

Ein besonderer Diabetes¹

Markus Hosch, Gieri Cathomas, Reto Krapf

Die Geschichte dieser 45jährigen Frau beginnt 1997, als sie wegen chronischer Rückenschmerzen abgeklärt wird. Densitometrisch findet man eine Osteopenie. Es fallen weiter auf: eine Kalziurie von lediglich 0,9 mmol pro 24 Stunden, eine erhöhte Aktivität der alkalischen Phosphatase sowie ein verminderter 1,25-(OH)₂-Vitamin-D-Spiegel. Man stellt die Diagnose einer Osteomalazie und behandelt mit 1000 mg Kalzium und 0,5 µg 1,25-Dihydroxycholecalciferol (Rocaltrol®) pro Tag.

Im Jahre 2000 und 2001 klagt die Patientin weiterhin über diffuse skelettale Schmerzen, welche noch zugenommen haben und sie muss wegen multilokulärer, invalidisierender Knochen- und Gelenkschmerzen hospitalisiert werden. Im Skelett-Szintigramm (Abb. 1) findet man diverse Aktivitätsanreicherungen vereinbar mit Frakturen im Bereiche von Rippen, der Femurinnenseite, Tibiaplateau und Mittelfuss beidseits.

Die relevanten Laborresultate fallen wie folgt aus: Kalzium 2,09 mmol/l (normal 2,1–2,6), Phosphat 0,41 mmol/l (0,8–1,5), Kreatinin 73 µmol/l (50–105). Kalziurie: 4,35 mmol pro 24 Stunden, Phosphaturie: 10,6 mmol pro 24 Stunden. Intaktes Parathormon: 7,2 pmol/l (normal 1,6–6,9), 1,25-(OH)₂-Vitamin D: 27 pmol/l (48–161).

Was ist die Ursache dieser Hypophosphatämie?

Tabelle 1 listet die wichtigsten Ursachen einer Hypophosphatämie auf. Eine Korrelation der Plasmaphosphatspiegel und der Phosphaturie bei unserer Patientin weist auf eine renale Ursache der Hypophosphatämie hin. Obwohl die Resultate in Abbildung 2 aus einem Tierexperiment stammen, hilft sie doch zur Erklärung des Grundes: Bei verminderter Phosphatzufuhr (PO₄-Deprivation in der Abbildung) können die Nieren sehr effizient Phosphat sparen; in unserem Falle ist also die Phosphaturie von über 10 bei einer massiven Hypophosphatämie von 0,41 mmol/l inadäquat und gleichbedeutend mit einem renal bedingten Phosphatverlust.

Somit liegt bei unserer Patientin eine Osteomalazie (multiple, typisch lokalisierte Frakturen, tiefe Vitamin-D-Spiegel) aufgrund eines renalen Phosphatverlustes («Phosphat-Diabetes») vor. Von den in der Tabelle 1 aufgeführten wichtigsten Ursachen eines renalen Phosphatverlustes können die Ketoazidose, der primäre Hyperparathyreoidismus und die Alkoholkrankheit leicht ausgeschlossen werden. Ein Fanconi-Syndrom liegt aufgrund fehlender Glukosurie und Aminoazidurie ebenfalls nicht vor.

Somit bleibt die tumorinduzierte oder so genannte, «onkogene» Osteomalazie als Ursache. Bei dieser Krankheit findet man meist mesenchymale Tumore, welche mit einem renalen Phosphatverlust und einer Osteomalazie assoziiert sind. Ein transferierbarer Faktor (früher «Phosphatonin» genannt) wurde identifiziert, welcher zu einem renalen Phosphatverlust führt. Typisch ist die Heilung der Osteomalazie und Remission des renalen Phosphatverlustes nach Tumorexstirpation.

Eine ausgedehnte Tumorsuche mit konventio-

¹ Vortrag gehalten an der Jahresversammlung der Schweizerischen Gesellschaft für Innere Medizin 2003 in Basel

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Reto Krapf
Medizinische Universitätsklinik
Kantonsspital
CH-4101 Bruderholz

reto.krapf@ksbh.ch

Abbildung 1.



Tabelle 1. Erworbene Phosphatdepletion/Hypophosphatämie.

| |
|------------------------------------|
| Verschiebung in die Zelle |
| Respiratorische Alkalose |
| Hyperalimentation |
| Verminderte Zufuhr |
| Chronische Alkoholkrankheit |
| Phosphatbinder |
| Malabsorption |
| Vitamin-D-Mangel oder Resistenz |
| Renale Verluste |
| Diabetischen Ketoazidose |
| Fanconi-Syndrom (Multiples Myelom) |
| Primärer Hyperparathyreoidismus |
| Alkoholkrankheit |
| Tumorinduzierte Osteomalazie |

Tabelle 2. Präoperativ erfolgloser Versuch einer Korrektur des Phosphatverlustes mit Octreotid.

| | vor Octreotid | Tag 6 unter Octreotid |
|------------------------------|---------------|-----------------------|
| Phosphat im Plasma (mmol/l) | 0,53 | 0,36 |
| Urinphosphat (mmol/ 24 Std.) | 33,8 | 29,3 |

Abbildung 2.

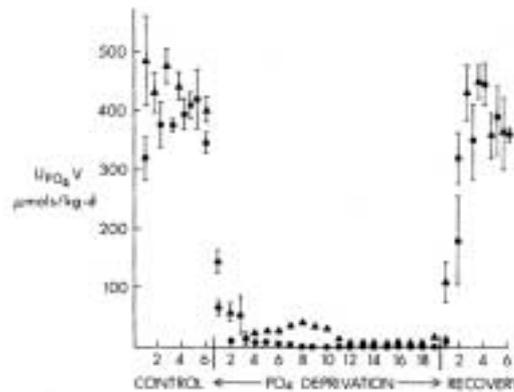
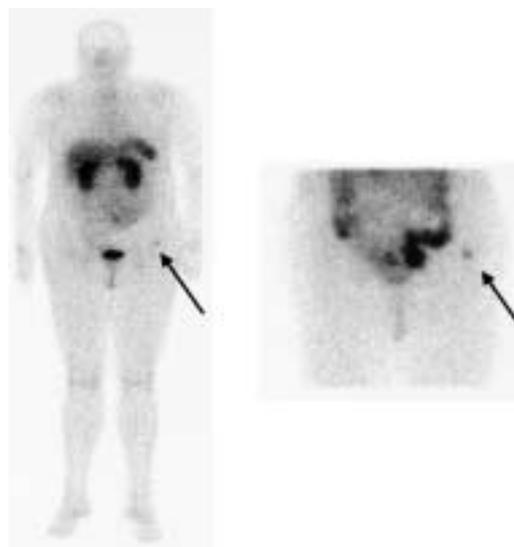


Abbildung 3.



nell-radiologischen Mitteln (Thorax- und Abdomen-CT, Mammographie) führte bei unserer Patientin aber nicht zur Identifikation eines Tumors.

An diesem Punkt war also ein Marschhalt und eine Literaturrecherche angesagt. Dabei wurden wir daran erinnert, dass mesenchymale Tumore Somatostatinrezeptoren exprimieren und dass eine Somatostatin- (Octreotid-)Szintigraphie in einigen Fällen zur Tumorlokalisation führte [1, 2]. Die Tatsache, dass in vivo Applikation von Octreotid bei einem Patienten zur Normalisierung des renalen Phosphatverlustes führte [2] und bei solchen Tumoren die Produktion eines bisher unbekanntes Wachstumsfaktors «fibroblast growth factor», FGF 23 [4] nachgewiesen wurde, waren für uns Hinweise, sowohl die Tumorlokalisation (Octreotid-Szintigraphie) zu verfeinern als auch zu versuchen, den Phosphatverlust zu korrigieren (Octreotid-Applikation).

Abbildung 3 zeigt die Resultate des Octreotid-Szintigramms, wobei eine flauere Anreicherung im Bereiche des linken Hypogastriums imponiert. Abbildung 4 zeigt die MRI-Bilder mit verschiedener Gewichtung sowohl im Quer- als auch im Sagittalschnitt. Ein scharf begrenzter kleiner Tumor im Bereiche der Bauchdecken konnte dargestellt werden. Präoperativ wurde versucht, den Phosphatverlust mit Octreotid (3 × 100 µg/Tag subkutan während 6 Tagen) zu korrigieren. Wie die Tabelle 2 zeigt, war dieser Versuch leider erfolglos.

Trotz fehlenden Ansprechens auf das Octreotid wurde der Tumor exstirpiert. Die Abbildung 5 zeigt den scharf begrenzten, aufgeschnittenen Tumor aus der Bauchwand sowie dessen histopathologisches Erscheinungsbild (Abb. 6) eines zellreichen mesenchymalen Tumors.

Postoperativ ergab sich eine sehr schnelle Korrektur des Phosphatmetabolismus (Tab. 3).

Die weitere Aufarbeitung des Tumorgewebes ergab, dass dieser mesenchymale Tumor Somatostatinrezeptoren exprimierte (Typ II) und dass der kürzlich beschriebene Wachstumsfaktor FGF-23 durch diese Tumorzellen exprimiert wurde (mRNA-Nachweis).

Somit lag bei dieser Patientin eine tumorinduzierte Osteomalazie bei einem benignen, mesenchymalen Tumor vor. Dieser Tumor hatte zur Überexpression von FGF-23 geführt, so dass sich die Frage erhebt, ob dieser Faktor für den renalen Phosphatverlust verantwortlich ist und mit dem früher als «Phosphatonin» bezeichneten phosphaturischen Faktor identisch ist. Nach Tumorexstirpation, entsprechender Elektrolyt- und Vitamin-D-Zufuhr für drei Monate war die Patientin beschwerdefrei und ist heute aktuell in anhaltender Vollremission.

Abbildung 4.



Abbildung 5.

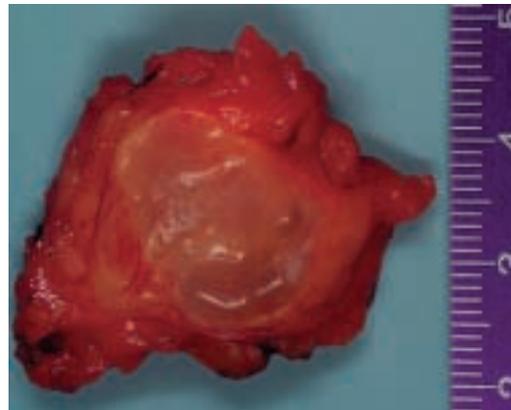
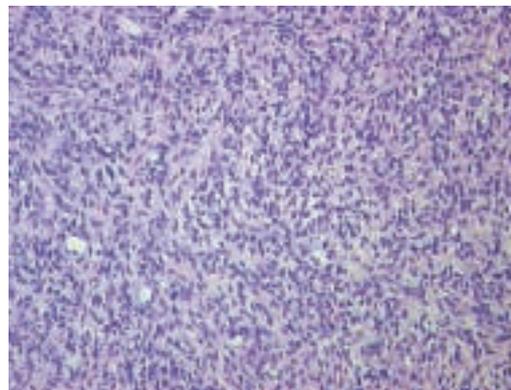


Abbildung 6.



Wie kann der Wachstumsfaktor FGF-23 zu einem renalen Phosphatverlust führen?

Zur Beantwortung dieser Frage ist es instruktiv, wenn man die tumorinduzierte Osteomalazie mit zwei seltenen angeborenen Erkrankungen, nämlich der X-chromosomalen Hypophosphatämie und der autosomal dominanten Hypophosphatämie (beide Formen als Vitamin-D-resistente Rachitis bezeichnet), vergleicht. Tabelle 4 illustriert, dass alle drei Krankheitsbilder täuschend ähnlich aussehen. Verschiedene Informationen aus dem Studium der Pathophysiologie dieser drei Krankheiten führen nun zu einem neuen Bild der Regulation des Kalzium/Phosphat-Metabolismus und vor allem der Interaktion zwischen Knochen und Nieren. Die wichtigsten Informationen werden hier kurz zusammengefasst:

Die Erforschung der molekularen Pathogenese der X-chromosomalen Hyperphosphatämie führte zur Identifizierung des Genproduktes als eine membranständige Protease, die mit dem Akronym PHEX (für phosphate-regulating with homologies to endopeptidase located on chromosome X) bezeichnet wird. Dieses Gen wird v.a. in Osteoblasten, aber nicht in den Nieren exprimiert [5, 6]. Die molekulare Pathogenese der autosomal-dominanten Hypophosphatämie liegt in einer «missense»-Mutation im Gen des FGF-23, welche zur Folge hat, dass das mutante Protein resistent gegenüber proteolytischer Spaltung wird [7]. Das in den Osteoblasten produzierte Enzym (PHEX) spaltet also FGF-23 proteolytisch und könnte durch seine Aktivität die Plasmaspiegel und damit die Aktivität des FGF-23 regulieren.

Die Zusammenhänge zwischen dem PHEX-Enzym und dem FGF-23 ergeben eine bisher unbekannt Interaktion zwischen Knochen (Osteoblasten) und den Nieren (Tubuluszelle). Diese Zusammenhänge sind in Abbildung 7 bis 10 schematisch dargestellt. FGF-23 könnte –

Tabelle 3. Postoperativ schnelle Korrektur des Phosphatmetabolismus.

| | vor Operation | 24 Stunden postoperativ |
|---------------------------------|---------------|-------------------------|
| Plasmaphosphat (mmol/l) | 0,36 | 0,92 |
| Phosphat im Urin (mmol/24 Std.) | 29,3 | 16,6 |

Tabelle 4. Vergleich tumorinduzierte Osteomalazie mit X-chromosomaler Hypophosphatämie und autosomal-dominanter Hypophosphatämie.

| Tumorinduzierte Osteomalazie | X-chromosomale Hypophosphatämie (Vitamin-D-resistente Rachitis) | Autosomal-dominante Hypophosphatämie (Vitamin-D-resistente Rachitis) |
|------------------------------|---|--|
| Renaler Phosphatverlust | Renaler Phosphatverlust | Renaler Phosphatverlust |
| Osteomalazie, Myopathie | Rachitis, Kleinwuchs | Rachitis, Kleinwuchs |
| Inadäquat tiefes Calcitriol | Inadäquat tiefes Calcitriol | Inadäquat tiefes Calcitriol |
| Tumorassoziiert | Hyp-Maus | |

Abbildung 7.
PHEX und FGF-23:
Knochen und Niere.

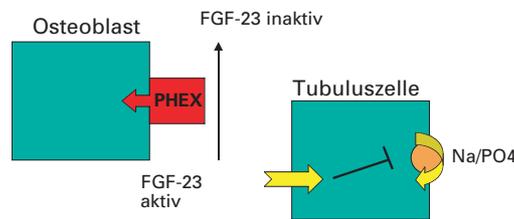


Abbildung 8.
PHEX und FGF-23:
Tumorinduzierte Osteomalazie.

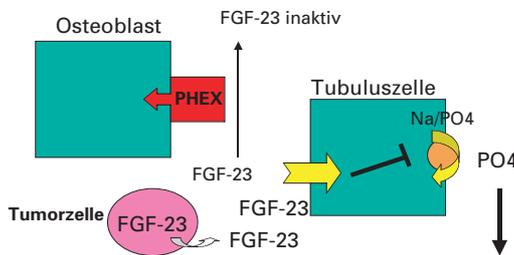


Abbildung 9.
PHEX und FGF-23: X-chromosomale Hypophosphatämie.

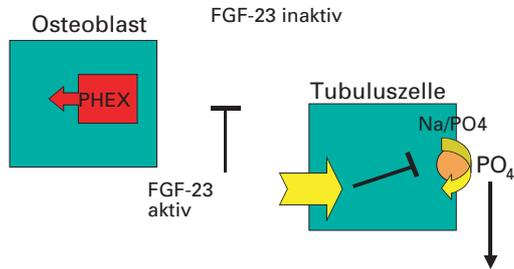
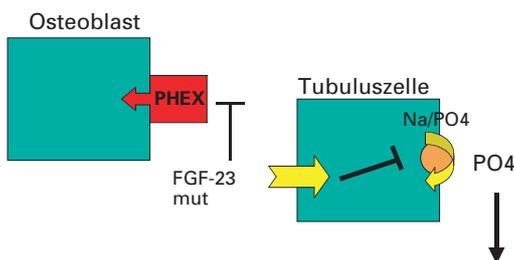


Abbildung 10.
PHEX und FGF-23:
Autosomal-dominante Hypophosphatämie.



die experimentelle Evidenz muss noch geführt werden – mit einem Angriffspunkt am proximalen Nierentubulus die Phosphatrückresorption durch Hemmung des Natrium/Phosphat/Co-Transporters blockieren und somit zur Phosphaturie führen. Eine Phosphaturie wird verhindert, wenn das FGF-23 durch die Protease PHEX in den Osteoblasten inaktiviert wird. Die Abbildungen 7 bis 10 illustrieren, wie dieses System bei den drei beschriebenen Krankheitsbildern wahrscheinlich verändert wird: Bei der tumorinduzierten Osteomalazie (Abb. 8) führt die Überexpression des FGF-23 in Tumorzellen zu einer Hemmung des Phosphattransportes, weil die Kapazität der Protease PHEX überschritten wird. Bei der X-chromosomalen Hyperphosphatämie (Abb. 9) führt ein Defekt an der Protease PHEX zu einer fehlenden Inaktivierung des normal produzierten FGF-23 und deshalb zu einer Phosphaturie. Bei der autosomal-dominanten Hyperphosphatämie schliesslich kann der mutierte FGF-23 durch die normal exprimierte Protease PHEX nicht inaktiviert werden, scheint aber seine Aktivität am Nierentubulus im Hinblick auf den Phosphattransport zu erhalten und führt deshalb zur Phosphaturie (Abb. 10).

Schlussfolgerungen und Quintessenzen

Dieser Fall hat Anlass gegeben, folgende neue Erkenntnisse zusammenzustellen:

- FGF-23 ist ein Wachstumsfaktor und in dieser Form ein zirkulierendes, phosphaturisches Hormon.
- Die Aktivität des FGF-23 wird wahrscheinlich durch die Protease PHEX im Knochen reguliert.
- Die Überexpression von FGF-23 durch Tumore führt zu einer tumorinduzierten Osteomalazie.
- Die Bedeutung des FGF-23 in der normalen Phosphathomöostase und damit der Integrität des Skelettes ist noch nicht bekannt.
- Der Wirkungsmechanismus (renaler Phosphattransport) und der Produktionsort von FGF-23 sind noch nicht geklärt.
- Der PHEX/FGF-23-Regelkreis könnte für die Regulation des Kalzium/Phosphat- und Knochenmetabolismus eine wichtige zweite Achse (neben Parathormon/Vitamin D) sein.
- Es ist bekannt, dass FGF-23 mit der Parathormon/Vitamin-D-Achse interferiert (Suppression der 1-Alpha-Hydroxylase, damit der Bioaktivierung von Vitamin D).
- Offen bleibt, ob es noch weitere regulierende Faktoren des Phosphattransportes gibt (Stanniokalzine etc.).

Literatur

- 1 Reubi JC, Waser B, Laissue JA, Gebbers JO. Somatostatin and vasoactive intestinal peptide receptors in human mesenchymal tumors: in vitro identification. *Cancer Res* 1996;56:1922-31.
- 2 Shimada T, Mizutani S, Muto T, Yoneya T, Hino R, et al. Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:6500-5.
- 3 Jan de Beur SM, Streeten EA, Civelek AC, McCarthy EF, Uribe L, et al. Localisation of mesenchymal tumours by somatostatin receptor imaging. *Lancet* 2002;359:761-3.
- 4 Seufert J, Ebert K, Müller J, et al. Octreotide therapy for tumor-induced osteomalacia. *N Engl J Med* 2002;346:1833-88.
- 5 No authors listed. A gene (PEX) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. the HYP Consortium. *Nat Genet* 1995;11:130-6.
- 6 Beck L, Soumounou Y, Martel J, Krishnamurthy G, Gauthier C, Gooder CG, Tenenhouse HS. Pex/PEX tissue distribution and evidence for a deletion in the 3' region of the Pex gene in X-linked hypophosphatemic mice. *J Clin Invest* 1997;99:1200-9.
- 7 No authors listed. Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23. The ADHR Consortium. *Nat Genet* 2000;26:345-8.