

## **196. Hypofosfatemische rachitis**

### **Synoniemen:**

Hypophosphatemia, X-linked  
Vitamin D-resistant rickets, X-linked  
Hypophosphatemic Vitamin D-resistant rickets; HPDR  
PHEX

Meest gebruikte naam:

Hypofosfatemische rachitis (PHEX)

### **Inleiding**

Hypofosfatemische rachitis is een zeldzame, erfelijke stofwisselingsziekte. Met 'stofwisseling' wordt het omzetten en verwerken van stoffen in ons lichaam bedoeld. Dat is nodig voor de opbouw van weefsels, zoals spieren, botten en organen en voor het vrijmaken van energie. De stofwisseling vindt plaats in alle cellen van ons lichaam, waar enzymen hun werk doen. Als er iets mis is met een enzym, is de stofwisseling verstoord. Een bepaalde stof kan niet meer worden omgezet en hoopt zich op in de cel, terwijl het mogelijk belangrijke product te weinig of soms helemaal niet meer gevormd wordt. Deze situatie kan tot min of meer ernstige klachten leiden. Dit noemen we een stofwisselingsziekte.

### **Achtergrond**

Het belangrijkste kenmerk van Hypofosfatemische rachitis is een afwijkende botopbouw. Het ziektebeeld lijkt in alle opzichten op rachitis (of Engelse ziekte: een botaandoening die ontstaat door een tekort aan vitamine D), maar Hypofosfatemische rachitis is ongevoelig voor alleen behandeling met vitamine D.

### *Oorzaak*

Het ziektebeeld is het gevolg van een afwijking in het PHEX-gen (phosphate regulating gene with homology to endopeptidase on the X-chromosome). Het gen codeert voor een zink-metallopeptidase. Het PHEX-eiwit is onder andere aanwezig in botten en tanden, maar niet in de nieren. Het gevolg van de ziekte is fosfaatverlies via de nieren, een afwijkende vitamine D stofwisseling en abnormale botsamenstelling.. Op een nog onbekende manier stimuleert PHEX de aanmaak van FGF23 in de osteocyte en deze verhoging van FGF23 in serum veroorzaakt het fosfaatverlies via de nieren en de stoornis in de Vitamine D stofwisseling. De fosforconcentratie in het serum wordt hierdoor verlaagd. De afwijkingen worden verspreid over het PHEX-gen gevonden. Soms is er sprake van een nieuw ontstane mutatie. Het afwijkende gen komt dan niet in de familie voor.

### *Zeldzaamheid*

Hoe vaak Hypofosfatemische rachitis voorkomt in West-Europese landen is niet bekend.

### **Symptomen**

Aan het eind van de zuigelingenperiode worden de klinische symptomen, zoals botverkromming en gestoorde lengtegroei, duidelijk. De symptomen worden duidelijk wanneer het kind start met lopen. Er is een kromming van de boven- en onderbenen, wat

leidt tot waggelgang en groeiachterstand in de lengte. Bij nader onderzoek kan dan een toegenomen polsomvang en verdikking van kraakbeen / botovergang aan de ribben worden vastgesteld (rozenkrans). Het voorhoofd kan een meer uitgesproken vorm hebben en er kan ook abnormale samengroeiing van de schedel (craniosynostose) optreden. Kinderen kunnen klagen over bot- en gewrichtspijn. Uitgesproken spierziekte is afwezig. Er is een vertraging in het doorbreken van de tanden, gestoorde glazuurvorming en een frequent optreden van tandabscessen [PHEX speelt hierbij lokaal een rol]. Mannen hebben meestal meer klachten dan vrouwen. Er zijn ook mildere vormen die op latere leeftijd duidelijk worden. Volwassenen, met name mannen, kunnen last krijgen van een stijve rug en minder beweeglijke gewrichten. Aanhechtingspijn (pijn in de pezen die de spier met het botweefsel verbinden) kan optreden. Met een goede behandeling kan de neerslag van calcium in de nieren grotendeels worden voorkomen. In een recent Engels onderzoek was de volwassen lengte bij 19 mannen 162 cm en bij 40 vrouwen 153 cm.

### **Diagnose**

De vermoedelijke diagnose wordt meestal gesteld door het uitsluiten van allerlei ziektes. Er zijn uiterst zeldzame, maar ook in België voorkomende ziekten, die sterk lijken op dit ziektebeeld, maar die een andere behandeling behoeven. Een consult van een expert is nodig.

### **Behandeling**

De behandeling bestaat uit fosfaatsuppletie en het toedienen van actief vitamine D. Gezien de mogelijke bijwerkingen (vorming van calciumneerslag in de nieren en verhoogde werking van de bijnierschlieren) dient voorzichtig te worden omgegaan met de dosis van fosfaat. Een strenge controle van de therapie is vereist. Zeker in de beginfase dienen calcium, fosfaat en de calcium-creatinineratio in de urine elke 2-3 maanden te worden gecontroleerd. Een verhoogde concentratie calcium in het bloed dient te worden vermeden. Later dienen twee keer per jaar (frequenter bij verandering van de medicatie) de gehalten calcium, fosfaat, alkalische fosfatase, parathyreoïd hormoon (bijnierschlierhormoon) en de calcium-creatinineratio in de urine te worden bepaald. Een echo-onderzoek van de nieren wordt een keer per 2 jaar uitgevoerd.

Voor volwassenen is het belangrijk tenminste actief vitamine D (1,25-dihydroxycholecalciferol) toe te dienen. Wanneer een verhoogd gehalte in serum wordt gevonden van parathormoon [ten dele nog onverklaard] zijn nieuwe behandelingsheden mogelijk [calciumreceptor blokkers]. Voorzichtigheid is aan te bevelen.

Wanneer de behandeling vanaf de zuigelingentijd wordt begonnen, kunnen botvormingen en afwijkingen aan de tanden voorkomen worden. Ook kan ten dele een groeiachterstand worden voorkomen. Toch behouden veel patiënten een kleine groeiachterstand, de ontwikkeling van de botten wordt niet helemaal genormaliseerd.

Er wordt onderzoek gedaan naar het effect van groeihormoontherapie. Recent onderzoek toont overtuigend aan dat groeihormoon therapie de lentegroei van de patienten bevordert. Het effect op de volwassen lengte is gering.

Chirurgische ingrepen, zoals het rechtmaken van onder- of bovenbeen, worden, zo mogelijk, tot na de puberteit uitgesteld.

De eerste resultaten van het subcutaan toedienen van een monoclaal antilichaam gericht tegen FGF23[en dus beperking van activiteit]zijn bekend en gunstig.Nog verder onderzoek naar de precieze dosis en overwegen van de benodigde kosten zijn nog vereist.

### **Erfelijkheid**

Hypofosfatemische rachitis is een erfelijke aandoening. Dat betekent dat kinderen die de ziekte krijgen ermee geboren worden en er niet van kunnen genezen. De meeste vormen van Hypofosfatemische rachitis zijn X-gebonden dominant erfelijk.

#### *X-gebonden dominante overerving*

Hypofosfatemische rachitis erft X-gebonden dominant over. De ziekte wordt veroorzaakt door een afwijking in het erfelijk materiaal op het X-chromosoom. Dit is één van de geslachtschromosomen. Vrouwen hebben twee X-chromosomen, mannen een X-chromosoom en een Y-chromosoom. Jongens erven altijd het Y-chromosoom van hun vader en het X-chromosoom van hun moeder. Meisjes erven van beide ouders één X chromosoom. Een ziekte erft X-gebonden dominant over als een afwijking in een gen op het X-chromosoom dominant is dan de gezonde variant.

Als de moeder met een afwijkend X chromosoom ziek is, hebben haar zonen en dochters 50% kans dat zij de ziekte erven. De zoon krijgt dan het ernstige ziektebeeld en de dochter wordt draagster met mogelijk lichte verschijnselen. Als de vader ziek is, hebben zijn dochters 100% kans dat zij de ziekte erven (vader geeft het afwijkende X-chromosoom aan zijn dochters door) en zijn zonen erven de ziekte niet (vader geeft het Y-chromosoom door).

Het is ook mogelijk dat de afwijking spontaan ontstaat bij het kind zelf. In dat geval is het niet waarschijnlijk dat broertjes of zusjes de ziekte ook krijgen.