Monatsschr Kinderheilkd 2022 · 170:
169–182
<https://doi.org/10.1007/s00112-021-01392-6>
Angenommen: 22. Oktober 2021
Online publiziert: 26. Januar 2022
© Der/die Autor(en) 2022

Redaktion

Reinhard Berner, Dresden
Susanne Greber-Platzer, Wien
Christoph Härtel, Würzburg
Berthold Koletzko, München
Antje Schuster, Düsseldorf

CME

Zertifizierte Fortbildung

Verminderte Mineralisation des Knochens: Rachitis und Osteomalazie

Katharina Tischlinger · Wolfgang Högler

Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Johannes Kepler Universität, Linz, Österreich

Zusammenfassung

Die Mineralisation der Wachstumsfuge und des Knochens benötigt suffiziente Mengen an Kalzium und Phosphat, um ein adäquates Körperwachstum und eine adäquate Knochenstärke zu gewährleisten. Bei Mangelzuständen nehmen Härte und Stärke des Knochens ab (Osteomalazie), mit typischen Veränderungen an der Wachstumsfuge (Rachitis). Die vermeidbaren Komplikationen einer erworbenen Rachitis können lebensbedrohlich sein und sind auch deshalb ein global wichtiges Public-Health-Thema. Typische klinische Zeichen, Laborparameter und radiologische Veränderungen sollten zur unverzüglichen Diagnose führen. Erbliche und erworbene Formen der Rachitis wie X-chromosomale Hypophosphatämie oder Hypophosphatasie werden, wie oftmals bei seltenen Erkrankungen, spät diagnostiziert. Diagnose, Therapie und Management von Rachitiden sollten durch tertiäre kinderosteologische Spezialisten erfolgen, die in internationalen „Rare-diseases“-Netzwerken arbeiten und in enger Kooperation mit Selbsthilfegruppen stehen.

Schlüsselwörter

Sekundärer Hyperparathyreoidismus · Vitamin-D-Mangel · Hypophosphatasie · Hypophosphatämie · Genua vara

Online teilnehmen unter:
www.springermedizin.de/cme

Für diese Fortbildungseinheit
werden 3 Punkte vergeben.

Kontakt

Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
(kostenfrei in Deutschland)
E-Mail:
kundenservice@springermedizin.de

Informationen

zur Teilnahme und Zertifizierung finden
Sie im CME-Fragebogen am Ende des
Beitrags.

Lernziele

Nach Lektüre dieses Beitrags ...

- kennen Sie die Pathophysiologie sowie die Gemeinsamkeiten von Rachitis und Osteomalazie.
- können Sie eine kalzipenische Rachitis diagnostizieren und therapieren.
- interpretieren Sie Parameter des Knochenmineralstoffwechsels richtig.
- erkennen Sie die Risikofaktoren einer kalzipenischen Rachitis in Ihrer täglichen Praxis.
- sind Sie mit seltenen erblichen und erworbenen Ursachen einer Rachitis wie XLH oder HPP vertraut.

Ein 4-jähriges Mädchen weist Genua vara und aufgetriebene Handgelenke auf. Die Familie ist syrischer Herkunft und seit Kurzem in Österreich. Laborchemisch werden erhöhte Konzentrationen des PTH (350 pg/ml) und der ALP (1100 U/l) festgestellt; der 25(OH)D-Wert ist vermindert (10 ng/ml [25 nmol/l]; Umrechnung: $\text{ng/ml} \times 2,5 = \text{nmol/l}$). Die Serum-Kalzium-Konzentration befindet sich im Normbereich; der Serum-Phosphat-Wert (0,9 mmol/l) ist niedrig. Auf dem Röntgenbild des Knies stellen sich verbreiterte metaphysäre Enden und eine verbreiterte, unscharf begrenzte Wachstumsfuge dar. Die Diagnose Vitamin-D-Mangel-Rachitis wird gestellt, und das Mädchen erhält leitliniengerecht 6000 IU Cholecalciferol und 500 mg Kalzium/Tag. Zusätzlich wird eine Untersuchung der Familie in die Wege geleitet, in der sich beim 2-jährigen Bruder auch laborchemische und radiologische Rachitiszeichen finden. Nach 12 Wochen haben sich die PTH-, ALP- und Phosphatspiegel normalisiert, und das Knie-Röntgenbild zeigt eine deutliche Besserung. Das Mädchen erhält in der Folge weiterhin Vitamin D in präventiver Dosis, und die Familie wird über ihr ethnisch-geografisches Risiko und die Notwendigkeit der lebenslangen Supplementation aufgeklärt.

Bone hypomineralization: rickets and osteomalacia

Mineralization of the growth plate and bone requires sufficient supply of calcium and phosphate in order to ensure an adequate linear growth and bone strength. In deficiency situations, the hardness and strength of bone decreases (osteomalacia) with typical alterations of the growth plates (rickets). The avoidable complications of acquired rickets can be life-threatening and therefore constitute major global health concerns. Typical clinical signs, laboratory parameters and radiological alterations should lead to a prompt diagnosis. Hereditary and acquired forms of rickets, such as X-linked hypophosphatemia or hypophosphatasia are often diagnosed late, typical for rare diseases. The diagnosis, treatment and management of all types of rickets should be in the hands of tertiary specialists in pediatric osteology, who work in international rare diseases networks and in close collaboration with international patient advocacy groups.

Keywords

Secondary hyperparathyroidism · Vitamin D deficiency · Hypophosphatasia · Hypophosphatemia · Genua vara

Einleitung

Rachitis und Osteomalazie sind in der modernen Gesellschaft als selten eingestuft, aber auch *unterdiagnostiziert*. Die meist erworbene, durch einen Mangel an **Vitamin D** oder **Kalzium** bedingte (kalzipenische) Rachitis ist bei ethnischen Minderheiten und Risikogruppen häufig. Wirksame präventive Maßnahmen scheitern teilweise am politischen Willen, sich diesem „**public health**“ **Problem** zu widmen. Das Management dieser häufigsten Form der Rachitis sollte entsprechend dem globalen Konsensus erfolgen [1]. Auch seltene erbliche Rachitisformen müssen unbedingt früh erkannt und **kinderosteologischen Spezialisten**, die Erfahrung mit neuen Therapien und Netzwerkforschung haben, zugewiesen werden.

Abkürzungen

ADHR	Autosomal-dominante hypophosphatämische Rachitis
ALP	Alkalische Phosphatase
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
CYP	Zytochrom-P450-System
FGF23	„Fibroblast growth factor 23“
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HPP	Hypophosphatasie
MRT	Magnetresonanztomographie
PLP	Pyridoxal-5'-Phosphat
Ppi	Inorganisches Pyrophosphat
PTH	Parathormon
qBEI	Quantitatives „backscattered electron imaging“
TmP	Maximale tubuläre Rückresorption von Phosphat
Vitamin D ₂	Ergocalciferol
Vitamin D ₃	Cholecalciferol
VDDR	„Vitamin D-dependent rickets“ (Vitamin-D-abhängige Rachitis)
XLH	„X-linked hypophosphatemia“ (X-chromosomale Hypophosphatasie, Phosphatdiabetes)
25(OH)D	Calcidiol (25-Hydroxy-Vitamin D ₂ und D ₃)
1,25(OH) ₂ D	Calcitriol (1,25-Dihydroxy-Vitamin D ₂ und D ₃)

Krankheitsmechanismus

Rachitis beschreibt die pathologische Veränderung der Wachstumsfuge, Osteomalazie die reduzierte Mineralisation im bestehenden Knochen. Jede Form der Rachitis ist von einer Osteomalazie begleitet; beim Erwachsenen bleibt wegen geschlossener Wachstumsfugen nur die Osteomalazie.

In den Wachstumsfugen durchlaufen Chondrozyten verschiedene Reifestadien (**Chondrogenesis**) in unterschiedlichen Zonen, bis sie hypertrophieren und durch Deposition von Kalzium und Phosphat mineralisieren. Am Ende des Prozesses gehen sie in Apoptose und werden durch primäre Spongiosa (**Osteogenesis**) ersetzt. Für diese enchondrale Ossifikation muss **Phosphat** in adäquaten Mengen vorliegen. Eine unzureichende Phosphatdeposition verhindert die Apoptose der Chondrozyten, stört die enchondrale Ossifikation und erzeugt das klinische und radiologische Bild der Rachitis [2]. Gleichzeitig zu dieser pathologischen Wachstumsfugenveränderung (Rachitis) kommt es überall im Skelett, im Rahmen des Remodeling und Modeling, zur reduzierten Mineralisation des Knochengewebes (Osteomalazie, [3]). Je nach primärer Pathologie werden 3 Formen unterschieden:

- die kalzipenische Rachitis,
- die phosphopenische Rachitis und
- die Hypophosphatasie (HPP).

Die verschiedenen Ätiologien sind in **Tab. 1** und die diagnostischen Untersuchungen in der „diagnostic tool box“ (**Tab. 2**) zusammengefasst.

► Merke

Eine Hypomineralisation an der Wachstumsfuge (Rachitis) und am bestehenden Knochen (Osteomalazie) tritt bei Kindern immer gemeinsam auf.

Tab. 1 Formen der Rachitis/Osteomalazie. (Nach Uday et al. [4])		
Kalzipenische Rachitis	Phosphopenische Rachitis	Hypophosphatasie
Kalziummangel <i>Kalziumarme Diät</i> <i>Malabsorption</i> <ul style="list-style-type: none"> – Hepatische Osteodystrophie – Zöliakie – Kurzdarmsyndrom – CED 	Renaler Phosphatverlust (nicht-FGF23-mediert) <ul style="list-style-type: none"> – Hereditäre hypophosphatämische Rachitis mit Hyperkalzurie (<i>SLC34A3</i>) – Lowe-Syndrom (<i>OCRL</i>) – Dent-Krankheit (<i>CLCN5</i>) – Autosomal-dominante hypophosphatämische Rachitis (<i>SGK3</i>) – Hypophosphatämische Nephrolithiasis/Osteoporose (<i>SLC34A1, SLC9A3R1</i>) – Fanconi-Syndrom – Medikamenteninduziert (z. B. Valproat, Cisplatin, Aminoglykoside) 	HPP (<i>ALPL</i>) <ul style="list-style-type: none"> – Prenatal benigne – Perinatal – Infantil – Kindlich – Adult – Odonto-
Vitamin-D-Mangel <ul style="list-style-type: none"> – Reduzierte kutane Synthese: dunkles Hautkolorit, exzessiver Sonnenschutz, Vermeidung der Sonnenexposition – Vitamin-D-arme Diät bzw. fehlende Substitution – Malabsorption (s. oben) – Erhöhter Vitamin-D-Abbau (CYP3A4-Enzym-Induktion, z. B. durch Rifampicin) 	Renaler Phosphatverlust (FGF23-mediert) <ul style="list-style-type: none"> – X-chromosomal-dominante hypophosphatämische Rachitis (<i>PHEX</i>) – Autosomal-dominante hypophosphatämische Rachitis (<i>FGF23</i>) – Autosomal-rezessive hypophosphatämische Rachitis (<i>DMP1, ENPP1, FAM20c</i>) – Tumorinduzierte Osteomalazie – Polyostotische fibröse Dysplasie 	
Gestörte Calcitriolsynthese oder Wirkung <i>Genetische Defekte</i> <ul style="list-style-type: none"> – 25-Hydroxylase-Defekt/VDDR 1B (<i>CYP2R1</i>) – 1-Hydroxylase-Defekt/VDDR 1A (<i>CYP27B1</i>) – Vitamin-D-Rezeptor-Defekt/VDDR 2A (<i>VDR</i>) – „Vitamin-D-response-element“-bindendes Protein-Defekt/VDDR 2B – Gesteigerter Vitamin-D-Katabolismus/VDDR 3 (<i>CYP3A4</i>) <i>Renale Osteodystrophie</i>	Verminderte intestinale Absorption <ul style="list-style-type: none"> – Antacida, die Aluminium, Magnesium oder Kalzium beinhalten – Phosphatbinder (z. B. Sevelamer) Phosphatarne Ernährung (selten) <ul style="list-style-type: none"> – Osteopenie des Frühgeborenen 	
Abkürzungen s. Abkürzungsverzeichnis		

Tab. 2 „Diagnostic tool box“	
Blut	Kalzium, Phosphat, Kreatinin, ALP, PTH, 25(OH)D Ggf. FGF23, 1,25(OH) ₂ D, molekulargenetische Untersuchung
Harn	Kalzium, Phosphat, Kreatinin (Kalkulation TmP/GFR und Kalzium-Kreatinin-Ratio)
Radiologische Untersuchungen	Röntgenaufnahmen von Knie und Hand, ggf. Schädel (Kraniosynostose)
	Nierensonographie
	Ggf. MRT des Knies (bei phosphopenischer Rachitis) oder des Schädels (Hirndruck)
Abkürzungen s. Abkürzungsverzeichnis	

ausgeprägt sind, haben Linglart et al. [7] Veränderungen im MRT exploriert. Bei XLH konnten sie zeigen, dass eine detailliertere und objektivierbare Beurteilung im Vergleich zum konventionellen Röntgen möglich ist (**Abb. 2**). Da eine MRT-Untersuchung bei Kleinkindern jedoch nur in tiefer Sedierung durchgeführt werden kann und auch teuer ist, wird das MRT derzeit nur zu Forschungszwecken angewendet.

► Merke

- Die Diagnose Rachitis wird im Röntgenbild anhand der charakteristischen Auftreibungen der metaphysären Enden und der weiten Wachstumsfuge gestellt.
- Die Diagnose Osteomalazie kann nur durch eine diagnostische Knochenbiopsie gesichert werden, diagnostische biochemische Zeichen sind aber identisch mit der Rachitis.

Veränderungen der Wachstumsfuge

Radiologische Untersuchung

Die Diagnose einer Rachitis wird mithilfe des **Röntgens** gestellt. Die typischen Veränderungen sind in **Abb. 1** anhand mehrerer Rachitisformen dargestellt: verbreiterte becherförmige metaphysäre Enden, *weite Wachstumsfugen* und *unscharfe, lückenhafte Knochengrenzen* [5]. Ein radiologischer **Rickets Severity Score** kann angewandt werden [6].

Da radiologische Zeichen, v. a. bei X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) oder HPP, manchmal unspezifisch oder minimal

Histologische Untersuchung

Wachstumsfugen bei Kindern sind nicht biotisch zugänglich, daher sind Veränderungen nur post mortem zu beobachten. Die histologischen Veränderungen der Wachstumsfuge einer **Vitamin-D-Mangel-Rachitis** und einer schweren HPP-Verlaufsform zeigt **Abb. 3**. Bei Vitamin-D-Mangel-Rachitis entsteht eine *verbreiterte, desorganisierte Wachstumsfuge*, wobei die **hypertrophen Chondrozyten** weit in die primäre Spongiosa hineinreichen. Die zugehör-

Abb. 1 ◀ Knieröntgenbilder mit typischen Rachitiszeichen von Patienten mit verschiedenen Rachitisformen. **a** Vitamin-D-Mangel-Rachitis, **b** renale Osteodystrophie, **c** hepatische Osteodystrophie, **d** XLH, **e** HPP

Abb. 2 ◀ MRT- (a) und Röntgenuntersuchung (b) eines 13-jährigen XLH-Patienten mit pathologischer provisorischer Kalzifizierungszone (Pfeilköpfe) und verbreiteter Wachstumsfuge (Pfeile). c und d: Hier sieht man anhand der MRT-Untersuchung eines 11-jährigen Patienten mit XLH eine verbreitete Wachstumsfuge (dünner Pfeil), eine diskontinuierliche Kalzifizierungszone (Pfeilkopf in c), Signalalterationen in der Epiphyse (dicker Pfeil) und metaphysäre Harris-Linien (Pfeilkopf in d, Linien mit erhöhter Knochendichte). e und f: MRT eines 13-jährigen Mädchens mit XLH, wobei hier zusätzlich eine Osteochondritis (Pfeil) zu erkennen ist. (Lempicki et al. [7]. © Karger Publishers 2017, alle Rechte vorbehalten. Abdruck mit freundl. Genehmigung)

rige Probe der transiliakalen Knochenbiopsie (**Abb. 3b, d**) offenbart mithilfe des quantitativen „backscattered electron imaging“ (qBEI) die Osteomalazie mit einer Linksverschiebung (**niedriger Kalziumgehalt**) und vermehrt **hypomineralisierter Matrix** (**Abb. 3d; [5]**).

Kalzipenische Rachitis

Vitamin-D- und Kalziummangel

Pathophysiologie

Diese global häufigste Form der Rachitis entsteht durch Vitamin-D-Mangel, zu geringes intestinales Kalziumangebot (**Mangelernährung**) oder zu geringe intestinale Kalziumabsorption (**Malabsorption**). Die intestinale Kalziumabsorption wird durch das aktive

Vitamin D reguliert. Allerdings können auch eine normale Vitamin-D-Zufuhr ein fehlendes Kalziumangebot nicht und umgekehrt eine normale Kalziumzufuhr einen Vitamin-D-Mangel nur partiell kompensieren.

Der größte Produzent von körpereigenem Vitamin D ist die Haut, die durch einfallende UVB-Strahlen aus Provitamin D₃ das inaktive Vitamin D₃ (Cholecalciferol) produziert. Vitamin D₃ und D₂ (Ergocalciferol) können auch durch die Nahrung aufgenommen werden. Vitamin D wird hepatisch in das noch inaktive 25-(OH)-Vitamin D (25(OH)D, Calcidiol) hydroxyliert, und etwa ein Tausendstel davon wird renal in das aktive 1,25(OH)₂D (das hochpotente Hormon **Calcitriol**) hydroxyliert. Calcitriol hat, durch *gesteigerte intestinale Kalzium- bzw. Phosphatabsorption* und verminderte renale Kalzium- bzw. Phosphatausscheidung, v.a. indirekte Wirkung auf den Knochenauf- und Knochenumbau.

Abb. 3 ◀ Histologische Veränderungen bei Rachitis (Elastica-van-Gieson-Färbung). **a** Wachstumsfuge bei HPP: weite desorganisierte Wachstumsfuge mit weiten Ausläufern unmineralisierter hypertropher Chondrozyten (weiße Sterne), welche weit in das nur wenig mineralisierte Osteoid ragen (schwarze Sterne). (Aus Baumgartner-Sigl et al. [8]. © Elsevier 2007. Alle Rechte vorbehalten, Abdruck mit freudl. Genehmigung). **b** Wachstumsfuge bei Vitamin-D-Mangel-Rachitis. **c** Wachstumsfuge: gesunde Kontrollperson. **d** Mithilfe von qBEI generiertes Bild. Kalziumgehalt – Verteilungsmuster aus transiliakaler Knochenbiopsie bei Vitamin-D-Mangel-Rachitis zeigt die Hypomineralisation. (b–d aus Uday et al. [5]. © The Author(s) 2018. Distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License; <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

Der für die Entstehung der Rachitis ungleich wichtigere Akteur ist jedoch das **Parathormon (PTH)**. Die extrazelluläre Kalziumkonzentration wird vom kalziumsensitiven Rezeptor der Nebenschilddrüse gemessen. Sinkt der Serum-Kalzium-Spiegel auch nur minimal unter den **individuellen Schwellenwert**, steigt kompensatorisch die PTH-Produktion. Dieser, bei Kalziummangel eintretende, **sekundäre Hyperparathyreoidismus (Abb. 4)** hält den Serum-Kalzium-Wert durch Stimulation der osteoklastischen Knochenresorption und der Calcitriolproduktion und damit der intestinalen Kalziumabsorption im Normbereich, steigert aber auch die **renale Phosphatexkretion** [9]. Der entstehende Phosphatmangel führt letztendlich zur Hypomineralisation. Aus diesem Grund ist die Serum-Kalzium-Konzentration irrelevant und ungeeignet für die Diagnostik oder zur Beurteilung des Schweregrads der kalzipenischen Rachitis [10].

► Merke

Die Serum-Kalzium-Konzentration ist für die Diagnose einer kalzipenischen Rachitis irrelevant.

► Merke

Ein sekundärer Hyperparathyreoidismus und Phosphatmangel sind für die Entstehung einer kalzipenischen Rachitis verantwortlich.

Klinische Zeichen

In der Neugeborenen-/Säuglingsperiode überwiegen hypokalzämische Probleme, da die Serum-Phosphat-Konzentration physiologisch hoch und daher das radiologische Vollbild einer Rachitis oft noch nicht evident ist. Dazu gehören Fütterungsproblematik,

Irritabilität, Hypotonie und v.a. eine **dilatative Kardiomyopathie** oder **Krampfanfälle**, womöglich bedingt durch das schnelle Knochenwachstum mit erhöhtem Mineralienbedarf [5]. Nach dem 6. Lebensmonat überwiegen die **klassischen Rachitiszeichen** wie O-Beine, Schwellung der Handgelenke und Knöchel, rachitischer Rosenkranz, motorischer Entwicklungsrückstand, Hypotonie und abnorme Dentitio. Adoleszente und erwachsene Patienten haben meist unspezifische Symptome wie Muskelschmerzen, proximale Myopathie und allgemeine Schwäche (muskuläre Symptomatik bei Osteomalazie; [11]).

Diagnose

Diese kann in vielen Fällen bereits durch eine ausführliche Anamnese gestellt werden, v.a. aufgrund wohlbekannter Risikofaktoren (Hautfarbe, Verschleierung, Jahreszeit, geografische Lokalisation, Milchprodukte in der Ernährung, Malabsorption, mangelhafte Vitamin-D-Prophylaxe). Laborchemisch sind typischerweise stark erhöhte Konzentrationen von PTH und ALP nachweisbar; der 25(OH)D-Spiegel ist entweder vermindert oder im unteren Normbereich. Ein Vitamin-D-Mangel liegt ab einer 25(OH)D-Konzentration unter 12 ng/ml (30 nmol/l) vor; eine Suffizienz besteht ab >20 ng/ml (50 nmol/l; [1]). Vielerorts werden fälschlich höhere Referenzwerte verwendet. Die definitive Diagnose einer Rachitis wird radiologisch gestellt. Die Osteomalazie kann nur per Knochenbiopsie definitiv diagnostiziert werden, die biochemischen Zeichen sind jedoch identisch zur Rachitis [9].

Abb. 4 ◀ Pathophysiologie der Kalzium- und Vitamin-D-Mangel-Rachitis. (Adaptiert nach Uday und Högler [9]. © 2020 Indian Journal of Medical Research, in accordance with the Creative Commons License; <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

Global Public Health und Vorsorge

Vitamin-D-Mangel durch verminderte **UVB-Exposition** aus geografischen oder kulturellen Gründen und/oder **kalziumarme Ernährung** sind weltweit die häufigsten Ursachen der kalzipenischen Rachitis. Ethnische Gruppen mit dunkler Hautfarbe, traditionellen Diäten und Kleidung sowie anderen kulturellen Besonderheiten haben ein hohes Risiko, speziell wenn sie in höheren Breitengraden leben [12]. Weiterhin bestehen in der Schwangerschaft oder bei Wachstumsschüben (Säuglinge, Pubertät) Phasen des Mehrbedarfs. Oft liegen bei Risikogruppen wie Immigranten mehrere Risikofaktoren gleichzeitig vor, weshalb eine Rachitis oft mit einer **Eisenmangelanämie** assoziiert ist [13]. Wird bei einem Patienten eine manifeste Rachitis festgestellt, sollte unbedingt die gesamte Familie untersucht werden, da die gleichen familiären Risikofaktoren vorliegen. Speziell die Mütter sind aus kulturellen Gründen oder Mangelerkrankungen (z. B. vegan) betroffen, da sie den Vitamin-D-Mangel vertikal an das Neugeborene weitergeben [14].

In Österreich und Deutschland ist die **Vitamin-D-Substitution** Teil des nationalen Vorsorgeprogramms. In anderen Ländern, wie z. B. Großbritannien, ist die Vitamin-D-Substitution nur unzureichend implementiert, weshalb die Rachitis bei der dunkelhäutigen

Bevölkerung mit teils lebensbedrohlichen Komplikationen, wie hypokalzämischen Krampfanfällen oder Kardiomyopathie, ungleich häufiger anzutreffen ist [15].

Ein generelles Vitamin-D-Screening aller Kinder ist nicht indiziert. Eine spezifische Diagnostik sollte nur bei Rachitisverdacht erfolgen. Die Indikation zur Substitution der Risikogruppen (s. oben) kann ohne Diagnostik gestellt werden.

► Merke

Risikogruppen einer kalzipenischen Rachitis sind: Menschen mit dunkler Hautfarbe, reduzierter Sonnenexposition, Phasen des Mehrbedarfs (Säuglinge, Pubertät) und einem geografischen Lebensmittelpunkt über dem 34. Breitengrad.

► Merke

Bei Patienten mit manifester kalzipenischer Rachitis sollten unbedingt alle Familienangehörigen untersucht werden.

Therapie

Die Therapie der nutritiv-bedingten Rachitis/Osteomalazie besteht aus einer kombinierten Vitamin-D- und Kalziumsubstitution

Tab. 3 Therapie der kalzipenischen Rachitis. (Aus Munns et al. [1])			
Therapie	Patientenalter		
	<1 Jahr	1–12 Jahre	> 12 Jahre
Tägliche Therapie, mindestens 12 Wochen (Vitamin D2 oder D3) [IU]	2000	3000–6000	6000
Stoßtherapie (Vitamin D3) [IU]	50.000/Tag, nur wenn >3 Monate alt	150.000	300.000
Mindestmenge Kalzium/Supplementation täglich [mg]	200–300	500	500
Präventive minimale Dosis, Vitamin D [IU]	400	600	600

(Tab. 3). Aktive Vitamin-D-Präparate (Alfacalcidol, Calcitriol) haben in der Behandlung der Rachitis keinen Stellenwert. Die Therapie sollte für mindestens 12 Wochen, je nach Ansprechen auch länger, durchgeführt werden [1, 9].

► Cave

Keinesfalls darf eine Phosphatsubstitution bei kalzipenischer Rachitis erfolgen (Kunstfehler), denn sie aggraviert den sekundären Hyperparathyreoidismus und damit die Rachitis.

Eine adäquate Vitamin-D- und Kalziumtherapie normalisiert rasch den PTH-Spiegel, woraufhin sich die Phosphatwerte ebenso normalisieren.

Renale Osteodystrophie

Bei einer chronischen Nierenerkrankung ab dem Stadium II führen verminderte Phosphatausscheidung, reduzierte Serumkonzentration des ionisierten Kalziums, reduzierte Calcitriol- und erhöhte FGF23-Konzentrationen zum sekundären Hyperparathyreoidismus [16].

Therapie. Cholecalciferol in Kombination mit Alfacalcidol wird häufig zur Senkung des PTH-Werts eingesetzt, ebenso phosphatarme Ernährung, Phosphatfänger und orales Kalzium.

Hepatische Osteodystrophie

Diese komplexe Knochenerkrankung entsteht durch Malabsorption und Vitamin-D-Mangel. Patienten mit einer **chronischen Lebererkrankung** können fettlösliche Vitamine, wie Vitamin D, aber auch Mineralien nicht adäquat resorbieren. Des Weiteren tragen verminderte Sonnenexposition, Malnutrition und im fortgeschrittenen Stadium verminderte 25-Hydroxylierung zur Rachitisentstehung bei [17].

Therapie.

- Eine 3- bis 10fach höhere Vitamin-D-Dosis wird empfohlen, die bei fehlendem Ansprechen oraler Therapie auch i.m. gegeben werden kann.
- Eine Calcitrioltherapie kann zwar die intestinale Kalziumabsorption verbessern, füllt jedoch die Vitamin-D-Speicher nicht auf und birgt ein höheres Risiko einer Hyperkalzurie.

Genetisch bedingte Störungen der Calcitriolsynthese/-wirkung

Diese seltenen Krankheiten (Tab. 1) zeichnen sich durch das Nichtansprechen auf die klassische Rachistherapie bzw. fehlende Risikofaktoren aus und werden je nach zugrunde liegender Pathologie unterschiedlich behandelt.

► Merke

Bei der Therapie der hepatischen Osteodystrophie müssen aufgrund der Malabsorption hohe Cholecalciferoldosen (3- bis 10fach) verabreicht werden.

Phosphopenische Rachitis

Im Gegensatz zur kalzipenischen Rachitis liegt der Grund der Erkrankung in der primär erhöhten renalen Phosphatausscheidung. In seltenen Fällen kann eine Malabsorption auslösend sein.

X-chromosomal-dominante Hypophosphatämie

Pathophysiologie

Die X-chromosomal-dominante Hypophosphatämie (XLH) ist die häufigste Ursache eines isolierten **renalen Phosphatverlusts**. Der XLH liegt eine inaktivierende Mutation im **PHEX-Gen** zugrunde, das in Osteoblasten, Osteozyten und Odontoblasten exprimiert wird. Diese Mutation führt zur erhöhten Produktion des Hormons **FGF23** und damit zu **verminderter Phosphatreabsorption** und **verminderter Calcitriolsynthese** (reduzierte 1 α -Hydroxylase-Aktivität).

Obwohl die XLH zu 80–85 % mit einer positiven Familienanamnese einhergeht, beträgt das mediane Alter bei Diagnose einer familiären XLH 1,3 Jahre [18]. Dies spricht für fehlendes Wissen der Eltern und der behandelnden Ärzte über den positiven Effekt eines frühzeitigen Therapiestarts auf die Endlänge und das Langzeit-Outcome. Neugeborene sollten so früh wie möglich gescreent werden, idealerweise durch eine molekulargenetische Analyse des PHEX-Gens aus Nabelschnurblut. Eine postpartal normale Phosphatkonzentration schließt eine XLH nicht aus, weswegen das rein biochemische Screening wiederholt werden muss.

Nichtfamiliäre Fälle (De-novo-Mutationen) werden im Durchschnitt erst bei Patienten im Alter von $3,9 \pm 3,1$ Jahren diagnostiziert. Da O-Beine und Kleinwuchs als Zeichen der Rachitis schon mit dem aufrechten Gang (im 2. Lebensjahr) manifest sind, ist eine frühe Vorstellung beim Spezialisten essenziell [18].

Abb. 5 ◀ Pathogenese und Therapieansätze der XLH

Diagnose

Klinisch finden sich im Kleinkindalter Genua vara, Kleinwuchs und Zahnabszesse. Im Unterschied zu anderen Rachitiden erscheinen die Knochenkortizes radiologisch dicht und nicht transparent ausgewaschen. In der laborchemischen Bestimmung zeigt sich eine **erniedrigte Serum-Phosphat-Konzentration** (Cave: altersabhängige Normwerte) mit renalem Phosphatverlust. Dazu ist die Berechnung des Quotienten aus **tubulärer Phosphatrückresorption** (TmP) und **glomerulärer Filtrationsrate** (GFR) essenziell. Das klassische **Nomogramm nach Walton und Bijvoet** erlaubt die einfache grafische Darstellung des Verhältnisses von Serum-Phosphat-Konzentration und dem Quotient aus maximaler tubulärer Phosphatrückresorption zu glomerulärer Filtrationsrate (TmP/GFR; [19]). Die Konzentration der ALP als Zeichen der aktiven Rachitis ist erhöht, jedoch meist nicht in dem Ausmaß wie bei der kalzipenischen Rachitis. Der PTH-Wert ist im oberen Normbereich oder leicht erhöht, weshalb die Diagnose biochemisch nur bei normalen 25(OH)D-Werten gestellt werden kann. Der FGF23-Wert ist meist erhöht, eine normale FGF23-Konzentration schließt eine XLH jedoch nicht aus. Von familiären Formen abgesehen erfordert die Diagnose immer eine **genetische Bestätigung**.

► Merke

Beim Verdacht auf eine phosphopenische Rachitis muss die TmP/GFR berechnet werden, dabei darf aber kein Vitamin-D-Mangel vorliegen.

Spezielle Komplikationen

Typisch sind rezidivierende **Zahnabszesse**, verzögerter Zahndurchbruch, große Pulpahöhlen oder hohe Pulpa-Zahnvolumen-Ratio [20]. Weitere Komplikationen sind Kleinwuchs, Kraniosynostose, Typ-1-Arnold-Chiari-Malformation, v. a. im Erwachsenenalter Hörstörungen, beeinträchtigte Muskelkraft, chronische Muskel- bzw. Knochenschmerzen, tertiärer Hyperparathyreoidismus, Osteoarthritis, Pseudofrakturen und Enthesiopathien.

Therapie

Die Behandlung von Patienten mit XLH zielt darauf ab, das **Wachstum** zu optimieren, eine gerade Beinachse ohne operative Eingriffe zu erreichen und therapiebedingte Komplikationen wie einen tertiären Hyperparathyreoidismus oder eine höhergradige Nephrokalzinose zu vermeiden.

Es gibt 2 Therapiekonzepte der XLH, die traditionelle konventionelle Therapie und die Gabe des monoklonalen Anti-FGF23-Antikörpers **Burosumab** (Abb. 5). Ziele und Monitoring der beiden Therapien unterscheiden sich wesentlich.

Konventionelle Therapie. Die konventionelle Therapie besteht darin, *Phosphat* und *Calcitriol* zu substituieren, also dem Effekt des **FGF23-Exzesses** entgegenzuwirken. Phosphat wird initial in einer Dosis von 40–60 mg/kgKG in 4 bis 5 Einzeldosen gegeben; die Erhaltungsdosis beträgt 20–40 mg/kgKG. Calcitriol bzw. Alfacalcidol wird anfänglich bei Neugeborenen oder Kindern ohne Zeichen einer Rachitis in einer Dosis von 25–40 ng/kgKG substituiert. Sind bereits Zeichen einer Rachitis vorhanden, sollte eine höhere Dosis von 40–80 ng/kgKG mit einer Erhaltungsdosis von 20–30 ng/kgKG verabreicht werden. Dosisanpassungen erfolgen um die ALP- und PTH-Werte sowie die Kalziumausscheidung in der Norm zu halten, keinesfalls jedoch die Serum-Phosphat-Werte [21]. Die konventionelle Therapie hat Limitationen: eine zu hohe orale Phosphattherapie kann einen Hyperparathyreoidismus und zu hohe Dosen des aktiven Vitamin D können eine Hyperkalziurie mit Nephrokalzinose auslösen.

Burosumab. Der **monoklonale Anti-FGF23-Antikörper** ist für Kinder >1 Jahr und Erwachsene mit XLH zugelassen. Burosumab bindet selektiv FGF23 und stellt daher die tubuläre Phosphatreabsorption und die Calcitriolsynthese wieder her. Burosumab verbessert radiologische Rachitiszeichen und die körperliche Funktion, verglichen mit der konventionellen Therapie. Im Gegensatz zur konventionellen Therapie wird die Burosumabdosis dem Serum-Phosphat-Wert angepasst, mit dem Ziel, den unteren Normbe-

reich zu erreichen. Eine Startdosis von 0,8 mg/kgKG wird in Europa empfohlen, die s.c.-Injektionen erfolgen 2-wöchentlich mit 4-wöchentlichen Titrationschritten je nach Serum-Phosphat-Spiegel und Maximaldosen von 2 mg/kgKG bzw. 90 mg.

► **Merke**

- Die konventionelle Therapie wird durch die Höhe von ALP, PTH und der Kalziumausscheidung gesteuert.
- Die Burosumabdosierung wird an die Serum-Phosphat-Konzentration angepasst.

Monitoring/Prognose

Die Behandlung sollte nur in spezialisierten Zentren erfolgen. Die konventionelle Therapie bedarf bester **Patienten-Compliance** und Erfahrung in der Therapieanpassung. Besuche in Spezialambulanzen alle 3 bis 6 Monate sind daher essenziell. Zur Langzeitprognose, v.a. der Vermeidung von orthopädischen Eingriffen, gibt es noch keine ausreichenden Daten.

Autosomal-dominante hypophosphatämische Rachitis

Die autosomal-dominante hypophosphatämische Rachitis (ADHR) entsteht durch eine aktivierende Mutation im *FGF23*-Gen, was eine *erhöhte FGF23-Konzentration* und einen *renalen Phosphatverlust* hervorruft. Historisch zeigt die ADHR einen variablen Verlauf, mit Lebensphasen ohne substanziellen renalen Phosphatverlust wechselnd mit Phasen einer aktiven Rachitis/Osteomalazie. Mittlerweile ist bekannt, dass eine **Gen-Umwelt-Interaktion** besteht, mit Eisenmangel als Auslöser des Phosphatverlusts (noch unbekannter Einfluss auf die FGF23-Inaktivierung), weshalb besonders Frauen im reproduktiven Alter von einer manifesten Osteomalazie betroffen sind. Im Jahr 2015 konnte erstmals gezeigt werden, dass eine **orale Eisensubstitution** zum Verlust des ADHR-Phänotyps führt [22]. Dies bestätigte sich in weiteren Publikationen mit entsprechender Therapieempfehlung [23, 24]. Die Normalisierung der Eisenspeicher verbessert die tubuläre Phosphatrückresorption. Aus heutiger Sicht erscheint **Ferritin** als der geeignetste Monitoring-Marker.

Weitere Formen

Weitere Formen der phosphopenischen Rachitis sind in **Tab. 1** gelistet.

Hypophosphatasie

Pathophysiologie

Durch eine „Loss-of-function“-Mutation im **ALPL-Gen** reduziert sich die Aktivität der gewebsunspezifischen alkalischen Phosphatase (TNSALP). Diese phosphohydrolysiert ihre Substrate inorganisches Pyrophosphat (PPI), Phosphoethanolamin und Pyridoxal-5'-Phosphat (PLP). Durch Akkumulation von PPI, einem hochpotenten Inhibitor der Mineralisation, wird die Deposition von Kalzium und Phosphat als Hydroxylapatit in Knochen und Knorpel verhindert. Dadurch entstehen Osteomalazie und Rachitis. Durch reduzierte

Dephosphorylierung des PLP und die damit verhinderte Passage von Vitamin B₆ über die Blut-Hirn-Schranke entwickeln sich bei den schwersten HPP-Formen **Vitamin-B₆-abhängige Krampfanfälle** [8].

Die HPP wird dominant bzw. meist rezessiv vererbt. Die klinischen Manifestationen werden im globalen **HPP Registry** studiert. Alle *ALPL*-Varianten sind in einer öffentlichen Datenbank abrufbar (<https://alplmutationdatabase.jku.at/>). Die genaue Inzidenz der HPP ist aufgrund der oft verzögerten Diagnosestellung oder milden Verlaufsformen nicht bekannt.

Klinische Zeichen

Die HPP ist *phänotypisch variabel* [25]. Die klinisch schwersten Formen der HPP sind die perinatale und die infantile Form, die mit **respiratorischem Versagen** (Thoraxdeformitäten, Lungenhypoplasie), Muskelhypotonie, Vitamin-B₆-abhängigen Krampfanfällen, Kraniosynostose und (unbehandelt) mit hoher Mortalität assoziiert sind. Manifestationen im Kindesalter sind mit frühzeitigem Verlust der Milchzähne, Knochendeformitäten, Gedeihstörung und Gelenkschmerzen verbunden. Patienten mit einer HPP-Manifestation im Erwachsenenalter sind häufiger von chronischen Schmerzen und schlecht heilenden Frakturen betroffen. Wie für seltene Krankheiten typisch, wird die HPP oft um viele Jahre verspätet diagnostiziert [26].

Diagnose

Die Diagnose wird üblicherweise anhand einer verringerten Serum-ALP-Konzentration (*Cave*: altersabhängige Normwerte), typischer HPP-Symptomatik und molekulargenetischer Bestätigung zumindest einer pathogenen *ALPL*-Variante gestellt. Bei heterozygoten Individuen kann die Diagnose schwierig sein, denn es besteht eine **phänotypische Heterogenität**. Generell gilt, je jünger der Patient, desto schwerwiegender die klinische Symptomatik.

Therapie

Seit 2012 ist eine Enzyersatztherapie verfügbar (**Asfotase alfa**; [27]), die nachhaltig Überleben, respiratorische Funktion und radiologisch nachweisbare Rachitisaktivität verbessert [28, 29]. Im Jahr 2015 wurde Asfotase alfa erstmals für die Therapie der HPP mit Ursprung in der Kindheit zugelassen. Die Therapie wird s.c. in der Dosis 2 mg/kgKG 3-mal/Woche verabreicht.

Monitoring und Prognose

Die Behandlung erfolgt in Expertisezentren. Als Monitoring-Parameter gelten Wachstum, entwicklungsneurologische und motorische Tests, Schmerz-Skala, radiologische Befunde (Knie, Hand) sowie Serumkonzentrationen von Kalzium, Phosphat, PTH und Vitamin B₆ [30]. Je älter der Patient bei der Erstmanifestation ist, desto besser ist die Prognose. Dank der Enzyersatztherapie haben selbst Patienten mit den schwersten perinatalen/infantilen Formen ein Langzeitüberleben von über 85%.

► **Merke**

Die Symptome der HPP sind sehr heterogen, und daher ist die Diagnose oftmals erschwert und verspätet.

► **Merke**

Eine erniedrigte ALP-Konzentration ist kein Normalbefund und kann ein Hinweis auf eine HPP sein.

Fazit für die Praxis

- Rachitis und Osteomalazie sind zwei simultane Manifestationen derselben Ursache: Hypomineralisation des Knochens.
- Eine Rachitis, durch kalziumarme Ernährung oder Vitamin-D-Mangel, lässt sich bei Wissen um die Risikofaktoren sehr leicht diagnostizieren und v. a. auch verhindern. Die Vorsorgeuntersuchungen im Rahmen des Mutter-Kind-Passes beinhalten bereits die Einhaltung der Vitamin-D-Prophylaxe.
- Eine Rachitis sollte früh erkannt und Betroffene sollten kinderostologischen Spezialisten zugewiesen werden, weil dort die Expertise, die Netzwerke und die multidisziplinäre Versorgung für die adäquate Versorgung vorhanden sind.

Korrespondenzadresse**Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Högler**

Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Johannes Kepler Universität Krankenhausstr. 26–30, 4020 Linz, Österreich
 wolfgang.hoegler@kepleruniklinikum.at

Funding. Open access funding provided by Johannes Kepler University Linz.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Gemäß den Richtlinien des Springer Medizin Verlags werden Autoren und Wissenschaftliche Leitung im Rahmen der Manuskripterstellung und Manuskriptfreigabe aufgefordert, eine vollständige Erklärung zu ihren finanziellen und nichtfinanziellen Interessen abzugeben.

Autoren. **K. Tischlinger:** A. Finanzielle Interessen: K. Tischlinger gibt an, dass kein finanzieller Interessenkonflikt besteht. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Angestellte, Assistenzärztin in Ausbildung zur Fachärztin für Pädiatrie, Kepler Universitätsklinikum, Linz | Mitgliedschaft: Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGJK). **W. Högler:** A. Finanzielle Interessen: Honorar und Kostenerstattung: Internis Pharma, Kostenerstattung: Kyowa Kirin, Honorar: Merck. – Berater: Pfizer, BioMarin, Evotec, Sandoz, Alexion. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Vorstand, Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Johannes Kepler Universität Linz | Mitgliedschaften: Steering Committee Member: International Conference on Children's Bone Health (ICCBH), Steering Committee Member: HPP Global Registry Study, Österr. Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGJK), European Society of Paediatric Endocrinology (ESPE), European Calcified Tissue Society (ECTS), British Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes (BSPED), Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH), Österr. Gesellschaft für Endokrinologie (ÖGES), Netzwerkmitglied: Genomics of MusculoSkeletal traits Translational Network (GEMSTONE), Netzwerk Seltene Osteopathien (NETSOS), Theme lead: European Registry for Rare Bone disease (EuRR).

Wissenschaftliche Leitung. Die vollständige Erklärung zum Interessenkonflikt der Wissenschaftlichen Leitung finden Sie am Kurs der zertifizierten Fortbildung auf www.springermedizin.de/cme.

Der Verlag erklärt, dass für die Publikation dieser CME-Fortbildung keine Sponsorengelder an den Verlag fließen.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Munns CF et al (2016) Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 101:394–415
2. Kirsch T (2012) Biomineralization—an active or passive process? *Connect Tissue Res* 53:438–445
3. Tiosano D, Hochberg Z (2009) Hypophosphatemia: the common denominator of all rickets. *J Bone Miner Metab* 27:392–401
4. Uday S, Högler W (2018) Encyclopedia of endocrine diseases, 2. Aufl. Bd. 5. Elsevier, S 4252
5. Uday S et al (2018) Cardiac, bone and growth plate manifestations in hypocalcemic infants: revealing the hidden body of the vitamin D deficiency iceberg. *BMC Pediatr* 18:183
6. Thacher TD et al (2000) Radiographic scoring method for the assessment of the severity of nutritional rickets. *J Trop Pediatr* 46:132–139
7. Lempicki M et al (2017) Magnetic resonance imaging features as surrogate markers of X-linked hypophosphatemic rickets activity. *Horm Res Paediatr* 87:244–253
8. Baumgartner-Sigl S et al (2007) Pyridoxine-responsive seizures as the first symptom of infantile hypophosphatasia caused by two novel missense mutations (c.677T>C, p.M226T; c.1112C>T, p.T371I) of the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene. *Bone* 40:1655–1661
9. Uday S, Högler W (2020) Nutritional rickets & osteomalacia: a practical approach to management. *Indian J Med Res* 152:356–367
10. Atapattu N, Shaw N, Högler W (2013) Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone in the search for a biochemical definition of vitamin D deficiency in children. *Pediatr Res* 74:552–556
11. Ladhani S, Srinivasan L, Buchanan C, Allgrove J (2004) Presentation of vitamin D deficiency. *Arch Dis Child* 89:781–784
12. Uday S, Högler W (2019) Spot the silent sufferers: a call for clinical diagnostic criteria for solar and nutritional osteomalacia. *J Steroid Biochem Mol Biol* 188:141–146
13. Thacher TD et al (2016) Nutritional rickets in immigrant and refugee children. *Public Health Rev* 37:3
14. Högler W (2015) Complications of vitamin D deficiency from the foetus to the infant: one cause, one prevention, but who's responsibility? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 29:385–398
15. Uday S, Kongjonaj A, Aguiar M, Tulchinsky T, Högler W (2017) Variations in infant and childhood vitamin D supplementation programmes across Europe and factors influencing adherence. *Endocr Connect* 6:667–675
16. Bakkaloglu SA et al (2021) Bone evaluation in paediatric chronic kidney disease: clinical practice points from the European society for paediatric nephrology CKD-MBD and dialysis working groups and CKD-MBD working group of the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant* 36:413–425
17. Högler W, Baumann U, Kelly D (2012) Endocrine and bone metabolic complications in chronic liver disease and after liver transplantation in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 54:313–321
18. Rothenbuhler A, Schnabel D, Högler W, Linglart A (2020) Diagnosis, treatment-monitoring and follow-up of children and adolescents with X-linked hypophosphatemia (XLH). *Metabolism* 103S:153892
19. Walton RJ, Bijvoet OL (1975) Nomogram for derivation of renal threshold phosphate concentration. *Lancet* 2:309–310

20. Sabandal MM, Robotta P, Bürklein S, Schäfer E (2015) Review of the dental implications of X-linked hypophosphataemic rickets (XLHR). *Clin Oral Investig* 19:759–768
21. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KL (2011) A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res* 26:1381–1388
22. Kapelari K, Köhle J, Kotzot D, Högl W (2015) Iron supplementation associated with loss of phenotype in autosomal dominant hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 100:3388–3392
23. Imel EA et al (2020) Oral iron replacement normalizes fibroblast growth factor 23 in iron-deficient patients with autosomal dominant hypophosphatemic rickets. *J Bone Miner Res* 35:231–238
24. Liu C et al (2021) Iron deficiency plays essential roles in the trigger, treatment, and prognosis of autosomal dominant hypophosphatemic rickets. *Osteoporos Int* 32:737–745
25. Whyte MP et al (2015) Hypophosphatasia: validation and expansion of the clinical nosology for children from 25 years experience with 173 pediatric patients. *Bone* 75:229–239
26. Högl W et al (2019) Diagnostic delay is common among patients with hypophosphatasia: initial findings from a longitudinal, prospective, global registry. *BMC Musculoskelet Disord* 20:80
27. Whyte MP et al (2012) Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. *N Engl J Med* 366:904–913
28. Hofmann CE et al (2019) Efficacy and safety of asfotase alfa in infants and young children with hypophosphatasia: a phase 2 open-label study. *J Clin Endocrinol Metab* 104:2735–2747
29. Whyte MP et al (2019) Asfotase alfa for infants and young children with hypophosphatasia: 7 year outcomes of a single-arm, open-label, phase 2 extension trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7:93–105
30. Kishnani PS et al (2017) Monitoring guidance for patients with hypophosphatasia treated with asfotase alfa. *Mol Genet Metab* 122:4–17

Verminderte Mineralisation des Knochens: Rachitis und Osteomalazie

Zu den Kursen dieser Zeitschrift: Scannen Sie den QR-Code oder gehen Sie auf www.springermedizin.de/kurse-monatsschrift-kinderheilkunde

? Was ist ein klassischer Risikofaktor einer kalzipenischen Rachitis/Osteomalazie?

- ☐ Regelmäßige Sonnenexposition
- ☐ Adhärenz zur empfohlenen Rachitisprophylaxe im 1. Lebensjahr
- ☐ Neugeborenes einer dunkelhäutigen Mutter
- ☐ Ausgewogene Ernährung, einschließlich regelmäßigem Konsum von Milchprodukten
- ☐ Heller Hauttyp

? Ein 2 Jahre alter Junge ohne relevante Vorerkrankungen kommt in Begleitung der Mutter zu Ihnen in die Praxis. In der klinischen Untersuchung fallen Genua vara auf. Das Kind ist afrikanischer Abstammung und wird ausschließlich mit Muttermilch ernährt. Laborchemisch und radiologisch zeigen sich eindeutige Zeichen einer kalzipenischen Rachitis. Wie behandeln Sie Ihren Patienten?

- ☐ Stoßtherapie mit 150.000 IU/Tag Ergocalciferol
- ☐ Substitution von 3000–6000 IU/Tag Alfacalcidol und 500 mg/Tag Kalzium für 12 Wochen
- ☐ 3000–6000 IU/Tag Cholecalciferol und 500 mg/Tag Kalzium für 12 Wochen
- ☐ Dauerhafte Substitution von 600 IU/Tag Cholecalciferol
- ☐ Substitution von 3000–6000 IU/Tag Cholecalciferol für 3 Wochen

? Welche Aussage zur Pathophysiologie der Rachitis und Osteomalazie ist richtig?

- ☐ Osteomalazie kann nur bei Erwachsenen entstehen.
- ☐ Rachitis und Osteomalazie repräsentieren Manifestationen an Wachstumsfuge und bestehendem Knochengewebe.
- ☐ Rachitis und Osteomalazie werden primär durch zu geringe Kalziumeinlagerungen in den Knochen verursacht.
- ☐ Osteomalazie bezeichnet den gesteigerten Abbau des Knochengewebes im Alter.
- ☐ Durch die gestörte Apoptose der Osteoklasten kommt es zur Hypomineralisation an der Wachstumsfuge.

? Welche bildgebenden/histologischen Veränderungen sind typisch bei Patienten mit Rachitis?

- ☐ Im Röntgen zeigt sich eine reguläre Wachstumsfuge ohne Auffälligkeiten.
- ☐ In der Knochenbiopsie findet sich eine Osteoporose.
- ☐ Im lateralen Wirbelsäulenröntgen finden sich Wirbelkörperfrakturen.
- ☐ Im histologischen Präparat reicht die Zone der hypertrophen Chondrozyten weit in die primäre Spongiosa.
- ☐ Im MRT zeigt sich ein Knochenmarködem bei regulärer Wachstumsfuge.

? Welche Form der Rachitis wird mit der Enzyersatztherapie Asfotase alfa behandelt?

- ☐ X-chromosomale Hypophosphatämie
- ☐ Tumorinduzierte Osteomalazie
- ☐ Autosomal-dominante hypophosphatämische Rachitis
- ☐ Fanconi-Syndrom
- ☐ Hypophosphatasie

? Welche Aussage zur Pathophysiologie der kalzipenischen Rachitis ist richtig?

- ☐ Der entstehende sekundäre Hyperparathyreoidismus führt zur reduzierten renalen Phosphatrückresorption und aufgrund gesteigerter Calcitriolsynthese zur vermehrten intestinalen Kalziumabsorption.
- ☐ Durch den entstehenden sekundären Hyperparathyreoidismus kommt es zur Hypokalzämie, die die Rachitis bedingt.
- ☐ Der sekundäre Hyperparathyreoidismus entsteht, wenn die Kalziumkonzentration unter den Grenzwert 2,0 mmol/l sinkt.
- ☐ Ein Phosphatmangel spielt bei der Pathogenese der kalzipenischen Rachitis keine Rolle.
- ☐ Durch erhöhte Parathormonkonzentration kommt es zu verminderter intestinaler Phosphatabsorption.

Informationen zur zertifizierten Fortbildung

Diese Fortbildung wurde von der Ärztekammer Nordrhein für das „Fortbildungszertifikat der Ärztekammer“ gemäß § 5 ihrer Fortbildungsordnung mit 3 Punkten (Kategorie D) anerkannt und ist damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Anerkennung in Österreich: Für das Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) werden die von deutschen Landesärztekammern anerkannten Fortbildungspunkte aufgrund der Gleichwertigkeit im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt (§ 14, Abschnitt 1, Verordnung über ärztliche Fortbildung, Österreichische Ärztekammer (ÖÄK) 2013).

Hinweise zur Teilnahme:

- Die Teilnahme an dem zertifizierten Kurs ist nur online auf www.springermedizin.de/cme möglich.
- Der Teilnahmezeitraum beträgt 12 Monate. Den Teilnahmeschluss finden Sie online beim Kurs.
- Die Fragen und ihre zugehörigen Antwortmöglichkeiten werden online in zufälliger Reihenfolge zusammengestellt.

- Pro Frage ist jeweils nur eine Antwort zutreffend.
- Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70% der Fragen richtig beantwortet werden.
- Teilnehmen können Abonnenten dieser Fachzeitschrift und e.Med- und e.Dent-Abonnenten.

? Als seltene Form der Rachitis/Osteomalazie wird die Hypophosphatasie durch „Loss-of-function“-Mutationen im *ALPL*-Gen verursacht. Welcher Test sollte zur Erhärtung dieser Diagnose primär durchgeführt werden?

- ☐ Elektroenzephalographie zum Ausschluss von Krampfanfällen
- ☐ Messung der Knochendichte
- ☐ Messung von Parathormon und Calcidiol
- ☐ Zahnärztliche Untersuchung
- ☐ Messung von alkalischer Phosphatase

- ☐ Sie fragen nach familiärer Vorgeschichte einer Rachitis bzw. von O-Beinen.
- ☐ Eine niedrige Serum-Phosphat-Konzentration und ein hoher Wert der alkalischen Phosphatase sollten eine Zuweisung zum Endokrinologen nach sich ziehen.

? Was beinhaltet die konventionelle Therapie der X-chromosomalen Hypophosphatämie?

- ☐ Kalzium und Cholecalciferol
- ☐ Phosphat und aktives Vitamin D
- ☐ Phosphat und Cholecalciferol
- ☐ Asfotase alfa
- ☐ Kalzium und Phosphat

? Was ist die typische biochemische Konstellation zur Diagnose einer kalzipenischen Rachitis/Osteomalazie?

- ☐ Niedriger Serum-Kalzium-, normaler Calcidiolwert
- ☐ Niedriger Serum-Phosphat-, normaler Parathormonwert
- ☐ Hoher Wert der alkalischen Phosphatase und hoher Parathormonwert
- ☐ Hoher Serum-Phosphat-Wert und hoher Wert der alkalischen Phosphatase
- ☐ Niedriger Serum-Kalzium- und normaler Parathormonwert

? Ein 2-jähriger Patient wird in der pädiatrischen Praxis aufgrund eines Kleinwuchses und ausgeprägter Genua vara vorstellig. Welche Antwort ist falsch?

- ☐ Sie überweisen das Kind primär an eine Kinderorthopädin/einen Kinderorthopäden.
- ☐ Sie bestimmen die Konzentrationen von Vitamin D, Parathormon und alkalischer Phosphatase.
- ☐ Sie erheben eine ausführliche Ernährungsanamnese.

Hier steht eine Anzeige.