiterung der distalen Metaphysen in Höhe des Handgelenks und der Knöchel (26). Die fortschreitenden Gliedmaßendeformitäten können einen disproportionierten Kleinwuchs zur Folge haben (10,34). Ungefähr zwei Drittel der Patient*innen mit XLH weisen charakteristische Zahnveränderungen wie Zahnfisteln und Zahnabszesse auf (32). Die Zahnabszesse sind auf eine unzureichende Dentin-Mineralisierung mit der Entstehung von Rissen zurückzuführen, durch die Bakterien eindringen können (34).

Bei Erwachsenen können Muskelschwäche, Knochenschmerzen aufgrund von Osteomalazie, Gangstörungen aufgrund von Knochendeformitäten und Osteoarthritis auftreten. Zudem können Enthesiopathien vorkommen, welche sich häufig in einer eingeschränkten Beweglichkeit der Wirbelsäule oder großer Gelenke aufgrund von Verkalkung der Entesen äußern. Zusätzlich können ältere Patient*innen Pseudofrakturen aufweisen, welche typisch für Osteomalazie sind (2).

4.1.3 Diagnostik und Differentialdiagnostik

4.1.3.1 Anamnese und klinische Untersuchung

Eine wesentliche Säule der Diagnostik, insbesondere bei genetischen Erkrankungen, bildet eine ausführliche Eigen- und Familienanamnese. Wichtig bei der Eigenanamnese ist eine sorgfältige Erfassung der Symptome und Krankheitsanzeichen bis zurück in die Kindheit. Die Familienanamnese liefert Anhaltspunkte zum Erbgang und Erkrankungsverlauf bei anderen Familienmitgliedern. Eine negative Familienanamnese schließt jedoch eine XLH nicht aus, da Spontanmutationen auftreten können und milde Formen bis ins Erwachsenenalter unentdeckt bleiben können.

Die klinische Untersuchung umfasst eine Ganzkörperuntersuchung, wobei vorhandene skelettale Deformitäten erfasst und im Verlauf mittels entsprechender Bildgebung objektiviert werden können (2,10).

4.1.3.2 Labor

Die initiale Blutuntersuchung beinhaltet die Bestimmung von Serumkalzium, Serumphosphat, PTH, AP und 25-Hydroxyvitamin D. Dies erlaubt eine Differenzierung zwischen einer kalzipenischen und phosphopenischen Rachitis (Tabelle 2) (10). Hypophosphatämie ist der leitende biochemische Befunde der XLH, jedoch können in den ersten drei bis vier Lebensmonaten die Serumphosphatwerte noch im Normbereich liegen (26). Die Aktivität der AP im Serum ist bei Kindern erhöht, jedoch nicht in dem Maße wie bei der Vitamin-D-Mangel-Rachitis. Der AP-Spiegel kehrt bei XLH im Erwachsenenalter in der Regel mit oder ohne Behandlung in den Normalbereich zurück. Außerdem fehlt die normale physiologische Reaktion auf Hypophosphatämie in Form einer Erhöhung von 1,25-Dihydroxyvitamin D (33,35). Der Serumkalzium-Spiegel liegt in der Regel im unteren Normbereich und die Kalziumausscheidung im Urin ist aufgrund der gestörten Calcitriol-Synthese und der daraus resultierenden verminderten Kalziumabsorption im Darm niedrig. Im Gegensatz zur kalzipenischen Rachitis liegen die PTH-Werte bei XLH an der oberen Grenze des Normbereichs oder sind leicht erhöht und der zirkulierende 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel ist in der Regel normal (26,35).

Erkrankung	PTH	Serum- kalzium	Serum- phosphat	AP	25(OH)D
Vitamin-D-Mangel- Rachitis/Osteomalazie	↑↑	normal - ↓	↓	↑↑↑	↓↓
XLH	normal - ↑	normal	↓↓↓	normal - ↑	normal

Tabelle 2: Laborchemische Differenzierung zwischen Vitamin-D-Mangel-Rachitis und XLH (10)

Bei bestätigter Hypophosphatämie ist im nächsten Schritt der Nachweis des renalen Phosphatverlustes für die Diagnose der XLH erforderlich, da auch eine unzureichende Phosphatzufuhr mit der Nahrung oder eine Umverteilungsstörung einen erniedrigten Phosphatspiegel im Blut verursachen können (10). Um die renale Phosphatausscheidung zu bestimmen, wird in der Regel zunächst die prozentuale tubuläre Rückresorption von Phosphat (%TRP) bestimmt. Zu diesem Zweck wird der*die Patient*in gebeten, einen 3-Stunden-Nüchternmorgenurin zur Erfassung der Phosphat- und Kreatinin-Konzentration zu sammeln. Zusätzlich werden Serumphosphat und Serumkreatinin gemessen. Die Bestimmung der TRP ist Ausgangspunkt für die Berechnung des Quotienten aus maximaler tubulärer Phosphatrückresorption im Verhältnis zur glomerulären Filtrationsrate (TmP/GFR). Bis zu einer TRP ≤ 86 Prozent besteht ein linearer Zusammenhang zwischen der TRP und der TmP/GFR. Wenn die TRP über 86 Prozent liegt, wird der TmP/GFR-Quotient aus einem Nomogramm abgeleitet, das von Walton und Bijvoet entwickelt wurde (36). Der TmP/GFR-Quotient, auch renale Phosphatschwelle genannt, beschreibt die untere Grenze der Phosphatkonzentration im glomerulären Filtrat, unterhalb dessen das gesamte filtrierte Phosphat tubulär rückresorbiert wird. Der TmP/GFR-Quotient eignet sich besser zur Beurteilung eines renalen Phosphatverlustes als andere Kennwerte der Phosphatausscheidung wie die TRP. Die TRP berücksichtigt nämlich nicht die Menge des gefilterten Phosphats. Bei sehr niedrigen Serumphosphatkonzentrationen kann die verbleibende Kapazität der proximalen Nierentubuli noch ausreichen, um eine normale TRP aufrechtzuerhalten, während der TmP/GFR-Quotient bereits deutlich reduziert ist (3,10). Ein hoher TmP/GFR-Quotient weist auf eine angemessene renale Phosphatrückresorption und

dementsprechend auf eine gastrointestinale oder ernährungsbedingte Ursache der Hypophosphatämie hin. Im Gegensatz dazu spricht ein niedriger TmP/GFR-Quotient für einen renalen Phosphatverlust und somit für eine FGF-23-vermittelte oder FGF-23-unabhängige hypophosphatämische Rachitis (2).

Zur weiteren Differenzierung dieser Formen ist die Bestimmung des FGF-23 sinnvoll. Erhöhte oder hoch-normale FGF-23-Spiegel sprechen für eine FGF-23-vermittelte Ursache. Obwohl die Serumspiegel von FGF-23 bei Patient*innen mit XLH in der Regel erhöht sind, schließen normale FGF-23-Spiegel eine XLH nicht aus, sondern sollten in Anbetracht der Hypophosphatämie als unangemessen normal interpretiert werden. Allerdings ist die Diagnose oft auch ohne FGF-23-Messungen eindeutig. Bei XLH und anderen FGF-23-vermittelten Hypophosphatämien ist der Calcitriol-Spiegel oft niedrig oder niedrig-normal, während er bei FGF-23-unabhängigen Formen häufig erhöht ist (2,26).

4.1.3.3 Bildgebung

Für die Erfassung der Skelettmanifestationen der XLH sollten Röntgenaufnahmen der Handgelenke und der unteren Gliedmaße angefertigt werden. Anhand der Aufnahmen können typische rachitische Veränderungen sowie Frakturen oder Pseudofrakturen erkannt werden (2,10). Im Kapitel „Allgemeines zu Rachitis und Osteomalazie“ werden diese radiologischen Zeichen detaillierter beschrieben.

4.1.3.4 Genetik

Mit den oben beschriebenen diagnostischen Maßnahmen lässt sich bei Patient*innen mit vererbten Formen der Rachitis die Ursache möglicherweise nicht bestätigen, insbesondere bei negativer Familienanamnese oder ungewöhnlicher klinischer Präsentation. Daher wird im Allgemeinen eine genetische Bestätigung der Diagnose empfohlen, es sei denn, es kann eine nicht-genetische Ursache für Rachitis nachgewiesen werden, oder bei positiver Familienanamnese und einem eindeutigen klinischen Bild (3).

4.1.4 Therapie

4.1.4.1 Konventionelle Therapie

Die konventionelle Therapie der XLH besteht aus der Gabe von oralen Phosphatsalzen und aktiven Vitamin-D-Analoga, unter anderem Calcitriol oder Alfacalcidol (1-alpha-Hydroxyvitamin D₃). Die Kombination mit aktivem Vitamin D ist erforderlich, um die Entwicklung eines sekundären Hyperparathyreoidismus zu verhindern. Ein sekundärer Hyperparathyreoidismus tritt bei Patient*innen auf, die nur mit Phosphatsalzen behandelt werden, was in weiterer Folge die renalen Phosphatverluste fördert und zu einem autonomen tertiären Hyperparathyreoidismus führen kann. Die Anfangsdosis von Phosphat beträgt 20-60 mg/kg Körpergewicht pro Tag und wird mindestens viermal täglich verabreicht. Die Dosierung sollte je nach klinischem und biochemischem Ansprechen angepasst werden. Hohe Dosen (über 80 mg/kg Körpergewicht pro Tag) können gastrointestinale Nebenwirkungen wie Durchfall und abdominale Beschwerden verursachen. Die Anfangsdosen von Calcitriol beziehungsweise Alfacalcidol liegen bei 20-30 ng/kg Körpergewicht beziehungsweise 30-50 ng/kg Körpergewicht täglich. Alfacalcidol weist aufgrund der noch erfolgenden weiteren Hydroxylierung zu Calcitriol eine verlängerte pharmakologische Wirkung auf, wodurch eine tägliche Einmalgabe als ausreichend angesehen wird. Für Calcitriol wird insbesondere bei höheren Dosen eine Verteilung auf zwei Gaben täglich bevorzugt. Die Behandlung mit aktivem Vitamin D verbessert die Remineralisierung des Skeletts, indem sie die Vitamin-D-abhängige Kalzium- und Phosphatresorption im Darm fördert (10,37).

Die primären Ziele der Behandlung sind die Korrektur oder Minimierung von Rachitis/Osteomalazie, Röntgenanomalien und Skelettdeformitäten. Der aussagekräftigste Biomarker für die Knochenheilung ist die Aktivität der AP im Serum, die vor der Behandlung mäßig erhöht ist und mit der Behandlung abnimmt. Bei Kindern im Vorschulalter sollte die Körpergröße innerhalb von zwei bis drei Jahren unter Behandlung um ungefähr eine Standardabweichung zunehmen (26,33).

Die konventionelle Therapie verbessert den renalen Phosphatverlust und somit den TmP/GFR-Quotienten nicht. Daher wird die Normalisierung der

Serumphosphatkonzentration nicht angestrebt, um eine Überbehandlung mit Phosphat und einen daraus resultierenden sekundären Hyperparathyreoidismus zu vermeiden. Die Dauertherapie mit Phosphat und Calcitriol kann auch renale Komplikationen verursachen, unter anderem Hyperkalziurie und Nephrokalzinose (32,33). Der Begriff Nephrokalzinose bezeichnet Ablagerungen von Kalziumsalzen innerhalb der Nierentubuli, des Tubulusepithels und/oder des Interstitiums (38). Die Genese der Nephrokalzinose ist nach wie vor nicht vollständig verstanden, es gibt jedoch Hinweise auf einen direkten Zusammenhang zwischen der täglichen Dosis an Phosphatsalzen und dem Risiko von Nierenkomplikationen (32,33). Bei Patient*innen mit Hyperkalziurie wird ein jährliches Ultraschall-Screening auf Nephrokalzinose empfohlen, während bei Patient*innen ohne Anzeichen einer Hyperkalziurie ein Screening alle zwei Jahre ausreichend ist (39). Für die Kontrolle und Anpassung der Therapie sind verschiedene Parameter geeignet. Dazu gehören das klinische Ansprechen, radiologische Verbesserungen der Rachitis/Osteomalazie und laborchemische Messwerte wie Serumphosphat, Serumkalzium, Kreatinin, AP sowie Kalzium und Kreatinin im Urin (10). Sobald eine stabile Dosierung von Calcitriol und Phosphat etabliert ist, wird eine Überwachung dieser laborchemischen Parameter etwa alle drei bis vier Monate empfohlen (2).

4.1.4.2 Burosumab

Patient*innen, die auf eine konventionelle Behandlung nur unzureichend ansprechen oder bei denen erhebliche Nebenwirkungen auftreten, sind potentielle Kandidaten für eine Behandlung mit Burosumab (37). Burosumab ist ein monoklonaler Antikörper, der an FGF-23 bindet und dessen Aktivität hemmt. Er ist als Monotherapie für Kinder und Erwachsene mit XLH oder TIO zugelassen (2). Durch die Hemmung des FGF-23-Signalwegs wird die tubuläre Phosphatrückresorption erhöht und somit die renale Phosphatausscheidung verringert sowie der Calcitriol-Spiegel erhöht und in weiterer Folge die gastrointestinale Absorption von Phosphat gesteigert. Infolgedessen steigen die Phosphatwerte im Serum und die Knochenmineralisierung wird verbessert (40). Die Applikation erfolgt subkutan alle zwei Wochen bei Kindern und alle vier Wochen bei Erwachsenen (10).

4.1.5 XLH und Schwangerschaft

In der Schwangerschaft besteht ein erhöhter Kalzium- und Phosphatbedarf. Daher wird Frauen mit XLH, die zum Zeitpunkt der Empfängnis noch nicht behandelt werden, eine Therapie mit aktiven Vitamin-D-Derivaten und oralen Phosphatsalzen empfohlen. Dadurch wird eine Mineralisierung des fetalen Skeletts gewährleistet (41). Patientinnen, die bereits eine Therapie erhalten, können diese während der Schwangerschaft fortsetzen, jedoch kann eine höhere Phosphatdosis von bis zu 2000 mg täglich erforderlich sein (26). Es wird empfohlen, schwangere Frauen mit XLH in Entbindungskliniken für Risikoschwangerschaften zu überwachen (41). Zudem wird auch stillenden Frauen mit XLH eine Therapie nahegelegt, um eine ausreichende Galaktopoese zu ermöglichen (39).

Allerdings zeigen Mausmodelle, dass die Hyp-Mausmutter, das murine Homolog der XLH, zwar hypophosphatämisch ist, aber sowohl der Hyp-Fetus als auch der normale Fetus dieser Mutter in utero normophosphatämisch sind. Daraus lässt sich schließen, dass die Entscheidung für eine Behandlung eher auf skelettbezogenen Symptomen der Mutter als auf einem erwarteten Nutzen für den Fetus beruht. Zusätzlich zu beachten ist, dass eine Behandlung mit Phosphat und Calcitriol auch mit mütterlichen Risiken wie das Auftreten einer Nephrokalzinose und einer Verschlechterung der Nierenfunktion einhergehen kann (2,42). Daher sollte bei Schwangeren, die behandelt werden, das Kalzium/Kreatinin-Verhältnis im Urin sorgfältig überwacht werden, um eine Hyperkalziurie frühzeitig zu erkennen und die Behandlung entsprechend anzupassen (35).

4.2 Hereditäre hypophosphatämische Rachitis mit Hyperkalziurie

Hereditäre hypophosphatämische Rachitis mit Hyperkalziurie (HHRH) ist eine seltene autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, die erstmals 1985 bei sechs betroffenen Mitgliedern einer Beduinenfamilie beschrieben wurde. Tieder et al. erkannten, dass sich diese Krankheit einerseits im Vererbungsmodus und andererseits in den biochemischen Merkmalen von der häufigen X-chromosomalen Hypophosphatämie unterscheidet (4,43). Im Jahr 2006 identifizierten Bergwitz et al. Mutationen im Gen SLC34A3, das für den renalen tubulären Natrium-Phosphat-Cotransporter NPT2c kodiert, als Ursache für die Erkrankung in den ursprünglichen Fällen und mehreren anderen Familien (44,45). Im folgenden Kapitel wird der aktuelle Wissensstand der HHRH mit Fokus auf Klinik, Diagnostik und Therapie dargestellt.

4.2.1 Epidemiologie

HHRH betrifft alle Ethnien, obwohl die meisten gemeldeten Fälle von kaukasischer und nahöstlicher Herkunft sind. Bislang wurden mehr als 40 verschiedene Mutationen im Gen SLC34A3, die mehr als 35 Ethnien betreffen, beschrieben. Die Prävalenz der HHRH liegt bei 1:250.000 und somit ist die Erkrankung ungefähr zehnmal seltener als die XLH mit einer Prävalenz von 1:20.000 (4).

4.2.2 Ätiologie und Pathophysiologie

Da es sich bei HHRH um eine autosomal-rezessive Erkrankung handelt, sind für die Diagnosestellung Mutationen auf beiden Allelen erforderlich. Bei diesen biallelischen Mutationen werden homozygote und compound-heterozygote Varianten differenziert (44,46). Patient*innen, die eine identische Mutation auf beiden Allelen des krankheitsrelevanten Gens tragen, sind homozygot, während compound-heterozygote Patient*innen zwei unterschiedliche Mutationen auf beiden Allelen dieses Gens aufweisen (47).

Bei HHRH kommt es zu compound-heterozygoten oder homozygoten (comp/hom) loss-of-function Mutationen des NPT2c. NPT2c wird genauso wie NPT2a in der Bürstensaummembran der proximalen Nierentubuli exprimiert.

Immunhistochemische Analysen bei Nagetieren zeigen, dass NPT2a in den S1-

S3-Segmenten der proximalen Nierentubuli lokalisiert ist, während NPT2c nur im S1-Segment der proximalen Tubuli vorkommt. Basierend auf den Untersuchungen bei Mäusen und Ratten ist NPT2c hier für etwa 15-20 Prozent der Phosphatrückresorption verantwortlich. Die renale Expression von NPT2c in menschlichen Nieren ähnelt der bei Mäusen beobachteten Verteilung. Natrium-Phosphat-Cotransporter nutzen den transepithelialen Natriumgradienten, um Phosphat gegen seinen elektrochemischen Gradienten in die Zellen zu transportieren (4). NPT2a ist ein elektrogener Transporter, der 3Na^+ zusammen mit 1HPO_4^{2-} transportiert, während NPT2c 2Na^+ zusammen mit 1HPO_4^{2-} transportiert und somit elektroneutral ist (48). Ein Defekt des NPT2c führt somit zu einer verminderten Phosphatrückresorption aus den proximalen Nierentubuli in die Zellen.

HHRH gehört zu der FGF-23-unabhängigen Hypophosphatämie, welche durch renale Phosphatverluste aufgrund einer gestörten Funktion der renalen Phosphattransporter gekennzeichnet ist (49). Daraus folgt eine chronische Hypophosphatämie, welche für Rachitis und Osteomalazie verantwortlich ist. Eine Hypophosphatämie fördert auch die renale 1α -Hydroxylierung von Calcidiol, sodass der Calcitriol-Spiegel typischerweise erhöht ist. Die erhöhten Calcitriol-Konzentrationen steigern einerseits die intestinale Kalziumresorption und hemmen andererseits die PTH-Synthese. Beide Mechanismen führen zu einer Hyperkalziurie, was die Entwicklung von Nierensteinen und/oder einer Nephrokalzinose bewirkt (44,50). Die Pathophysiologie der HHRH wird in Abbildung 1 veranschaulicht.

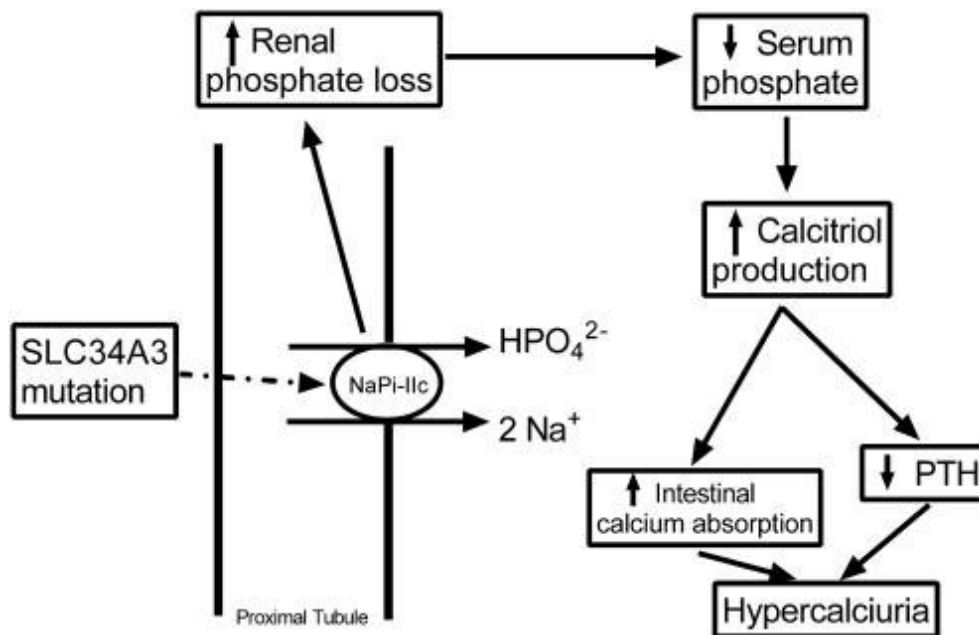


Abbildung 1: Pathophysiologie der HHRH (50)

Dieser Mechanismus steht im Gegensatz zu den FGF-23-vermittelten hypophosphatämischen Rachitisformen, bei denen die Calcitriol-Produktion unterdrückt wird, sodass Nephrokalzinose und Nierensteine eher ungewöhnlich sind (44).

4.2.3 Klinik

HHRH präsentiert sich mit einer großen Vielfalt an klinischen Anzeichen und Symptomen (46). Das Krankheitsspektrum reicht von Rachitis bis zu normaler BMD mit häufigen (Nierenverkalkungen), seltenen („late-onset“ HHRH) und atypischen (Nierenzysten) Erscheinungsformen (51). Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung gibt es nicht genügend Daten, um detailliertere Beziehungen zwischen Phänotyp und Genotyp zu bestimmen. Unklar ist auch, ob Mutationen, die bestimmte Regionen des NPT2c-Moleküls betreffen, mehr Schaden verursachen als andere (44).

Christensen et al. untersuchten im Rahmen eines systematischen Literatur-Reviews das durchschnittliche Alter des Symptombeginns bei 35 Patient*innen mit HHRH. Die Symptome setzten in der Regel in der Kindheit ein, mit einem Durchschnittsalter von 8,1 Jahren (Spanne 0,5-39 Jahre), wobei der Höhepunkt im Säuglings- und Schulalter lag. Das Durchschnittsalter der Patient*innen zum Zeitpunkt der Laboruntersuchungen und bildgebenden Verfahren betrug 15,1

Jahre (Spanne 1-54 Jahre), was eine erhebliche Verzögerung zwischen dem Auftreten der Symptome und der Vorstellung in der Klinik bedeutet (46). Dasgupta et al. untersuchten in einer Metaanalyse die klinischen Informationen von 43 comp/hom-Träger*innen von NPT2c-Mutationen. Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass sich 47 Prozent der Patient*innen mit HHRH mit knochenbezogenen Beschwerden präsentierten. Bei 16 Prozent der Patient*innen waren Nierenkalzifikationen, das heißt Nephrokalzinose oder Nephrolithiasis, das einzige Symptom, während 30 Prozent kombinierte Knochen- und Nierensymptome aufwiesen. Bei sieben Prozent der comp/hom-Träger*innen von NPT2c-Mutationen waren weder knochenbezogene Beschwerden noch Nierenkalzifikationen präsent (52).

4.2.3.1 Muskuloskelettale Symptome

Knochenschmerzen, Verformungen der Röhrenknochen und ein watschelnder Gang sind die klassischen Trias für hypophosphatämische Rachitis bei Kindern im Wachstum. Osteomalazie, der entsprechende Befund bei Erwachsenen, kann ebenso zu Knochenschmerzen führen. Im Vergleich zu den Auswirkungen auf das Skelett ist der Mechanismus der durch Hypophosphatämie verursachten Muskelschwäche weniger gut erforscht. Es ist möglich, dass Patient*innen mit HHRH eine Sarkopenie aufgrund einer chronischen Hypophosphatämie entwickeln können (4). Bhadada et al. analysierten im Rahmen eines Literatur-Reviews die Phänotypen von 56 Patient*innen aus 34 Familien, die entweder homozygote Mutationen oder compound-heterozygote Mutationen im SLC34A3-Gen hatten. Dabei zeigte sich, dass es erhebliche Unterschiede im Skelettphänotyp von comp/hom-Träger*innen gab, wobei einige Patient*innen eine schwere Ausprägung der Rachitis, andere milde Symptome und einige keine Anomalien des Skeletts aufwiesen. Weiters ergab die Analyse der Daten, dass Patient*innen mit Rachitis einen deutlich niedrigeren mittleren Serumphosphat-Z-Score haben als Patient*innen, die nur einen renalen Phänotyp aufweisen (-3.3 mit SD 1.5 versus -2.1 mit SD 1.5, $p < 0.005$). Zusätzlich zeigte sich, dass Rachitis bei Patient*innen mit homozygoten Mutationen häufiger vorkommt als bei Patient*innen mit compound-heterozygoten Varianten (85 % versus 45 %, $p = 0.002$). Dies kann zumindest teilweise auch durch eine ausgeprägtere Hypophosphatämie bei homozygoten Patient*innen erklärt werden.

Zusammengefasst lässt dieser Literatur-Review darauf schließen, dass ein Zusammenhang zwischen dem Schweregrade der Knochenerkrankung bei HHRH und niedrigeren Serumphosphatwerten sowie homozygoten Mutationen besteht (44).

4.2.3.2 Nephrokalzinose und Nephrolithiasis

Die ursprünglich beschriebenen HHRH- Patient*innen zeigten keine Anzeichen einer Nephrokalzinose und/oder Nephrolithiasis, daher wurden diese renalen Komplikationen als potentielle Merkmale der HHRH zunächst nicht charakterisiert (4,46). 2014 untersuchten Dasgupta et al. die Prävalenz von Nierenkalzifikationen bei den comp/hom-Träger*innen von NPT2c-Mutationen. Diese war signifikant erhöht (20 von 43 [46 %] Personen) im Vergleich zu den verfügbaren genotypisierten Verwandten, die nur das Wildtyp-Allel trugen (1 von 16 [6 %] Personen, $p=0,005$).

Hyperkalziurie ist der häufigste Risikofaktor für Nierensteine, der bei 40-50 Prozent der Erwachsenen mit wiederkehrenden Kalziumsteinen und bei 75-80 Prozent der Kinder mit Nierensteinen auftritt (52). Dabei ist die idiopathische Hyperkalziurie (IH), definiert als übermäßige Kalziumausscheidung im Urin ohne erkennbare Ursache, die häufigste Ursache von Hyperkalziurie (53). Mehrere Studien haben gezeigt, dass Patient*innen mit idiopathischer Hyperkalziurie eine Phosphaturie oder einen renalen Phosphatverlust aufweisen (54). Somit ist die IH eine bedeutende Differentialdiagnose der HHRH.

Im Falle der HHRH können Hyperkalziurie, Hyperphosphaturie und möglicherweise auch gewebespezifische Auswirkungen von Calcitriol zu Nierenverkalkungen und Nierensteinen führen. Derzeit ist noch unklar, welche genetischen und biochemischen Kriterien das Risiko für Nierenkalzifikationen bei HHRH- Patient*innen am besten vorhersagen. Ein Zusammenhang zwischen erhöhten Calcitriol-Spiegeln und Nierenkalzifikationen wurde bei Mausmodellen beobachtet, denen FGF-23 oder Klotho fehlten, selbst bei niedriger oder normaler Phosphatausscheidung im Urin. Außerdem kann eine übermäßige Phosphaturie, selbst bei normalem oder niedrigem Kalziumgehalt im Urin, bei Menschen eine Nephrokalzinose verursachen (52). So scheint eine intensive Phosphatbehandlung und konsekutive Hyperphosphaturie bei Patient*innen mit XLH Nierenkalzifikationen zu begünstigen (55). Diese Einschätzung von Dasgupta

et al. deutet darauf hin, dass verringerte Serumphosphat-Spiegel sowie eine erhöhte Phosphatausscheidung im Urin und erhöhte Calcitriol-Spiegel als mögliche nicht-genetische Prädiktoren für Nierenkalzifikationen dienen könnten (52).

4.2.3.3 Klinik von heterozygoten Mutationsträger*innen

Die HHRH wird autosomal rezessiv vererbt, dennoch können Personen, die eine einzelne, mit der Krankheit assoziierte heterozygote (monoallelische) Mutation tragen, klinische Merkmale von HHRH zeigen, einschließlich Hyperkalziurie und Nephrokalzinose/Nephrolithiasis (56). Die Studie von Dasgupta et al. ergab, dass die Prävalenz von Nierenkalzifikationen bei heterozygoten Träger*innen von SLC34A3-Mutationen verglichen mit der Prävalenz in der Kohorte mit gesunden Kontrollen um das Dreifache erhöht ist (16,4 % versus 5,6 %, $p=0,003$). Der mildere Phänotyp der heterozygoten Mutationsträger*innen steht vermutlich in Verbindung mit geringeren renalen Phosphatverlusten und höheren Serumphosphatwerten im Vergleich zu comp/hom-Träger*innen (44,52).

Bisher herrschte die Annahme vor, dass Knochenveränderungen bei heterozygoten Mutationsträger*innen fehlen (4). Jedoch ergab die 2022 erschienene Studie von Stürznickel et al., dass eine signifikante Anzahl von heterozygoten Mutationsträger*innen reduzierte aBMD-Werte (areal bone mineral density) im DXA aufwiesen und die Hälfte sogar eine Osteoporose entwickelt hatte. Die Knochenmineraldichte war allerdings nicht bei allen heterozygoten Träger*innen von SLC34A3-Mutationen reduziert und Störfaktoren wie ein Vitamin-D-Mangel in der Zeit vor der biochemischen Untersuchung konnten nicht ausgeschlossen werden. Die Wirkung heterozygoter SLC34A3-Varianten auf die Knochenmasse ist daher noch nicht vollständig geklärt (49).

Wie bereits erwähnt, manifestiert sich HHRH im Allgemeinen schon in der Kindheit als Rachitis oder Nephrolithiasis, jedoch kann eine spät einsetzende („late-onset“) HHRH im Erwachsenenalter bei heterozygoten Träger*innen von SLC34A3-Mutationen auftreten. Der Fallbericht von Dhir et al. beschreibt einen 54-jährigen Mann, der mit ausgeprägter Nephrolithiasis, multiplen Frakturen und geringer Knochendichte vorstellig wurde. Genetische Analysen zeigten eine pathogene heterozygote Mutation im NPT2c. Laut Dhir et al. ist es denkbar, dass eine beträchtliche Anzahl von Erwachsenen mit der Kombination von

Hyperkalziurie/Nephrolithiasis und reduzierter Knochendichte eine spät manifestierende HHRH und keine idiopathische Osteoporose haben. Daher sollten auch bei erwachsenen Patient*innen mit Hyperkalziurie und verminderter Knochendichte ungewöhnliche Erkrankungen wie SLC34A3-Mutationen in Betracht gezogen werden. Zur weiteren Abklärung ist hier die Messung des Serumphosphat-Spiegels natürlich von großer Bedeutung (57).

4.2.3.4 Nierenzysten

2014 und 2019 wurde bereits über Nierenzysten bei einem Patienten und einer Patientin mit HHRH berichtet (36,52). In der 2022 publizierte Studie von Hanna et al. wurde eine starke Assoziation zwischen HHRH und einfachen Nierenzysten festgestellt. In die Studie wurden zwölf Patient*innen mit mono- und biallelischen pathologischen Varianten im SLC34A3-Gen eingeschlossen. Keiner der Patient*innen hatte eine Familienanamnese von zystischen Nierenerkrankungen. Nierenzysten waren bei 9 von 12 (75 %) Patient*innen vorhanden. Das mediane (Q1, Q3) Alter bei der ersten Zystenentdeckung betrug 41 Jahre (13, 50 Jahre) und die mediane Anzahl der Zysten pro Person betrug 2,0 (0,5, 3,5). Die durchschnittliche eGFR bei Kindern und Erwachsenen in der HHRH-Kohorte war im Vergleich zu den erwarteten Durchschnittswerten in der gesunden Allgemeinbevölkerung leicht reduziert. Obwohl bisher keine veröffentlichten Daten zu den langfristigen Auswirkungen von HHRH auf die Nierenfunktion vorliegen, deuten diese Daten darauf hin, dass bei HHRH ein erhöhtes Risiko für chronische Nierenerkrankungen (chronic kidney disease) bestehen könnte. Hepatische Zysten wurden nur bei einem von sieben Patient*innen entdeckt, bei denen eine Bildgebung der Leber verfügbar war. Somit scheinen die mit HHRH assoziierten Zysten in erster Linie auf die Niere beschränkt zu sein.

Die Pathophysiologie hinter der Entstehung dieser Nierenzysten ist noch ungeklärt, jedoch könnten erhöhte Calcitriol-Spiegel und/oder Hyperkalziurie potentielle Faktoren für die Zystenbildung sein. Weitere Studien sind erforderlich, um die Rolle der pathogenen SLC34A3-Varianten bei der Bildung von Nierenzysten zu untersuchen und um zu beurteilen, ob Zysten das Risiko eines chronischen Nierenversagens bei HHRH- Patient*innen erhöhen (58).

4.2.4 Diagnostik und Differentialdiagnostik

4.2.4.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Im Kapitel X-chromosomale Hypophosphatämie wurde bereits dargelegt, worauf bei der Anamnese und körperlichen Untersuchung von Patient*innen mit Verdacht auf eine Form der hypophosphatämischen Rachitis besonders geachtet werden sollte. Zusätzlich sollte eine Nierensteinanamnese erhoben werden, insbesondere das Alter beim ersten Nierenstein (59). Das Auftreten von Nierenkalzifikationen im Kindesalter verstärkt den Verdacht auf eine Erbkrankheit wie HHRH (4).

4.2.4.2 Labor

Bei der Erstuntersuchung eines*einer Patienten*Patientin mit Hypophosphatämie sollten PTH, Calcitriol und Kreatinin im Serum sowie Phosphat, Kalzium und Kreatinin im Urin bestimmt werden (46). Wie bereits erwähnt, ermöglichen die Phosphat- und Kreatinin-Konzentrationen im Serum und Urin die Berechnung der TRP und des TmP/GFR-Quotienten. Wenn die TRP und der TmP/GFR-Quotient unangemessen niedrig sind, bestätigen sie renale Phosphatverluste als Ursache der Hypophosphatämie. Der TmP/GFR-Quotient ist dabei der TRP aus oben genanntem Grund überlegen.

Das laborchemische Profil der HHRH zeichnet sich durch das Vorliegen von Phosphaturie und Hyperkalziurie aus, begleitet von erhöhten Calcitriol-Spiegeln sowie unterdrückten PTH-Spiegeln. Ein Vitamin-D-Mangel kann einige der laborchemischen Merkmale von HHRH, insbesondere Hyperkalziurie, maskieren (4,56). Zu den biochemischen Serumbefunden, die auf Rachitis und Osteomalazie hindeuten, gehören zudem erhöhte Knochenumbauparameter, unter anderem die knochenspezifische AP, Osteocalcin und PINP sowie Serum-Crosslaps (4,29). Zusätzlich ist bei HHRH-Patient*innen der FGF-23-Spiegel vermindert oder unangemessen normal, was FGF-23-unabhängige hypophosphatämische Erkrankungen wie HHRH von den FGF-23-vermittelten Formen unterscheidet. Jedoch sind derzeit verfügbare Messmethoden nicht empfindlich genug, um unterdrückte oder normale FGF-23-Spiegel mit ausreichender Sicherheit zu erkennen (4).

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass das einzigartige biochemische Muster von erhöhten 1,25(OH)₂D-Serumspiegeln, Hyperkalziurie, Phosphaturie sowie unterdrückten PTH- und FGF-23-Serumspiegeln HHRH von anderen hypophosphatämischen und hyperkalziurischen Erkrankungen unterscheidet (56). In Tabelle 3 werden die laborchemischen Unterschiede zwischen FGF-23-unabhängigen hypophosphatämischen Erkrankungen (HHRH) und FGF-23-vermittelten Formen (XLH) zusammengefasst.

Erkrankung	Kalzium im Urin	PTH	FGF-23	1,25(OH) ₂ D
HHRH	normal - ↑	↓ - normal	↓ - normal	↑↑
XLH	↓	normal - ↑	normal - ↑	Normal

Tabelle 3: Laborchemische Differenzierung zwischen HHRH und XLH (26)

4.2.4.3 Bildgebung

Einige Personen mit HHRH weisen zunächst eine Nephrolithiasis/Nephrokalzinose auf, während eine offensichtliche Knochenerkrankung fehlt. Daher sollten Knochenumbauparameter und eine DXA-Messung zur Erkennung asymptomatischer Knochenerkrankungen bei Patient*innen mit anfänglichem Nierenbefund durchgeführt werden. Umgekehrt sollte auch ein Nierenscanschall zur Suche nach asymptomatischer Nephrolithiasis/Nephrokalzinose bei Patient*innen mit initialen Knochenmanifestationen gemacht werden (36). Bei negativen Röntgenbefunden kann ein MRT des Knies oder eine „high-resolution“-quantitative Computertomographie (HR-QCT) des Radius zur Diagnose leichter Formen von Rachitis durchgeführt werden (4). Die HR-QCT ist im Gegensatz zur zweidimensionalen DXA-Untersuchung eine dreidimensionale Technik zur Quantifizierung der BMD (60).

4.2.4.4 Genetik

Obwohl HHRH durch eine typische Laborkonstellation aus Hypophosphatämie, erhöhten Calcitriol-Spiegeln und Hyperkalziurie gekennzeichnet wird, können diese Parameter auch im Normbereich liegen. Aus diesem Grund sollte bei dringendem Verdacht auf diese Erkrankung eine genetische Untersuchung durchgeführt werden (36,46).

Da compound-heterozygote Mutationen im SLC34A3-Gen in mehreren Fällen mit HHRH berichtet wurden, ist es wichtig, eine genetische Untersuchung von mindestens einem Elternteil in Betracht zu ziehen. Dadurch werden eine Segregationsanalyse und eine Zuweisung der Allele ermöglicht (4,36).

Wenn bei einem*einer Patienten*Patientin HHRH diagnostiziert wird, sollte ein Screening von Verwandten ersten Grades erfolgen, um signifikante, wenn auch asymptomatische Erkrankungen zu identifizieren (46). Zudem können auch heterozygote Träger*innen von SLC34A3-Mutationen ein erhöhtes Risiko für Nierenkalzifikationen haben, weshalb alle Verwandten ersten Grades auf Nephrokalzinose/Nephrolithiasis untersucht werden sollten (4).

4.2.4.5 Differentialdiagnosen

Neben den bereits erläuterten laborchemischen Unterschieden zwischen HHRH und XLH fehlen bei HHRH klinische Manifestationen wie Enthesiopathien und Zahnabszesse, welche typischerweise bei Patient*innen mit XLH auftreten (4). Als Differentialdiagnosen sind zudem mehrere monogenetische Erkrankungen zu berücksichtigen, welche durch Mutationen im SLC34A1-Gen ausgelöst werden. Dieses Gen kodiert für den proximalen tubulären Natrium-Phosphat-Transporter NPT2a und Mutationen darin können eine Reihe von klinischen Phänotypen verursachen. Dazu zählen idiopathische infantile Hyperkalzämie 2, ein autosomal-rezessives Fanconi-Syndrom und hypophosphatämische Nephrolithiasis mit Osteoporose, das autosomal-dominant vererbt wird (4,61). Das Fanconi-Syndrom sollte in Betracht gezogen werden, wenn zusätzlich eine Glukosurie und/oder Aminoazidurie auftreten (36).

Gordon et al. berichteten über mehrere HHRH-Fälle in einer Familie, bei denen digenetische heterozygote Mutationen in den Genen SLC34A3 und SLC34A1 nachgewiesen wurden. Basierend auf der Analyse dieser Familie zeigt sich, dass die Vererbung von zwei heterozygoten Mutationen in SLC34A3 und SLC34A1 zu einem Phänotyp führt, der schwerwiegender ist als der, der durch nur eine heterozygote Mutation verursacht wird, aber weniger schwerwiegend ist als bei biallelischen Mutationen in einem der Gene (62).

4.2.5 Therapie

Es ist von entscheidender Bedeutung, die korrekte Diagnose der HHRH zu stellen, um die richtige Therapie zu wählen und so mögliche Komplikationen durch eine falsche Behandlung zu vermeiden. HHRH wird aufgrund des erhöhten Calcitriol-Spiegels und der Hyperkalziurie alleinig mit oralen Phosphatsalzen behandelt. Diese sollten in einer Dosierung von 20 bis 50 mg/kg Körpergewicht pro Tag verteilt auf vier bis fünf Einzeldosen eingenommen werden (2,44). Wenn HHRH fälschlicherweise für eine nutritiv-bedingte Rachitis oder XLH gehalten wird, bei denen die Behandlung unter anderem aus Vitamin D beziehungsweise aktiven Vitamin-D-Analoga besteht, kann es zu einer Verschlechterung der Hyperkalziurie kommen (4).

Zur Überwachung der Therapie bei FGF-23-unabhängigen hypophosphatämischen Rachitisformen sollte alle drei Monate eine Laboruntersuchung inklusive Serumkalzium, Serumphosphat, PTH, AP und Kalzium/Kreatinin-Ratio im Urin durchgeführt werden. Zusätzlich sollte eine sonographische Kontrolle des Nierenparenchyms im halbjährlichen bis jährlichen Intervall erfolgen (63). Yu et al. führten ein Follow-up bei drei Geschwistern mit HHRH durch, die bis zu sieben Jahre lang mit oralem Phosphat behandelt wurden. Die Therapie verhinderte das Fortschreiten oder die Entwicklung von rachitischen Skelettanomalien, ohne dass der PTH-Spiegel anstieg. Zusätzlich korrigierte die Phosphat-Behandlung die meisten biochemischen Abweichungen, darunter die Hypophosphatämie und Hyperkalziurie. Die Reduktion des TmP/GFR-Quotienten und somit die Phosphaturie konnten durch die Behandlung nicht rückgängig gemacht werden. Trotz der Besserung der meisten laborchemischen Veränderungen wiesen alle drei betroffenen Geschwister anhaltend erhöhte Calcitriol-Spiegel auf. Es kann diesbezüglich lange dauern, bis sich der Calcitriol-Spiegel normalisiert. Daher könnte dieser Parameter dazu dienen, die Compliance einer oralen Phosphat-Therapie zu überwachen. Da Calcitriol die FGF-23-Produktion stimuliert, was zu einem weiteren Anstieg der Phosphatausscheidung im Urin führt, könnte die Normalisierung dieses Parameters ein wichtiges Therapieziel sein (4,64).

Es gibt jedoch keine Langzeitstudien, die belegen, dass die Behandlung von HHRH- Patient*innen mit oralem Phosphat allein wirksam und sicher ist. Tatsächlich ist nicht bekannt, ob sich ein sekundärer Hyperparathyreoidismus entwickeln kann (wie bei XLH beschrieben), ob der Calcitriol-Spiegel abnormal bleibt oder ob eine erhöhte Phosphatbelastung im Urin zu Nierenkalzifikationen führen kann (64).

5. Veränderungen im Kalzium- und Phosphatstoffwechsel in der Schwangerschaft und Stillzeit

5.1 Mineralstoffe

Während der Schwangerschaft trägt die Erhöhung des Plasmavolumens und die damit einhergehende Verringerung der Albumin-Konzentration zu einem Rückgang der Gesamtkalziumkonzentration bei. Ionisiertes (freies) und Albumin-korrigiertes Kalzium bleiben in der Schwangerschaft unverändert und sollten daher in dieser Situation herangezogen werden. Die Serumphosphatkonzentration bleibt während der Schwangerschaft normal (65,66).

Die für das wachsende fetale Skelett benötigten Mineralien stammen hauptsächlich aus der erhöhten intestinalen Absorption von Kalzium und anderen Mineralien bei der Mutter. Bereits in der 12. Schwangerschaftswoche verdoppelt sich die intestinale Kalziumabsorption. Dieser Prozess wird durch Östrogen und Calcitriol stimuliert (65,66). Der Mineralstoffbedarf des Fetus, der von der Schwangeren gedeckt werden muss, wurde durch Messung des Aschegewichts und Mineralstoffgehalts fetaler Leichen im Alter von 24 Wochen bis zur Geburt ermittelt. Ein durchschnittlicher, voll ausgetragener Fetus enthält ungefähr 30 Gramm Kalzium und 20 Gramm Phosphat. Dieser Mineralgehalt des Fetus wird jedoch nicht konstant während der Schwangerschaft erreicht. Stattdessen werden mindestens 80 Prozent des Kalzium- und Phosphatgehalts eines reifen Fetus während des dritten Trimenons zugeführt. Zum Beispiel beträgt die Rate des Phosphattransports ungefähr 40 mg pro Tag in der 24. Schwangerschaftswoche und steigt in den letzten fünf Schwangerschaftswochen auf 200 mg pro Tag an (67).

5.2 Vitamin-D-Metaboliten

Calcitriol ist bei schwangeren Frauen um das Zwei- bis Dreifache erhöht (65). Normalerweise ist PTH der Hauptstimulator der renalen 1α -Hydroxylase, folglich werden erhöhte Calcitriol-Spiegel in der Regel durch hohe PTH-Konzentrationen verursacht. Eine Ausnahme ist die Schwangerschaft, da der Calcitriol-Anstieg zu einem Zeitpunkt erfolgt, zu dem der PTH-Spiegel normalerweise fällt oder recht

niedrig ist. Tiermodelle deuten darauf hin, dass nicht PTH, sondern andere Faktoren wie PTH-verwandtes Peptid (PTHrP), Östradiol, Prolaktin und Plazenta-Laktogen die 1α -Hydroxylase zur Synthese von Calcitriol anregen (66).

Bemerkenswert ist, dass 25-Hydroxyvitamin D während der Schwangerschaft im Wesentlichen unverändert bleibt, aber im Gegensatz zu Calcitriol die Plazenta passiert. Somit ist das mütterliche 25-Hydroxyvitamin D entscheidend für den fetalen Vitamin-D-Status. Das spiegelt sich in einer starken Korrelation zwischen der mütterlichen 25(OH)D-Konzentration und der Konzentration dieses Vitamins im Nabelschnurblut bei der Geburt wider (65). Eine häufige Befürchtung ist, dass die Plazenta und der Fetus die mütterlichen 25(OH)D-Speicher aufbrauchen könnten. Allerdings scheint das nicht der Fall zu sein, wie in diversen Studien gezeigt werden konnte (66).

5.3 PTH und PTHrP

Die PTH-Konzentrationen liegen bei schwangeren Frauen in der Regel im unteren Normbereich oder leicht darunter und passieren nicht die Plazenta. PTHrP ist in der Schwangerschaft deutlich erhöht und stammt hauptsächlich aus der Plazenta und den Brüsten, wo es durch Prolaktin stimuliert wird. PTHrP übt unter anderem PTH-ähnliche Wirkungen aus und ist somit ein wichtiger Regulator der Mineralstoffhomöostase während der Schwangerschaft. Wie vorhin beschrieben, könnte der Anstieg von PTHrP die renale 1α -Hydroxylase stimulieren und zum Anstieg von Calcitriol und indirekt zur Unterdrückung von PTH beitragen (65,66).

5.4 Nieren

Die Verdoppelung der intestinalen Kalziumabsorption im ersten Trimenon bedeutet, dass das zusätzliche Kalzium entweder an den Fetus weitergegeben, im mütterlichen Skelett abgelagert oder über den Urin ausgeschieden werden muss. Die renale Kalziumausscheidung ist bereits in der 12. Schwangerschaftswoche erhöht und die Kalziumkonzentration im 24-Stunden-Sammelurin liegt oft über dem Normbereich. Im Gegensatz dazu sind die Kalziumwerte im Morgenharn normal oder niedrig, was bestätigt, dass diese Hyperkalziurie eine Folge der erhöhten Kalziumabsorption im Darm ist. Diese sogenannte absorptive Hyperkalziurie trägt zum erhöhten Risiko von Nierensteinen während der Schwangerschaft bei (66).

5.5 Knochen

Wie bereits erwähnt, wird während der Schwangerschaft der erhöhte Bedarf an Mineralien durch eine gesteigerte intestinale Absorption von Kalzium bei der Mutter gewährleistet. Daher bleibt die mütterliche Knochenmineraldichte während der Schwangerschaft stabil oder nimmt nur geringfügig ab. Nach der Geburt sinkt die intestinale Kalziumabsorption schnell auf den Wert vor der Schwangerschaft. Dies entspricht auch dem Absinken des Calcitriol-Spiegels auf den Normalwert. Im Gegensatz dazu steigt der PTHrP-Spiegel während der Laktation weiter an, um sicherzustellen, dass ausreichend Mineralien für den Übergang in die Muttermilch zur Verfügung stehen. Das geschieht, indem PTHrP die Osteoklasten-vermittelte Knochenresorption stimuliert und die renale Kalziumrückresorption fördert. Darüber hinaus sinkt bei stillenden Frauen der Östradiol-Spiegel, wodurch die Knochenresorption zusätzlich gefördert wird. Somit führen der PTHrP-Anstieg und der Östrogenmangel, die durch das Stillen und hohe Prolaktin-Spiegel stimuliert werden, zusammen zu einem erheblichen Verlust an BMD während der Stillzeit (65,66). Die Veränderungen im Mineral- und Knochenstoffwechsel während der Schwangerschaft und Laktation werden in Abbildung 2 veranschaulicht.

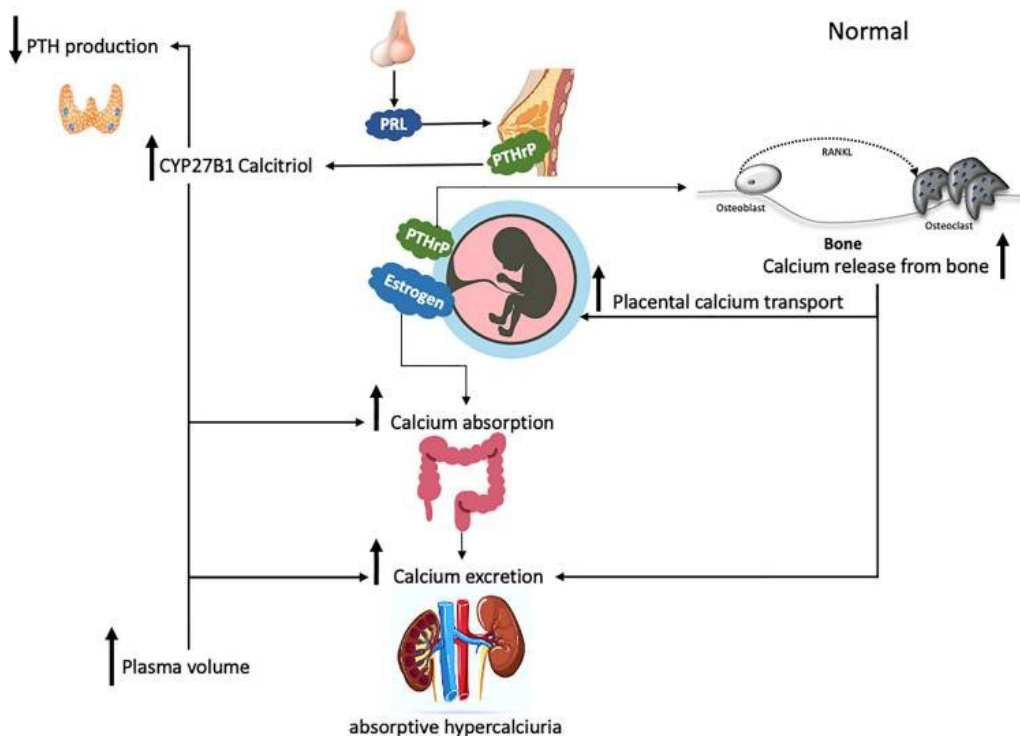


Abbildung 2: Veränderungen im Kalzium- und Phosphatstoffwechsel während der Schwangerschaft und Stillzeit (65)

In der Studie von Carneiro et al. wurden bei 20 stillenden Frauen und 20 gesunden weiblichen Kontrollpersonen wiederholte Messungen des Knochenstoffwechsels durchgeführt. Die Knochenresorption, gemessen mittels CTX, war in der Laktationsgruppe fast doppelt so hoch wie in der Kontrollgruppe ($p < 0,001$). Gleichzeitig war die Knochenbildung, gemessen durch PINP, in der Stillgruppe mehr als doppelt so hoch im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p < 0,001$). Das legt nahe, dass Knochenresorption und Knochenbildung während der Stillzeit gekoppelt auftreten. Wieso stillende Mütter dennoch innerhalb von sechs Monaten etwa zehn Prozent ihrer Knochenmasse verlieren, ist somit noch nicht vollständig geklärt, wobei es hierbei jedoch Hinweise auf spezifische Prozesse wie z.B. osteozytische Osteolysen gibt (68).

Nach dem Abstillen steigt die BMD wieder an und erreicht in der Regel nach etwa sechs bis zwölf Monaten die Werte von vor der Schwangerschaft (65).

6 Fallvorstellung

6.1 Vorgeschichte

Die damals 24-jährige Patientin wurde erstmalig im März 2013 aufgrund einer reduzierten Nierenfunktion an der Abteilung für Nephrologie am Universitätsklinikum Graz vorstellig. Bei der Abklärung eines respiratorischen Infekts wurde zuvor ein leicht erhöhtes Kreatinin (1,11 mg/dL, normal: <1,00) festgestellt. Die Langzeitanamnese der Patientin beinhaltet Pyelonephritiden (beidseits im 2. Lebensjahr sowie 02/2012) und zwischen dem 17. und 23. Lebensjahr wiederholt auftretende Harnwegsinfektionen. Nierensteine waren der Patientin nicht unbekannt. Die Familienanamnese ergab, dass bei ihrem Vater eine Niereninsuffizienz unklarer Ätiologie mit Kreatininwerten zwischen 1,3 und 1,5 mg/dl besteht. Die Nieren-Sonographie zeigte rechts angedeutete verkalkte Papillen und eine Nierenzyste mit einer Größe von 1,7 × 1,2 cm. In später durchgeführten Nieren-Sonographien wurden insgesamt drei kortikale Nierenzysten rechts und eine komplizierte septierte Nierenzyste links mit Verkalkung in der unteren Kelchgruppe festgestellt. Zudem zeigte ein Abdomen-MRT, das zur Kontrolle der Nierenzysten durchgeführt wurde, Milzzysten und kleine dysontogenetische Leberzysten.

Die geringfügige Kreatinin-Erhöhung wurde in erster Linie auf die vorangegangenen Pyelonephritiden zurückgeführt. Zur weiteren Abklärung wurde eine Analyse des Spontanharns auf Proteine und Erythrozyten veranlasst. Hierbei wurden keine Anzeichen für Proteinurie, Mikrohämaturie oder renale Erythrozyten festgestellt, wodurch es keinen Hinweis auf eine glomeruläre Erkrankung gab. Zur Abklärung von Nierensteinen wurde eine Untersuchung des 24-Stunden-Harns angeordnet, diese Daten liegen mir jedoch nicht vor. Der Patientin wurde eine tägliche Flüssigkeitszufuhr von mindestens 2 Litern, die Vermeidung von NSAR und jährliche Kontrollen empfohlen.

Die Kontrollen ergaben eine stabil bleibende Nierenfunktion. Bei einem Kontrolltermin im Oktober 2017 berichtete die Patientin von rezidivierenden Schmerzen im Bereich der Nierenlager beidseits begleitet von Übelkeit, Leistungsminderung und subfebrilen Temperaturen seit einigen Tagen. Die

Nieren-Sonographie zeigte geringgradig dilatierte Ureteren beziehungsweise Nierenbecken beidseits ohne Harnstau. Die Harnuntersuchung war unauffällig und ergab somit keinen Hinweis auf eine Pyelonephritis. Dennoch wurde aufgrund der klinischen Beschwerden eine Antibiose mit Ciproxin eingeleitet.

Im Zuge der nephrologischen Laborkontrollen wurde festgestellt, dass die Patientin wiederholt ein erniedrigtes Serumphosphat und ein hochnormales Serumkalzium aufwies, teilweise begleitet von einem erniedrigten PTH-Spiegel. Deswegen wurde die damals 30-jährige Patientin im März 2019 an der Abteilung für Endokrinologie vorstellig. Neben den Zysten in Niere, Milz und Leber waren auch Schilddrüsenzysten sowie Migräne als Vorerkrankungen bekannt. Die Patientin zeigte bei einer Körpergröße von 178 cm klinisch keine morphologischen Auffälligkeiten. Sie nahm zum damaligen Zeitpunkt keine orale Dauermedikation ein. Zur Abklärung wurden umfassende Laboruntersuchungen einschließlich eines Hormonstatus, eine Analyse des Spontanharns und eine Osteodensitometrie durchgeführt.

In den Laboruntersuchungen zeigten sich folgende auffällige Werte:

Serumkalzium gesamt [mmol/L] (normal: 2,20- 2,65)	Serumphosphat [mmol/L] (normal: 0,84- 1,45)	PTH [pg/mL] (normal: 15,0-65,0)	25(OH)D [ng/mL] (normal: 30,0-60,0)	1,25(OH)2D [pmol/L] (normal: 37- 216)
2,51	0,77	18,5	20,2	246

Tabelle 4: Laborkonstellation bei Erstvorstellung an der Endokrinologie (05.03.2019)

Zusammengefasst präsentierte sich die Patientin mit einem hochnormalen Kalzium bei erniedrigtem Serumphosphat und niedrigem PTH trotz erhöhtem Calcitriol. Diese Laborkonstellation ließ zunächst an eine erhöhte extrarenale 1 α -Hydroxylase-Aktivität denken, wie sie zum Beispiel bei Sarkoidose oder einem Lymphom auftreten kann. Während eines stationären Aufenthalts an der Abteilung für Rheumatologie konnte dies jedoch ausgeschlossen werden, da im Labor keine pathologischen Entzündungsparameter vorlagen und eine MRT-Untersuchung keine pathologisch veränderten Lymphknoten zeigte. Die Befundkonstellation

wäre differentialdiagnostisch auch vereinbar mit einem 24-Hydroxylase-Mangel. Dies wiederum wurde durch eine Bestimmung des Vitamin-D-Metaboliten 24,25(OH)₂D ausgeschlossen.

Zudem zeigte sich ein im Normbereich liegender FGF-23-Spiegel (77 rel-U/mL, normal: 0-125 rel-U/mL). Im Urin war eine leicht erhöhte Kalzium/Kreatinin-Ratio (0,91 mmol/mmol, normal: <0,60 mmol/mmol) nachweisbar. Da jedoch keine Hyperkalzämie vorhanden war, lag seitens der Endokrinologie zum damaligen Zeitpunkt keine zwingende akute Therapieindikation vor.

Die Knochendichtemessung ergab im Bereich der Lendenwirbelsäule einen T-Score von -1,3, was einer Osteopenie entspricht. Im Bereich des Femurhalses wurde ein unauffälliger T-Score von 0,3 festgestellt. Die Osteodensitometrie ergab somit in Zusammenschau mit der Klinik bzw. dem berechneten Frakturrisiko der Patientin keine behandlungsbedürftige Pathologie. Die knochenspezifische AP lag ebenso im Normbereich (19,8 µg/L, normal prämenopausal: 4,7-27,0 µg/L). Es zeigte sich jedoch eine Erhöhung des Knochenresorptionsmarkers β⁻CTX (0,47 ng/mL, normal prämenopausal: 0,03-0,37 ng/mL). Bei den darauffolgenden Kontrollterminen im September 2019 und Februar 2020 wurde zusätzlich auch eine Erhöhung des Knochenformationsmarkers PINP festgestellt (76,2 und 79,0 ng/mL, normal prämenopausal: 20-75 ng/mL).

Die Veränderungen im Kalzium- und Phosphatstoffwechsel präsentierten sich bei diesen Kontrollterminen ähnlich wie bei der Erstvorstellung. Dies umfasste ein erniedrigtes 25-Hydroxyvitamin D, einen erhöhten Calcitriol-Spiegel und eine leichte Hyperkalziurie. Angesichts dieser Befunde, jedoch immer noch ohne Klärung einer spezifischen Krankheitsursache, wurde die dringende Empfehlung ausgesprochen, dass die Patientin keine Vitamin-D-Substitution einnehmen sollte.

6.2 Schwangerschaft und Diagnosestellung

Am 27. Februar 2021 kam die damals 32-jährige Patientin erneut zu einem vereinbarten Kontrolltermin in die Endokrinologie-Ambulanz. Zu diesem Zeitpunkt befand sie sich in der 7. Schwangerschaftswoche. Sie berichtete über ein sehr gutes subjektives Wohlbefinden, bis auf leichte morgendliche Übelkeit. Aufgrund der Schwangerschaft nahm sie ein Multivitaminpräparat ein, das jedoch kein Vitamin D enthielt. Die Laboruntersuchung ergab eine ähnliche Konstellation wie

bei den vorherigen Kontrolluntersuchungen: Es lagen weiterhin eine Hypophosphatämie (0,78 mmol/L) und ein normales Albumin-korrigiertes Kalzium vor (2,53 mmol/L). Wie in der Schwangerschaft zu erwarten war, war das PTH weiter abgesunken (2,0 pg/mL), während der Calcitriol-Spiegel angestiegen war (>360pmol/L). Zudem wurde erstmals der TmP/GFR-Quotient bestimmt, der mit 0,67 mmol/L unterhalb des Normbereichs lag (0,98 bis 1,66 mmol/L). Dies deutete auf einen renalen Phosphatverlust als Ursache für die Hypophosphatämie hin. Nach Absprache mit der Kindernephrologie wurde daher eine genetische Abklärung auf Tubulopathien beziehungsweise Phosphatstoffwechselstörungen eingeleitet. Am 13.04.2021 lag der Befund der von der Medizinischen Genetik Mainz durchgeführten molekulargenetischen Untersuchung vor. Daraus ging hervor, dass bei der Patientin compound-heterozygote Mutationen im Gen SLC34A3 gegeben sind, was schlussendlich zur Diagnose HHRH führte. Die bei ihr vorliegenden Varianten c.560+23_561-42del p.? und c.1304del p.(Ser435Thrfs*46) im SLC34A3-Gen wurden bereits bei HHRH- Patient*innen in compound-heterozygotem Zustand beschrieben.

Bei der Patientin wurde Anfang Mai eine Therapie mit Reducto®-spezial 3 × 1 täglich eingeleitet. Eine Tablette enthält dabei 612,2 mg Phosphat (69). Die Patientin wurde nochmals darauf hingewiesen, keine Vitamin D Substitution einzunehmen und wenn möglich Sonnenlichtexposition besonders um die Mittagszeit zu minimieren. Der Patientin wurde zudem eine Frühkarenz aufgrund der HHRH nahegelegt. Darüber hinaus wurde den Eltern der Patientin empfohlen, eine Laborkontrolle und genetische Abklärung hinsichtlich HHRH durchzuführen. Die Schwangerschaft verlief fortan weiterhin komplikationslos. Es zeigte sich lediglich etwas vermehrtes Fruchtwasser bei den gynäkologischen Untersuchungen, der orale Glukosetoleranztest verlief unauffällig. In der 27. SSW, also zu Beginn des dritten Trimenons, wurde die Therapiedosis auf 3 × 2 täglich erhöht. Das wurde aufgrund der Tatsache begründet, dass bereits etwa 80 Prozent des kindlichen Mineralstoffbedarfs inklusive Phosphat und Kalzium im 3. Trimenon gegeben sind.

Die endokrinologischen Kontrolluntersuchungen in der 17., 27. und 35. SSW ergaben allesamt ein leicht reduziertes Serumphosphat bei normalem beziehungsweise hochnormalem Serumkalzium. Positiv zu betonen ist auch, dass

nach Einleitung der Therapie Anfang Mai die Kalzium/Kreatinin-Ratio kontinuierlich sank. Der TmP/GFR-Quotient und somit die renale Phosphat-Rückresorption blieben jedoch weiterhin reduziert. Die Entwicklung aller relevanten Laborparameter im Verlauf der Schwangerschaft wird in Tabelle 5 und Tabelle 6 aufgeführt.

Kontroll-termin und SSW	Alb.korr. Serum-kalzium [mmol/L] (normal: 2,20-2,65)	Serum-phosphat [mmol/L] (normal: 0,84-1,45)	PTH [pg/mL] (normal: 15,0-65,0)	25(OH)D [ng/mL] (normal: 30,0-60,0)	1,25(OH)2D [pmol/L] (normal: 37-216)
24.02.21 7.SSW	2,53	0,78	2,0	20,5	>360
04.05.21 17.SSW	2,64	0,83	1,5	30,3	350
14.07.21 27.SSW	2,54	0,70	10,1	42,0	339
15.09.21 35.SSW	2,45	0,71	10,8	37,4	337

Tabelle 5: Entwicklung der Laborparameter im Verlauf der Schwangerschaft (Teil 1)

Kontrolltermin und SSW	Kalzium/ Kreatinin-Ratio [mmol/mmol] (normal: <0,60)	TmP/ GFR [mmol/L] (normal: (0,98 bis 1,66))
24.02.21 7.SSW	0,44	0,67
04.05.21 17.SSW	0,61	0,63
14.07.21 27.SSW	0,30	n/a
15.09.21 35.SSW	0,16	0,49

Tabelle 6: Entwicklung der Laborparameter im Verlauf der Schwangerschaft (Teil 2)

Zu Beginn der Schwangerschaft waren der Knochenresorptionsmarker β -CTX und der Knochenformationsmarker PINP erhöht. Nach Einleitung der Therapie mit Phosphatsalzen Anfang Mai sanken diese Knochenumbauparameter ab. Die knochenspezifische AP lag immer im Normbereich. Diese Entwicklung der Marker des Knochenbaus ist in Tabelle 7 veranschaulicht.

Kontroll-termin	Knochen-spezifische AP [μ g/L] (normal prämenopausal: 4,7-27,0)	Osteocalcin [ng/mL] (normal: 1,0-35,0)	PINP [ng/mL] (normal prämenopausal: 15 bis 59)	CTX [ng/mL] (normal prämenopausal: 0,03-0,37)
24.02.21	15,2	28,5	62,4	0,68
04.05.21	8,0	24,6	51,6	0,39
14.07.21	9,0	15,7	33,7	0,20
15.09.21	10,2	20,2	52,5	0,35

Tabelle 7: Entwicklung der Knochenumbauparameter im Verlauf der Schwangerschaft

Angesichts des erhöhten Risikos bei intrauteriner Hyperkalzämie für postpartale Hypokalzämien inklusive Krampfneigung beim Neugeborenen wurde der Patientin eine Entbindung im Krankenhaus empfohlen. Diese Komplikation war jedoch aufgrund normaler beziehungsweise hochnormaler Serumkalzium-Spiegel während der Schwangerschaft eher unwahrscheinlich. Empfehlungen seitens der Endokrinologie für das weitere Procedere nach der Geburt beinhalteten die rasche Einleitung einer Vitamin-D-Substitution beim Neugeborenen sowie eine Kontrolle von Serumkalzium, Serumphosphat und Kreatinin am 2. Lebenstag. Zudem wurde dringend geraten, vor der Entlassung eine Kontrolle von Serumkalzium und Serumphosphat sowie Kreatinin bei der Mutter durchzuführen.

6.3 Stillzeit

Die Geburt fand am 16.10.2021 am Universitätsklinikum Graz ohne weitere Komplikationen statt. Zwei Monate nach der Geburt erfolgte eine endokrinologische Kontrolle, bei der die Patientin mitteilte, dass sie ihr gesundes Neugeborenes stille, jedoch gelegentlich auch zufüttern müsse. Zusätzlich berichtete sie von rezidivierenden skelettalen Schmerzen, die seit einigen Tagen unter anderem im Bereich der Unterschenkel und Knie auftraten. Angesichts der im Labor gezeigten Normokalzämie (Gesamtkalzium 2,42 mmol/L) und Normophosphatämie (0,99 mmol/L) gab es seitens der Endokrinologie keine Einwände im Hinblick auf das Stillen. Die darauffolgende Kontrolle im März 2022 zeigte ähnliche positive Befunde, trotzdem wurde der Patientin ein Abstillen nach insgesamt sechs Monaten Stillzeit geraten. An diese Empfehlung hat sich die Patientin offenbar nicht gehalten, da aus dem Arztbrief vom Mai 2023 hervorgeht, dass die Patientin gerade dabei war abzustillen und noch einmal pro Nacht stillte. Bei diesem Kontrolltermin berichtete sie außerdem, dass es ihr gut gehe und sie keine Beschwerden habe.

Die Entwicklung aller relevanten Laborparameter des Kalzium- und Phosphatstoffwechsels im Verlauf der Stillzeit ist in Tabelle 8 und Tabelle 9 zusammengefasst.

Kontroll-termin	Gesamt-serum-kalzium [mmol/L] (normal: 2,20-2,65)	Serum-phosphat [mmol/L] (normal: 0,84-1,45)	PTH [pg/mL] (normal: 15,0-65,0)	25(OH)D [ng/mL] (normal: 30,0-60,0)	1,25(OH)2D [pmol/L] (normal: 37-216)
01.12.21	2,42	0,99	11,9	27,6	182
11.03.22	2,54	0,96	10,2	22,6	141
24.05.23	2,49	0,90	14,8	27,2	140

Tabelle 8: Entwicklung der Laborparameter im Verlauf der Stillzeit (Teil 1)

Kontrolltermin	Kalzium/ Kreatinin-Ratio [mmol/mmol] (normal: <0,60)	TmP/ GFR [mmol/L] (normal: (0,98 bis 1,66)
01.12.21	0,04	0,71
11.03.22	n/a	n/a
24.05.23	0,61	0,50

Tabelle 9: Entwicklung der Laborparameter im Verlauf der Stillzeit (Teil 2)

Im Vergleich zu den Werten während der Schwangerschaft zeigt sich im Verlauf der Stillzeit doch ein signifikant höherer Serumphosphatspiegel. Zudem kam es, wie während der Laktation zu erwarten war, zu einer gesteigerten Knochenresorption, was sich in einem Anstieg des entsprechenden Biomarkers β -CTX widerspiegelt. Jedoch stiegen zeitgleich auch die Knochenformationsmarker Osteocalcin und PINP an. Die knochenspezifische AP lag weiterhin im Normbereich. Die Entwicklung der Knochenumbauparameter ist in Tabelle 10 aufgeführt. Nach dem vollständigen Abstillen waren eine erneute Laborkontrolle und DXA-Messung geplant, diese Daten liegen mir jedoch nicht mehr vor.

Kontroll-termin	Knochen-spezifische AP [µg/L] (normal prämenopausal: 4,7-27,0)	Osteocalcin [ng/mL] (normal: 1,0-35,0)	PINP [ng/mL] (normal prämenopausal: 15 bis 59)	CTX [ng/mL] (normal prämenopausal: 0,03-0,37)
01.12.21	14,7	38,0	64,9	0,33
11.03.22	26,8	60,7	95,8	0,65
24.05.23	13,1	31,1	45,7	0,24

Tabelle 10: Entwicklung der Knochenumbauparameter im Verlauf der Stillzeit

Während der Schwangerschaft wurden keine sonographischen Kontrollen der Nieren durchgeführt. Die nephrologischen Kontrollen im Oktober 2022 und Mai 2023 ergaben stabile Werte des Serumkreatinins (0,96 und 1,10 mg/dL, normal: <1,00 mg/dL) und ein sonographisches Bild, das mit Befunden vor der Schwangerschaft ident war.

Diskussion

In dieser Diplomarbeit wurde der, meines Wissens nach, weltweit erste Fall einer schwangeren Patientin mit HHRH beschrieben inklusive der Vorgeschichte bis zur endgültigen Diagnosestellung der HHRH. In der folgenden Diskussion werden dieser Fall und die damit einhergehenden Schlussfolgerungen zusammengefasst und erörtert.

Wie schon beschrieben, reicht das Krankheitsspektrum der HHRH von Rachitis bis zu normaler Knochenmineraldichte mit häufigen (Nierenkalzifikationen) und atypischen (Nierenzysten) Manifestationen (51). Im Fall der vorgestellten Patientin zeigt sich auf den ersten Blick keine wesentlich auffällige Pathologie. Die Patientin ist mit einer Größe von 178 cm für eine Frau eher überdurchschnittlich groß und zeigt auch keine morphologischen Auffälligkeiten. Im Labor wurden jedoch erhöhte Marker der Knochenresorption und Knochenformation festgestellt. Die DXA-Messung bei der damals 30-jährigen Patientin ergab eine Osteopenie im Bereich der Lendenwirbelsäule. Diese Kombination aus erhöhten Knochenumbauparametern und Osteopenie deutet differentialdiagnostisch auf eine milde Osteomalazie im Rahmen der HHRH hin (4,18).

Anamnestisch sind der Patientin keine Nierensteine vorbekannt. Die Nieren-Sonographie vom März 2013 zeigte angedeutete verkalkte Papillen als Zeichen für Nierenkalzifikationen. Bei einem nephrologischen Kontrolltermin im Oktober 2017 präsentierte sich die Patientin mit Schmerzen im Bereich der Nierenlager beidseits, Übelkeit und subfebrilen Temperaturen. Diese Beschwerden in Verbindung mit den damals festgestellten geringgradig dilatierten Ureteren und Nierenbecken könnten auf eine Urolithiasis zurückzuführen sein. Eine Beteiligung der Nieren im Rahmen der HHRH zeigt sich auch durch die auf einem konstanten Niveau erhöhten Kreatininwerte.

Bei der Patientin liegen Zysten in Nieren, Schilddrüse, Milz und Leber vor. Wie bereits erwähnt, wurde eine starke Assoziation zwischen HHRH und einfachen Nierenzysten beschrieben (58). Die in den anderen Organen auftretenden Zysten sind nach bisheriger Datenlage nicht mit der HHRH assoziiert.

Von der Erstvorstellung an der Abteilung für Nephrologie bis zur genetischen Bestätigung der Diagnose HHRH vergingen ungefähr acht Jahre. Diese

Verzögerung lässt sich einerseits mit der Seltenheit der Erkrankung und andererseits mit der gering ausgeprägten Symptomatik und den teils nur relativ geringen Laborpathologien der Patientin begründen. Bei der Erstvorstellung an der Abteilung für Endokrinologie zeigte sich im Labor jedoch eine für HHRH typische Laborkonstellation. Dazu gehörten ein erniedrigtes Serumphosphat, ein erhöhter Calcitriol-Spiegel, ein niedriger PTH-Spiegel und eine leichte Hyperkalziurie. Der damals vorliegende 25(OH)D-Mangel hat jedoch dazu beigetragen, dass die Hyperkalziurie nicht stärker ausgeprägt war, da ein Vitamin-D-Mangel einige der laborchemischen Merkmale von HHRH, insbesondere die Hyperkalziurie, maskieren kann (56). Trotz des 25(OH)D-Mangels, jedoch unter Berücksichtigung des erhöhten 1,25(OH)₂D-Spiegels und der Hyperkalziurie, wurde der Patientin dringend geraten, keine Vitamin-D-Substitution einzunehmen. Das bewahrte die Patientin vor einer Verschlechterung der Hyperkalziurie und den damit verbundenen Komplikationen.

Der entscheidende Hinweis auf das Vorliegen einer hypophosphatämischen Rachitisform war die Abnahme des TmP/GFR-Quotienten. Eine genetische Testung auf XLH, die häufigste Ursache der hypophosphatämischen Rachitis, sowie zystische Nierenerkrankungen ergab compound-heterozygote Mutationen im SLC34A3-Gen. Das führte schlussendlich zur Diagnose HHRH. Zur Bestätigung der Compound-Heterozygotie wurde eine gezielte molekulargenetische Testung der Eltern empfohlen. Wie beschrieben, haben heterozygote Träger*innen von SLC34A3-Mutationen ein dreifach erhöhtes Risiko für Nierenkalzifikationen im Vergleich zu gesunden Kontrollen und auch eine Beteiligung der Knochen ist nicht auszuschließen (49,52). Daher wurde den Eltern der Patientin eine Vorstellung in der Endokrinologie-Ambulanz geraten, um das Serumphosphat und die Knochenumbauparameter zu überprüfen. Zudem sollte eine sonographische Kontrolle der Nieren erfolgen, insbesondere vor dem Hintergrund der bestehenden milden Niereninsuffizienz des Vaters.

Im folgenden Abschnitt wird der Einfluss der Schwangerschaft und Stillzeit auf den Verlauf der HHRH diskutiert, um in weiterer Folge Erkenntnisse für betroffene Patientinnen mit Kinderwunsch zu gewinnen.

Bei diesem Fall ergibt sich die Besonderheit, dass die Diagnosestellung und somit die Einleitung der Therapie erst während der Schwangerschaft erfolgte. Im Beipackzettel von Reducto®-spezial wird darauf hingewiesen, dass dieses Medikament während der Schwangerschaft und Stillzeit nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung und unter ärztlicher Kontrolle eingenommen werden sollte. Reducto®-spezial zeigt ein überschaubares Nebenwirkungsprofil mit Beschwerden im Magen-Darm-Bereich. Zudem können diese Nebenwirkungen durch Einnahme der Tabletten zu den Mahlzeiten positiv beeinflusst werden (69). Angesichts des überwiegenden Nutzens wurde die Therapie mit oralen Phosphatsalzen in der 17. SSW gestartet.

Die Laborkontrollen im Verlauf der Schwangerschaft und Stillzeit zeigten stets normale Serumkalziumkonzentrationen (in der Schwangerschaft Albumin-korrigiertes Kalzium). Während in der Schwangerschaft, auch nach Einleitung der Therapie, noch leicht reduzierte Serumphosphatkonzentrationen vorlagen, wurde in der Stillzeit eine Normalisierung des Serumphosphats erreicht.

Wie in der Schwangerschaft zu erwarten war, stieg der 1,25(OH)2D-Spiegel an, während der PTH-Spiegel weiter abnahm. In der Stillzeit stabilisierte sich der Calcitriol-Spiegel auf einem normalen Niveau, parallel zu den Serumphosphatkonzentrationen. Der PTH-Spiegel war in der Stillzeit weiterhin reduziert.

Die Kalziumkonzentration im Urin sank erfreulicherweise nach Beginn der Therapie auf einen Normalwert ab. Dies war besonders wichtig, da aufgrund der physiologischen absorptiven Hyperkalziurie in der Schwangerschaft das Risiko für Nierensteine ohnehin schon erhöht ist.

Der TmP/GFR-Quotient blieb sowohl in der Schwangerschaft als auch in der Stillzeit unterhalb des Normbereichs. Nach Einleitung der Therapie erreichte die renale Phosphatschwelle in der 35. SSW den niedrigsten Wert. In der Stillzeit verbesserte sich der TmP/GFR-Quotient vorübergehend, bevor er erneut sank. Da nach Einschätzung von Dasgupta et al. eine erhöhte Phosphatausscheidung im Urin als nicht-genetischer Prädiktor für Nierenkalzifikationen dienen könnte, sollte der TmP/GFR-Quotient weiterhin aufmerksam beobachtet werden (52).

Die Biomarker CTX und PINP waren bei der Patientin als Zeichen eines gesteigerten Knochenumbaus im Rahmen der HHRH erhöht. Nach

Therapiebeginn normalisierten sich diese Knochenumbauparameter. Während der Stillzeit stieg der Biomarker CTX erneut an, was die physiologische Knochenresorption in dieser Phase widerspiegelt. Zeitgleich kam es allerdings auch zu einem Anstieg der Knochenformationsmarker PINP und Osteocalcin. Dieser parallele Anstieg von Markern der Knochenresorption und Knochenbildung während der Laktation zeigte sich auch in der bereits erwähnten Studie von Carneiro et al (68).

In Anbetracht der schon vorbestehenden Osteopenie im Bereich der Lendenwirbelsäule wurde der Patientin ein Abstillen nach insgesamt sechs Monaten Stillzeit geraten. Die Patientin stillte jedoch erst nach ungefähr eineinhalb Jahren ab. Während der Laktation zeigte sich die Patientin beschwerdefrei, abgesehen von kurzzeitig auftretenden skelettalen Schmerzen im Bereich der Unterschenkel und Knie. Da mir die Daten der DXA-Messung nach dem vollständigen Abstillen nicht vorliegen, kann nicht beurteilt werden, ob die Knochenmineraldichte wieder auf den Wert vor der Schwangerschaft zurückgekehrt ist, beziehungsweise ob die Therapie sogar eine Verbesserung der Knochenmineraldichte erzielt hat.

Die Anfangsdosis von Reducto®-spezial mit 3 × 1 täglich (entsprechend 1,8 g Phosphat pro Tag) und die Erhöhung auf 3 × 2 täglich (entsprechend 3,6 g Phosphat pro Tag) zu Beginn des 3. Trimenons haben sich angesichts des positiven klinischen und laborchemischen Verlaufs der HHRH während der Schwangerschaft und Stillzeit als passende Maßnahmen erwiesen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass der erste dokumentierte Fall einer Schwangerschaft bei einer Patientin mit HHRH sowohl klinisch als auch laborchemisch ohne Komplikationen verlief. Dies fand seinen Abschluss in der Geburt eines gesunden Kindes und einer ebenso komplikationsfreien Stillzeit. Im Hinblick auf HHRH und Schwangerschaft beziehungsweise Laktation sollten folgende Aspekte besonders berücksichtigt werden: Wenn noch nicht erfolgt, sollte bei bestehendem Kinderwunsch eine genaue Beurteilung des Kalzium- und Phosphatstoffwechsels, der Nierenfunktion sowie eine DXA-Messung durchgeführt werden. Auf diese Weise können asymptotische Knochen- und Nierenmanifestationen erkannt werden. Idealerweise ist vor der Schwangerschaft

bereits eine wirksame Behandlung mit oralen Phosphatsalzen etabliert. Wie bekannt, kommt es im Rahmen von HHRH zu Hyperphosphaturie und Hyperkalziurie, was in weiterer Folge zu Nephrokalzinose und Nephrolithiasis führen kann. Die physiologische, absorptive Hyperkalziurie in der Schwangerschaft stellt einen zusätzlichen Risikofaktor für Nierensteine dar. Daher ist es wichtig, die Nierenfunktion während der Schwangerschaft sorgfältig zu überwachen. Darüber hinaus stellt die physiologische Knochenresorption während der Laktation bei eventuell bereits vorbestehender reduzierter Knochenmineraldichte eine zusätzliche Herausforderung dar. In diesem Fall könnte ein frühzeitiges Abstillen erwogen werden, um das Risiko möglicher Komplikationen wie Frakturen zu reduzieren.

Die regelmäßigen endokrinologischen Kontrollen, durchgeführt von ärztlichem Personal, das sowohl mit der Pathophysiologie der HHRH als auch der Physiologie der Schwangerschaft und Laktation vertraut ist, sind entscheidend für eine umfassende Betreuung während dieser Zeit.

Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass das Krankheitsspektrum der HHRH sehr variabel ist. Bei der vorgestellten Patientin manifestierte sich die Erkrankung in Form einer milden Osteomalazie, einer gering ausgeprägten Nephrokalzinose und Nierenzysten. Angesichts der milden Ausprägung der HHRH waren günstige Voraussetzungen für einen stabilen Krankheitsverlauf gegeben, selbst unter der zusätzlichen Belastung durch den veränderten Kalzium- und Phosphatstoffwechsel während Schwangerschaft und Stillzeit. In anderen Fällen kann es ja nach Ausprägung der HHRH zu abweichenden Krankheitsverläufen kommen und es sollte vor einer Schwangerschaft eine individuelle Risikoabschätzung erfolgen. Weitere Fallberichte von schwangeren Frauen mit HHRH sind erforderlich, um allgemeine Empfehlungen ableiten zu können. Zudem bedarf es weiterer Forschung zur HHRH, um unter anderem herauszufinden, welche genetischen und biochemischen Kriterien das Risiko für Nierenkalzifikationen vorhersagen können, wie die orale Phosphattherapie überwacht werden sollte, beziehungsweise ob eine langfristige Behandlung mit Phosphat allein wirksam und sicher ist (4,64).

Kurz zusammengefasst zeigte der weltweit erste publizierte Fall einer schwangeren und stillenden Patientin mit HHRH bei nur moderat dosierter Phosphatsubstitution und Vermeidung einer Vitamin-D-Supplementierung einen komplikationslosen Verlauf mit sogar vorübergehender Normalisierung des Serumphosphats während der Stillzeit. Dieses Fallbeispiel legt nahe, dass bei HHRH keine Verschlechterung dieser Erkrankung während der Schwangerschaft und Stillzeit zu erwarten ist, obwohl natürlich die Evidenz anhand eines Fallberichts für allgemeine Schlussfolgerungen und Empfehlungen noch unzureichend ist.

Literaturverzeichnis

1. Uday S, Högler W. Nutritional rickets & osteomalacia: A practical approach to management. *Indian J Med Res.* Oktober 2020;152(4):356.
2. Ackah SA, Imel EA. Approach to Hypophosphatemic Rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 18. August 2022;108(1):209–20.
3. Haffner D, Leifheit-Nestler M, Grund A, Schnabel D. Rickets guidance: part I—diagnostic workup. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* 2022;37(9):2013–36.
4. Bergwitz C, Miyamoto KI. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria: pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and therapy. *Pflüg Arch - Eur J Physiol.* 1. Januar 2019;471(1):149–63.
5. Herold, G. *Innere Medizin 2023.* Köln: De Gruyter; 2022. p. 588, 769, 775.
6. Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, u. a. *Physiologie.* 3. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2017. (Duale Reihe). p. 329-31.
7. Sato T, Courbebaisse M, Ide N, Fan Y, Hanai J ichi, Kaludjerovic J, u. a. Parathyroid hormone controls paracellular Ca²⁺ transport in the thick ascending limb by regulating the tight-junction protein Claudin14. *Proc Natl Acad Sci.* 18. April 2017;114(16):E3344–53.
8. de Brito Galvao JF, Nagode LA, Schenck PA, Chew DJ. Calcitriol, calcidiol, parathyroid hormone, and fibroblast growth factor-23 interactions in chronic kidney disease. *J Vet Emerg Crit Care.* 2013;23(2):134–62.
9. Bansal VK. Serum Inorganic Phosphorus. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, Herausgeber. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations [Internet].* 3rd Aufl. Boston: Butterworths; 1990 [zitiert 4. Juni 2023]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK310/>
10. Schnabel D, Haffner D, Seefried L. X-chromosomale Hypophosphatämie - Phosphatdiabetes - XLH. 1. Auflage. Bremen: UNI-MED; 2022. p. 19, 65-6, 86-8, 118, 121-2.
11. Sabbagh Y, O'Brien SP, Song W, Boulanger JH, Stockmann A, Arbeeny C, u. a. Intestinal Npt2b Plays a Major Role in Phosphate Absorption and Homeostasis. *J Am Soc Nephrol JASN.* November 2009;20(11):2348–58.
12. Prasad N, Bhadauria D. Renal phosphate handling: Physiology. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(4):620–7.
13. Brenner B, Burckhardt G, Draguhn A, Ehmke H, Eysel U, Fandrey J, u. a. *Physiologie.* 9. Auflage. Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S, Klinker R, Gay R, Rothenburger A, Herausgeber. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2019. p. 468-9.

14. Jacquillet G, Unwin RJ. Physiological regulation of phosphate by vitamin D, parathyroid hormone (PTH) and phosphate (Pi). *Pflüg Arch - Eur J Physiol.* 1. Januar 2019;471(1):83–98.
15. Jeon US. Kidney and Calcium Homeostasis. *Electrolytes Blood Press E BP.* Dezember 2008;6(2):68–76.
16. Torres PAU, Brauwere DPD. Three feedback loops precisely regulating serum phosphate concentration. *Kidney Int.* 1. September 2011;80(5):443–5.
17. Shaker JL, Deftos L. Calcium and Phosphate Homeostasis. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, u. a., Herausgeber. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2023 [zitiert 2. Juni 2023]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279023/>
18. Renz-Polster H, Krautzig S, Bätge B, Stoll M, Herausgeber. *Basislehrbuch Innere Medizin.* 5. Auflage. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2013. p. 701-3.
19. Cianferotti L. Osteomalacia Is Not a Single Disease. *Int J Mol Sci.* 28. November 2022;23(23):14896.
20. Lehnert H, Anlauf M, Herausgeber. *Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel.* 4. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2015. p. 175, 186-93.
21. Özkan B. Nutritional Rickets. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* Dezember 2010;2(4):137–43.
22. Uday S, Högler W. Nutritional Rickets and Osteomalacia in the Twenty-first Century: Revised Concepts, Public Health, and Prevention Strategies. *Curr Osteoporos Rep.* 2017;15(4):293–302.
23. Jullien S. Vitamin D prophylaxis in infancy. *BMC Pediatr.* 8. September 2021;21(Suppl 1):319.
24. Chanchlani R, Nemer P, Sinha R, Nemer L, Krishnappa V, Sochett E, u. a. An Overview of Rickets in Children. *Kidney Int Rep.* 1. Juli 2020;5(7):980–90.
25. Foley KF, Boccuzzi L. Urine Calcium: Laboratory Measurement and Clinical Utility. *Lab Med.* 1. November 2010;41(11):683–6.
26. Haffner D, Emma F, Eastwood DM, Duplan MB, Bacchetta J, Schnabel D, u. a. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol.* Juli 2019;15(7):435–55.
27. Obermayer-Pietsch B, Schwetz V. Biochemische Marker des Knochenstoffwechsels und ihre Bedeutung. *Z Für Rheumatol.* 1. Juni 2016;75(5):451–8.

28. Baroncelli G, Bertelloni S, Ceccarelli C, Amato V, Saggese G. Bone turnover in children with vitamin D deficiency rickets before and during treatment. *Acta Paediatr.* 2000;89(5):513–8.
29. Schini M, Vilaca T, Gossiel F, Salam S, Eastell R. Bone Turnover Markers: Basic Biology to Clinical Applications. *Endocr Rev.* 8. Mai 2023;44(3):417–73.
30. Gaillard F. Radiopaedia. [zitiert 12. Juni 2023]. Rickets | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org. Verfügbar unter: <https://radiopaedia.org/articles/rickets>
31. Jagtap VS, Sarathi V, Lila AR, Bandgar T, Menon P, Shah NS. Hypophosphatemic rickets. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16(2):177–82.
32. Baroncelli GI, Mora S. X-Linked Hypophosphatemic Rickets: Multisystemic Disorder in Children Requiring Multidisciplinary Management. *Front Endocrinol.* 6. August 2021;12:688309.
33. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KL. A CLINICIAN'S GUIDE TO X-LINKED HYPOPHOSPHATEMIA. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* Juli 2011;26(7):1381–8.
34. Lambert AS, Zhukouskaya V, Rothenbuhler A, Linglart A. X-linked hypophosphatemia: Management and treatment prospects. *Joint Bone Spine.* 1. November 2019;86(6):731–8.
35. Ruppe MD. X-Linked Hypophosphatemia. 13. April 2017 [zitiert 16. Juni 2023]; Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83985>
36. Chen A, Ro H, Mundra VRR, Joseph K, Brenner D, Carpenter TO, u. a. Description of 5 Novel SLC34A3/NPT2c Mutations Causing Hereditary Hypophosphatemic Rickets With Hypercalciuria. *Kidney Int Rep.* 1. August 2019;4(8):1179–86.
37. Haffner D, Leifheit-Nestler M, Grund A, Schnabel D. Rickets guidance: part II—management. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* 2022;37(10):2289–302.
38. Weigert A, Hoppe B. Nephrolithiasis and Nephrocalcinosis in Childhood—Risk Factor-Related Current and Future Treatment Options. *Front Pediatr.* 12. April 2018;6:98.
39. Linglart A, Biosse-Duplan M, Briot K, Chaussain C, Esterle L, Guillaume-Czitrom S, u. a. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocr Connect.* 15. März 2014;3(1):R13–30.
40. Marques JVO, Moreira CA, Borba VZC. New treatments for rare bone diseases: hypophosphatemic rickets/osteomalacia. *Arch Endocrinol Metab.* 10. November 2022;66(5):658–65.
41. Lecoq AL, Brandi ML, Linglart A, Kamenický P. Management of X-linked hypophosphatemia in adults. *Metabolism.* 1. Februar 2020;103:154049.

42. Bitzan M, Goodyer PR. Hypophosphatemic Rickets. *Pediatr Clin North Am.* 1. Februar 2019;66(1):179–207.
43. Tieder M, Modai D, Samuel R, Arie R, Halabe A, Bab I, u. a. Hereditary Hypophosphatemic Rickets with Hypercalciuria. *N Engl J Med.* 7. März 1985;312(10):611–7.
44. Bhadada SK, Sridhar S, Dhiman V, Wong K, Bennetts B, Naot D, u. a. Hypophosphatemic Rickets with Hypercalciuria: A Novel Homozygous Mutation in SLC34A3 and Literature Review. *AACE Clin Case Rep.* Mai 2020;6(3):e105–12.
45. Bergwitz C, Roslin NM, Tieder M, Loredó-Ostí JC, Bastepe M, Abu-Zahra H, u. a. SLC34A3 Mutations in Patients with Hereditary Hypophosphatemic Rickets with Hypercalciuria Predict a Key Role for the Sodium-Phosphate Cotransporter NaPi-IIc in Maintaining Phosphate Homeostasis. *Am J Hum Genet.* Februar 2006;78(2):179–92.
46. Christensen S, Tebben PJ, Sas D, Creo AL. Variable Clinical Presentation of Children with Hereditary Hypophosphatemic Rickets with Hypercalciuria: A Case Series and Review of the Literature. *Horm Res Paediatr.* 2021;94(9–10):374–89.
47. Schaaf CP, Zschocke J. *Basiswissen Humangenetik.* 3. Auflage. Berlin: Springer; 2018. (Springer-Lehrbuch). p. 101.
48. Gattineni J, Baum M. Genetic disorders of phosphate regulation. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* September 2012;27(9):1477–87.
49. Stürznickel J, Heider F, Delsmann A, Gödel M, Grünhagen J, Huber TB, u. a. Clinical Spectrum of Hereditary Hypophosphatemic Rickets With Hypercalciuria (HHRH). *J Bone Miner Res.* August 2022;37(8):1580–91.
50. Tang AR, Hinz LE, Khan A, Kline GA. Phosphate matters when investigating hypercalcemia: a mutation in SLC34A3 causing HHRH. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep [Internet].* 26. Juli 2019 [zitiert 28. Juni 2023];2019. Verfügbar unter: <https://edm.bioscientifica.com/view/journals/edm/2019/1/EDM19-0058.xml>
51. Dodamani MH, Memon SS, Karlekar M, Lila AR, Khan M, Sarathi V, u. a. Hereditary Hypophosphatemic Rickets with Hypercalciuria Presenting with Enthesopathy, Renal Cysts, and High Serum c-Terminal FGF23: Single-Center Experience and Systematic Review. *Calcif Tissue Int [Internet].* 19. November 2023 [zitiert 13. Januar 2024]; Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s00223-023-01156-2>
52. Dasgupta D, Wee MJ, Reyes M, Li Y, Simm PJ, Sharma A, u. a. Mutations in SLC34A3/NPT2c Are Associated with Kidney Stones and Nephrocalcinosis. *J Am Soc Nephrol JASN.* Oktober 2014;25(10):2366–75.

53. Liebman SE, Taylor JG, Bushinsky DA. Idiopathic hypercalciuria. *Curr Rheumatol Rep*. Februar 2006;8(1):70–5.
54. Ha YS, Tcheu DU, Kang HW, Kim YJ, Yun SJ, Lee SC, u. a. Phosphaturia as a Promising Predictor of Recurrent Stone Formation in Patients with Urolithiasis. *Korean J Urol*. Januar 2010;51(1):54–9.
55. Colares Neto G de P, Ide Yamauchi F, Hueb Baroni R, de Andrade Bianchi M, Cavalanti Gomes A, Chammas MC, u. a. Nephrocalcinosis and Nephrolithiasis in X-Linked Hypophosphatemic Rickets: Diagnostic Imaging and Risk Factors. *J Endocr Soc*. 25. März 2019;3(5):1053–61.
56. Tencza AL, Ichikawa S, Dang A, Kenagy D, McCarthy E, Econs MJ, u. a. Hypophosphatemic Rickets with Hypercalciuria due to Mutation in SLC34A3/Type IIc Sodium-Phosphate Cotransporter: Presentation as Hypercalciuria and Nephrolithiasis. *J Clin Endocrinol Metab*. November 2009;94(11):4433–8.
57. Dhir G, Li D, Hakonarson H, Levine MA. Late-onset hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria (HHRH) due to mutation of SLC34A3/NPT2c. *Bone*. April 2017;97:15–9.
58. Hanna C, Potretzke TA, Chedid M, Rangel LJ, Arroyo J, Zubidat D, u. a. Kidney Cysts in Hypophosphatemic Rickets With Hypercalciuria: A Case Series. *Kidney Med*. März 2022;4(3):100419.
59. Kimmel PL, Rosenberg ME, Herausgeber. *Chronic renal disease*. 2. Auflage. London: Academic Press/Elsevier; 2020. p. 1106.
60. Stagi S, Cavalli L, Cavalli T, de Martino M, Brandi ML. Peripheral quantitative computed tomography (pQCT) for the assessment of bone strength in most of bone affecting conditions in developmental age: a review. *Ital J Pediatr*. 26. September 2016;42:88.
61. Fearn A, Allison B, Rice SJ, Edwards N, Halbritter J, Bourgeois S, u. a. Clinical, biochemical, and pathophysiological analysis of SLC34A1 mutations. *Physiol Rep*. 19. Juni 2018;6(12):e13715.
62. Gordon RJ, Li D, Doyle D, Zaritsky J, Levine MA. Digenic Heterozygous Mutations in SLC34A3 and SLC34A1 Cause Dominant Hypophosphatemic Rickets with Hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab*. 20. April 2020;105(7):2392–400.
63. Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie e.V. (DGKED). Hereditäre hypophosphatämische Rachitiden. Version 3.0 [Internet]. 2022 [zitiert 10. Januar 2024]. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/174-008>
64. Yu Y, Sanderson SR, Reyes M, Sharma A, Dunbar N, Srivastava T, u. a. Novel NaPi-IIc mutations causing HHRH and idiopathic hypercalciuria in several

- unrelated families: long-term follow-up in one kindred. *Bone*. 1. Mai 2012;50(5):1100–6.
65. Appelman-Dijkstra NM, Pilz S. Approach to the Patient: Management of Parathyroid Diseases Across Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 21. Dezember 2022;108(6):1505–13.
66. Kovacs CS. Calcium and Phosphate Metabolism and Related Disorders During Pregnancy and Lactation. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, u. a., Herausgeber. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [zitiert 29. Oktober 2023]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279173/>
67. Kovacs CS. Maternal Mineral and Bone Metabolism During Pregnancy, Lactation, and Post-Weaning Recovery. *Physiol Rev*. April 2016;96(2):449–547.
68. Carneiro RM, Prebehalla L, Tedesco MB, Sereika SM, Hugo M, Hollis BW, u. a. Lactation and Bone Turnover: A Conundrum of Marked Bone Loss in the Setting of Coupled Bone Turnover. *J Clin Endocrinol Metab*. 1. April 2010;95(4):1767–76.
69. Gebrauchsinformation: Information für den Anwender Reducto®-spezial [Internet]. 2018 [zitiert 10. Januar 2024]. Verfügbar unter: <https://www.apotheken-umschau.de/medikamente/beipackzettel/reducto-spezial-ueberzogene-tabletten-4504447.html?file=d28040e87e6c8a5420d4b68e35e06b00>