

Journal für  
**Mineralstoffwechsel**

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Hypophosphatasie - aktuelle**

**Diagnostik und Therapie**

Beck C, Stenzel M, Schneider P

Girschick HJ

*Journal für Mineralstoffwechsel &*

*Muskuloskeletale Erkrankungen*

*2009; 16 (3), 116-122*

**Homepage:**

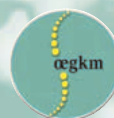
**[www.kup.at/  
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica  
[www.kup.at/mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)



Offizielles Organ der  
Österreichischen Gesellschaft  
zur Erforschung des Knochens  
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft  
für Orthopädie und  
Orthopädische Chirurgie



Österreichische  
Gesellschaft  
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

# Hypophosphatasie – aktuelle Diagnostik und Therapie

C. Beck<sup>1</sup>, M. Stenzel<sup>2</sup>, P. Schneider<sup>3</sup>, H. J. Girschick<sup>1</sup>

**Kurzfassung:** Die Hypophosphatasie (HP) ist eine seltene, autosomal rezessiv vererbte Erkrankung des Knochenstoffwechsels mit verminderter Aktivität der gewebeunabhängigen alkalischen Phosphatase (TNSAP) und Akkumulation von nicht abgebauten Stoffwechselprodukten. Sie ist charakterisiert durch eine generelle Störung der Knochenmineralisation mit nachfolgenden Knochenverformungen, Frakturen oder auch chronischer nicht bakterieller Osteomyelitis. Nierenbeteiligung mit Nephrokalzinose, Zahnveränderungen bzw. vorzeitiger Zahnverlust, des weiteren Kraniosynostosen sind bekannt. Kürzlich konnten wir zeigen, dass der klinische Phänotyp der infantil-juvenilen Form unter anderem durch Entzündung von Gelenken und Knochen beeinflusst wird. Der genaue Pathomechanismus, der zur Zellaktivierung mit resultierender Knochenentzündung und Gewebsdestruktion führt, ist noch nicht endgültig geklärt. Nach dem aktuellen Stand der Forschung scheinen akkumulierende Kalziumpyrophosphatkristalle, die zur Aktivierung von Rezeptoren des angeborenen Immunsystems und nachfolgend verschiedener komplexer in-

flammatorischer Signalkaskaden führen, hierbei eine entscheidende Rolle zu spielen.

Die Diagnosesicherung erfolgt mithilfe laborchemischer Analysen, genetischer Testung und radiologischer Bildgebung. Gerade aufgrund der Vielseitigkeit der möglichen klinischen Symptome ist eine enge Anbindung an ein mit HP-Patienten erfahrenes Zentrum mit multidisziplinärer Betreuung (Pädiatrie, Radiologie, Orthopädie, Neurochirurgie, Kieferorthopädie und Parodontologie, desweiteren Physiotherapie und Ernährungsberatung) von entscheidender Bedeutung. Da derzeit kurative Therapien, z. B. eine Enzyersatztherapie, noch nicht evaluiert sind, stehen aktuell symptomatische Therapieansätze im Vordergrund der Behandlung.

**Abstract: Hypophosphatasia – Recent Diagnostics and Therapy.** Hypophosphatasia (HP) is an inborn error of bone metabolism transmitted as an autosomal recessive trait. It is characterized by a reduced activity of the tissue-nonspecific isoenzyme of alkaline phosphatase (TNSAP) and elevated concentrations of its substrates including

pyrophosphates. Clinical symptoms include defective bone mineralisation with bone deformities, fractures and recently defined chronic non-bacterial osteomyelitis. Renal damage due to calcification, dental abnormalities with premature loss of dentition and craniosynostosis are further symptoms. Knowledge of the mechanisms underlying cell activation leading to inflammation and tissue destruction is still limited in HP. Recent investigations have provided evidence that calcium pyrophosphate crystals are involved in activating inflammatory signal transduction pathways via different receptors of the innate immune system.

Laboratory assays, genetic counselling and testing, and radiologic imaging can confirm the diagnosis. Because symptoms are highly variable in their clinical expression, patients should be followed by a HP-experienced multidisciplinary team (paediatrician, radiologist, orthopaedic surgeon, neurosurgeon, dentist, physiotherapist). At the moment symptomatic treatment is most important because a curative therapy, like enzyme replacement therapy, is not yet available. **J Miner Stoffwech 2009; 16 (3): 116–22.**

## Abkürzungen

AP	Alkalische Phosphatase
HP	Hypophosphatasie
IL-1R	Interleukin-1-Rezeptor
IL-1 $\beta$	Interleukin-1 $\beta$
iPP	anorganisches Pyrophosphat
NALP3	NACHT-leucin-rich repeat and pyrin-domain-containing protein 3
PEA	Phosphoethanolamin
PLP	Pyridoxal 5-phosphat
pQCT	periphere quantitative Computertomographie
TLR	Toll-like-Rezeptor
TNSAP	gewebeunabhängige alkalische Phosphatase
TREM-1	triggering receptor expressed on myeloid cells 1

## Definition, Häufigkeit und Vererbung

Die Hypophosphatasie (HP) ist eine seltene angeborene Erkrankung des Knochen- und Mineralstoffwechsels, die erstmals vor mehr als 50 Jahren beschrieben wurde. Sie wird meist autosomal rezessiv vererbt und beruht auf Mutationen im chromosomalen Genlocus 1p36.1, welcher für die gewebe-

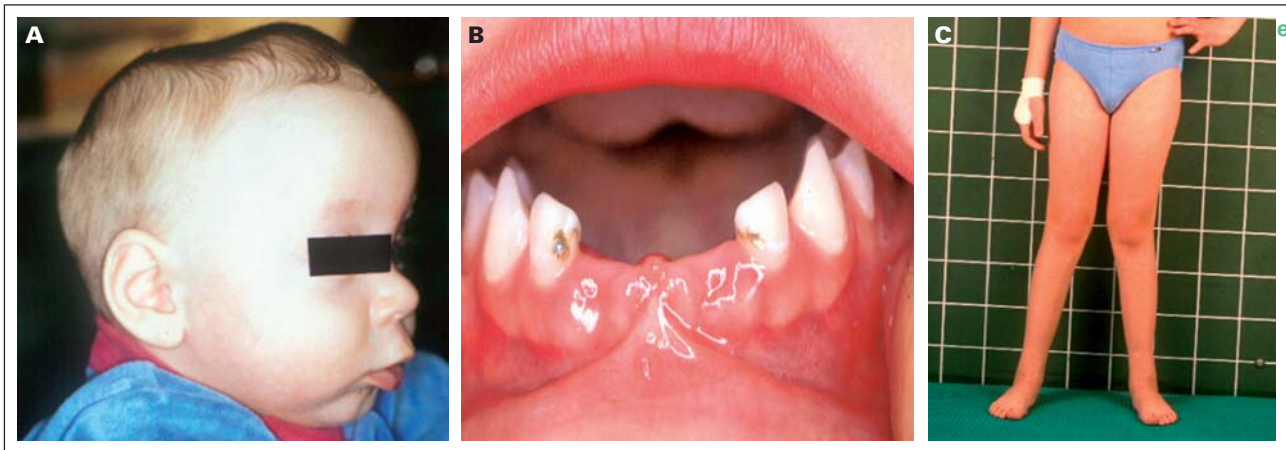
unspezifische alkalische Phosphatase (TNSAP) kodiert [1, 2]. Inzwischen sind bereits mehr als 190 verschiedene ursächliche Mutationen bekannt, die zu einer reduzierten Aktivität der TNSAP führen [3]. Inwieweit eine Akkumulation der von der TNSAP nicht abgebauten Substrate mit der generellen Minderung der Knochenmineralisation mit nachfolgenden Knochenverformungen, Frakturen, Klein- und Minderwuchs, Arthrose/Gicht-ähnlichen Symptomen oder mit starken Schmerzen pathophysiologisch assoziiert ist, ist derzeit noch unklar [3–6]. Die Inzidenz wird auf etwa 1:100 000 Einwohner geschätzt. Die Prävalenz betroffener Kinder beträgt derzeit etwa 200 in Deutschland. Durch die Seltenheit der Erkrankung und die Vielzahl ihrer möglichen Symptome, die denen anderer Erkrankungen ähneln können, ist die Diagnosestellung schwierig und oft verspätet. Es besteht ein ausgeprägtes Informationsdefizit von Arzt- und Betroffenen-Seite, so dass zu vermuten ist, dass eine hohe Dunkelziffer von moderaten und nicht diagnostizierten Formen existiert. Durch die autosomal rezessive Vererbung werden defekte Gene unerkannt in Familien weitergegeben. Der klinische Verlauf ist sehr variabel. Studien belegen eine gute Korrelation von Genotyp und Phänotyp, d. h. Patienten mit milden Formen besitzen Mutationen, die noch mit einer beträchtlichen Restaktivität der TNSAP einhergehen, während Patienten mit schweren Formen zum Teil Mutationen besitzen, infolge derer keine oder nahezu keine Aktivität der TNSAP mehr nachgewiesen werden kann [3].

Aus der <sup>1</sup>Abteilung für Pädiatrische Rheumatologie, Immunologie und Osteologie, Kinderklinik und Poliklinik, <sup>2</sup>Abteilung für Pädiatrische Radiologie, Institut für Röntgendiagnostik, <sup>3</sup>Klinik für Nuklearmedizin, Universität Würzburg, Deutschland.

**Korrespondenzadresse:** Prof. Dr. med. Hermann J. Girschick, Funktionsbereich Pädiatrische Rheumatologie, Immunologie und Osteologie, Kinderklinik und Poliklinik der Universität Würzburg, D-97080 Würzburg, Josef-Schneider-Straße 2, E-Mail: Hermann.Girschick@mail.uni-wuerzburg.de

## Klinische Symptome und Klassifikation

Anhand von Ausprägungsgrad und Manifestationsalter werden 5 Formen unterschieden.



**Abbildung 1:** Klinische Symptome bei infantil-juveniler Hypophosphatasie. **Bild A** zeigt ein Kleinkind mit einer prämaturnen Sagittalnahtsynostose und einem daraus resultierenden Kahnschädel und Fontanellenhöcker. **Bild B** zeigt den vorzeitigen Verlust von Milchzähnen sowie Karies im Bereich des Unterkiefers bei einem betroffenen Kleinkind. **Bild C** zeigt ein Schulkind mit Genua valga.

- Die perinatale Form ist die schwerwiegendste Form. Die Überlebensprognose ist hier infaust. Sie kann aufgrund einer ausgeprägten Hypomineralisation von Knochen deformitäten, Störungen des Kalzium/Phosphat-Metabolismus, schwer zu therapierbaren Krampfanfällen, einer Lungenhypoplasie bis hin zur Totgeburt oder zum Tod nach wenigen Lebenstagen führen [7].
- Eine etwas milder verlaufende Form ist die infantile Form, welche sich im Säuglingsalter mit ausgeprägten Rachitis-Zeichen, einer prämaturnen Kraniosynostose, Irritierbarkeit, Krampfanfällen, Schluckstörungen und Nephrokalzinose bei Hyperkalziurie äußern kann. Auch hier ist die Prognose deutlich eingeschränkt und betroffene Säuglinge sterben meist im ersten Lebensjahr. Aufgrund des charakteristischen Krankheitsbildes und der schweren Ausprägung werden diese Formen in der Regel klinisch erkannt [1, 8].
- Differenzialdiagnostische Schwierigkeiten in der Einschätzung machen die milderen Formen, zuallererst die kindliche Form der HP (Abb. 1). Die Symptome werden hier meist nach dem ersten Lebensjahr manifest mit Kleinwuchs/Gedeihstörung, Zeichen der Rachitis, verzögertem Laufenlernen, einem auffälligen Gangbild (Watschelgang), Muskelschwäche, chronischen Schmerzen insbesondere der unteren Extremitäten, vorzeitigem atraumatischem Zahnverlust, Appetitlosigkeit/Übelkeit und Verdauungsproblemen [1, 3, 5, 9].
- Die adulte Form ist charakterisiert durch Osteomalazie, Chondrokalzinose, Osteoarthropathie, Ermüdungsfrakturen im mittleren Lebensalter, Nackensteifigkeit/Pseudo-Meningitis und Nierenfunktionsstörungen/-steine. In der Kindheit der betroffenen Erwachsenen bestand oftmals eine milde Rachitis.
- Die Odontohypophosphatasie ist gekennzeichnet durch vorzeitigem Verlust der Milchzähne und/oder ausgeprägten Karies. Meist besteht keine Assoziation zu knöchernen Defekten des Skelettsystems [1, 3, 9].

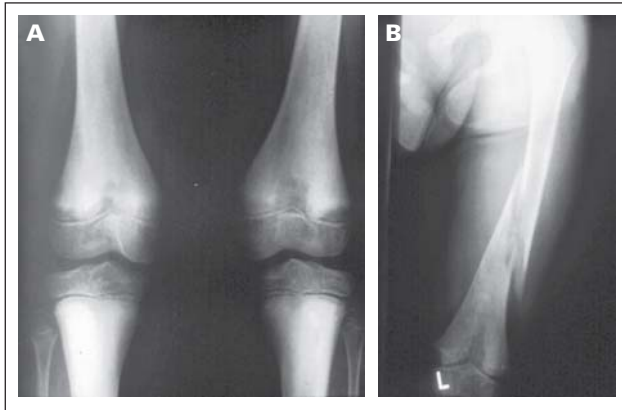
Die Bandbreite der klinischen Symptome ist insgesamt sehr groß, die Diagnose deshalb oft schwierig. Die verschiedenen Formen zeigen immer wieder Überschneidungen. So geben Patienten mit adulter HP oftmals retrospektiv bereits klinische Symptome in der Kindheit an.

Des Weiteren finden sich Zahnauffälligkeiten bei der kindlichen wie auch der adulten Form. Diese bestehen in einem abnormen Schmelz-, Dentin- und Zementgerüst, vergrößerter Pulpa und vorzeitigem Verlust von Milchzähnen und/oder bleibenden Zähnen. Oftmals klagen Patienten über Schwäche, Steifheit und Schmerzen der unteren Extremitäten, die möglicherweise durch Mikrofrakturen des hypomineralisierten und strukturell insuffizienten Knochen bedingt sein können [5, 10, 11]. Eine exzessive Prostaglandinproduktion durch fehlende Pyrophosphatelimination ist auch zu diskutieren.

Differenzialdiagnostisch abzugrenzen sind insbesondere Formen der Rachitis, Osteoporose, Osteogenesis imperfecta, Morbus Paget, Achondroplasia, Parodontose, aber auch Knochtumoren (z. B. Osteosarkom).

## ■ Ätiologie und Pathogenese

Die TNSAP, ein Isoenzym der alkalischen Phosphatase (AP), ist ein Plasmamembran-gebundenes Glykoprotein und spielt eine wesentliche Rolle bei der Kristallisierung von Hydroxylapatit und somit beim Aufbau gesunder Zähne und Knochen. Die exakte Funktion der AP ist bis heute nicht vollständig geklärt. Die TNSAP spaltet insbesondere anorganisches Pyrophosphat (iPP), welches aus dem Energiestoffwechsel anfällt ( $ATP \rightarrow AMP$  und PP). Damit wird Phosphat gewonnen, das in speziellen Ausstülpungen der Osteoblasten zusammen mit Kalzium zu Hydroxylapatit-Kristallen präzipitiert, dem eigentlichen Knochengrundstoff, der in die Kollagenmatrix der Knochen eingelagert werden kann [1, 2, 4, 6]. Bei verminderter Aktivität der TNSAP dagegen resultiert eine insuffiziente Knochenmineralisation mit weichen, aber auch spröden Knochen, die zu Deformierungen und Frakturen neigen [5] (Abb. 2). Der Zahnzement ist i. d. R. fehlstrukturiert oder fehlt vollständig. Entsprechend kommt es zu einer fehlerhaften Ausbildung des Zahnhalteapparats mit verminderter Vertikalentwicklung des zahntragenden Knochens (Alveolarfortsatz). Dies ist mit einem Tastinstrument als erhöhte „Sondierungstiefe“ bestimmbar. Der Zahnverlust selbst resultiert offenbar aus der unzureichenden Verankerung der Zahnwurzel im Knochen sowie aus resorptiven Vorgängen, die aus dem direkten Kontakt zwischen



**Abbildung 2:** Konventionell radiologische Diagnostik. **Röntgenbild A** zeigte ein a. p.-Röntgenbild beider Kniegelenke. HP-typisch ist die inhomogene Knochenstruktur mit hypomineralisierten (Looser-Zonen) und kompensatorisch hypermineralisierten Regionen. **Bild B** zeigt eine Femurfraktur nach Bagateltrauma bei insgesamt inhomogener Knochenstruktur und pathologischer Mineralisation des distalen Femurs.

dem Dentin der Zahnwurzel und dem Knochen entstehen. Beschrieben wird auch eine Unterentwicklung des Zahnschmelzes (Hypoplasie), was zu einem verstärkten Auftreten von Karies beitragen kann [12].

Des Weiteren kommt es zur Akkumulation von nicht abgebauten Stoffwechselprodukten der TNSAP. Es finden sich erhöhte Konzentrationen von anorganischem Pyrophosphat (iPP), Pyridoxalphosphat (Kofaktor von Vitamin B<sub>6</sub>) und Phosphoethanolamin in Blut, Urin und Geweben [1, 5]. Speziell das anorganische Pyrophosphat hemmt aktiv die Knochenmineralisation. Es verbindet sich außerhalb der Osteoblasten mit Kalzium, lagert sich in kristalliner Form in Gelenken, Muskulatur, Arterien sowie Nieren ab und bedingt somit eine „Versalzung“ von Geweben.

Wir haben feststellen können, dass eine chronische Knochenentzündung bei der HP bei einer Vielzahl von Patienten eine entscheidende Rolle spielt. Diese Entzündungsvorgänge sind offensichtlich eine Folge des Knochenstoffwechseldefektes und entstehen durch die Akkumulation der von der TNSAP nicht abgebauten Substrate, insbesondere durch Kalziumpyrophosphatkristalle, welche – ähnlich den Uratkristallen bei der Gicht – Entzündungsvorgänge hervorrufen können [9–11, 13–15]. Der genaue Pathomechanismus, der zur Zellaktivierung mit resultierender Entzündung und Gewebsdestruktion führt, ist aktuell noch nicht endgültig geklärt. Nach dem Stand der aktuellen Forschung scheinen Rezeptoren des angeborenen Immunsystems maßgeblichen Anteil an der kristallinduzierten Inflammation zu haben. Es konnte gezeigt werden, dass Toll-like-Rezeptoren (TLRs), Interleukin-1-Rezeptoren (IL-1R), TREM-1 (triggering receptor expressed on myeloid cells 1) und das NALP3- (NACHT-leucin rich repeat and pyrin-domain-containing protein 3-) Inflammasom (auch Cryopyrin, CIAS1 oder NLRP3 genannt) durch Kalziumpyrophosphatkristalle aktiviert werden können [13–35]. Durch die Aktivierung verschiedener komplexer inflammatorischer Signalkaskaden resultiert letztlich die Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen, Chemokinen und Matrixmetalloproteinasen. Insbesondere IL-1 $\beta$  scheint eine Schlüsselrolle in der kristallinduzierten akuten Inflammation zuzukommen [17, 22, 36–39].

Bei der kindlichen Form der HP konnte gezeigt werden, dass die Mehrzahl der Kinder einen erhöhten Serumspiegel an Entzündungsmediatoren in Form von Prostaglandin E aufweisen. Dieser Hyperprostaglandinismus könnte die auf genetischer Basis bestehende Mineralisationsstörung des Knochens verstärken, da Prostaglandine stark in den Knochenmetabolismus eingreifen können [10, 11]. Andererseits kann der erhöhte Spiegel an Prostaglandinen durch Prostaglandinsyntheseinhibitoren (NSAID) therapiert werden (siehe unten). Inwieweit die überschießende Entzündungsreaktion auch mit weiteren, klinisch noch nicht gelösten Problemen der HP wie der Kraniosynostose zusammenhängt, muss noch erforscht werden. Wir haben feststellen können, dass histologisch vergleichbare Entzündungsprozesse bei einer weiteren seltenen Erkrankung, der nicht-bakteriellen Osteomyelitis im Kindesalter (Prävalenz in Deutschland etwa 10/100 000 Kinder und Jugendliche), bestehen und konnten bei 4 von 100 Kindern auch tatsächlich einen Gendefekt der alkalischen Phosphatase nachweisen. Auf diese Weise konnten nun 2 seltene Erkrankungen in ihrer Pathophysiologie verbunden werden [10, 40, 41].

Insbesondere die Ätiologie und Pathogenese der bei HP-Patienten beschriebenen gastrointestinalen Symptome, wie Appetitlosigkeit, Übelkeit und Verdauungsprobleme sowie neurologische Auffälligkeiten (zerebrale Anfälle, Epilepsie und Pseudo-Meningitis) sind derzeit noch ungeklärt. Kraniale Deformierungen, intrazerebrale Hämorrhagie und Hypoxie werden als mögliche Ursachen der Epilepsie angesehen. Vor Kurzem konnte gezeigt werden, dass neonatale Krampfanfälle im Rahmen einer schweren HP durch die Gabe von Vitamin B<sub>6</sub> verbessert werden können [8]. Derzeit geht man davon aus, dass bei HP-Patienten die Anfallsschwelle durch eine erniedrigte intrazelluläre Konzentration von PLP (aktiver Metabolit von Vitamin B<sub>6</sub>) im Gehirn und eine verminderte PLP-abhängige Synthese von Neurotransmittern herabgesetzt ist.

## ■ Diagnostik

Die Diagnosestellung der Hypophosphatasie bereitet nicht selten erhebliche Probleme. Zum einen dadurch, dass es sich um eine seltene Erkrankung mit einer Vielzahl von Differenzialdiagnosen handelt, zum anderen können die unterschiedlichen Krankheitsformen eine große Bandbreite an verschiedenen Symptomen zeigen, die oftmals denen anderer Erkrankungen ähneln. Als Hilfestellung hierbei steht Ihnen unter anderem die website [www.hypophosphatasie.net](http://www.hypophosphatasie.net) zur Verfügung.

Auf der Grundlage der oben genannten klinischen Symptome wird die Diagnose der HP insbesondere mithilfe von laborchemischen Analysen, genetischer Testung und radiologischer Bildgebung gestellt (Tab. 1). Klassischer Weise findet sich eine Erniedrigung der alkalischen Phosphatase im Serum bzw. der TNSAP in Leukozyten unter den altersentsprechenden Normwert (Tab. 2). Die Aktivität der AP ist sowohl von Alter, Geschlecht als auch von der laborchemischen Technik bzw. den Bedingungen abhängig. Eine niedrige AP-Aktivität kann als hilfreicher diagnostischer Indikator gelten, ist jedoch nicht spezifisch für die HP und findet sich u. a. auch in der frühen Schwangerschaft, bei Anämie, Hypothyreose, Zinkmangel, Anorexie etc. [2, 4]. Generell kann man sagen: Je niedriger

die AP-Aktivität in Bezug auf den Altersnormwert (Tab. 2), desto schwerer ist in der Regel der Ausprägungsgrad der Erkrankung. Patienten mit perinataler Form weisen AP-Werte z. T. von <10–20 IU/l auf, während bei grenzwertigen oder leicht erniedrigten Werten (Werte um 100 IU/l) bei entsprechender Klinik an das Vorliegen einer milden Form (infantile oder kindliche Form) gedacht werden muss. Insbesondere Patienten mit singulären heterozygoten Mutationen bzw. autosomal dominanter Vererbung besitzen oftmals noch eine beträchtliche Restaktivität. Eine Trennung von autosomal dominantem, Compound-heterozygotem oder singulär heterozygotem Überträgerstatus ist im Alltag anhand der biochemischen AP-Restaktivität oft nur schwer möglich.

Aufgrund des Enzymmangels resultiert eine Akkumulation der Substrate, so dass erhöhte Werte für iPP, PLP und PEA in Serum und Urin nachgewiesen werden können. In der Regel ergeben sich meist normale bis leicht erhöhte Werte für Serumkalzium und -Phosphat. Auch die Kalziumausscheidung im Urin kann unter Umständen leicht erhöht sein. Eine augenärztliche und ausführliche neurologische Untersuchung sollte bei Kraniostenosen und entsprechendem klinischem Verdacht erfolgen, ggf. ergänzt durch eine invasive Hirndruckmessung.

Eine Sequenzierung des TNSAP-Gens erlaubt eine genaue Analyse vorhandener Mutationen für die HP und erscheint insbesondere bei klinischen und laborchemischen Unsicherheiten im Rahmen der Diagnosestellung oder zur Pränataldiagnostik bei von schweren Formen betroffenen Familien gerechtfertigt [1, 3]. Die genetische Testung wird routinemäßig nur an wenigen Laboratorien in Europa durchgeführt, Hinweise hierzu findet man unter [www.hypophosphatasie.net](http://www.hypophosphatasie.net). Eine genetische Beratung sollte auf jeden Fall vor einer Analyse erfolgen [3].

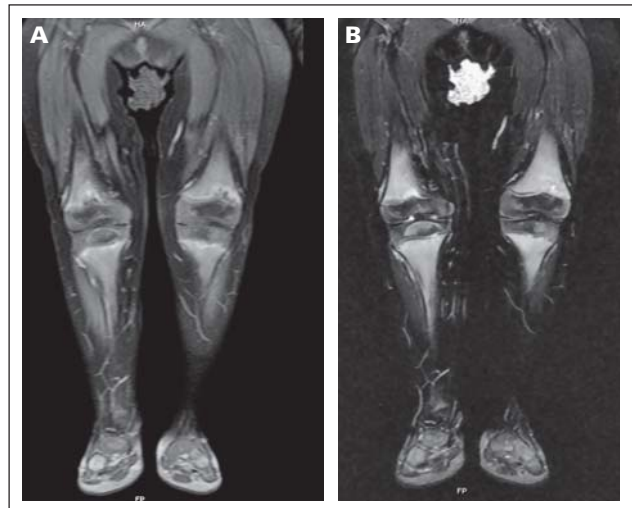
**Tabelle 1:** Übersicht zur Diagnostik bei Verdacht auf Hypophosphatasie

- Klinische Symptomatik
- Labor: Erniedrigt: AP im Serum, TNSAP in Leukozyten  
Erhöht: iPP, PEA, PLP in Serum oder Urin  
Mögliche Störung: Kalzium und Phosphat im Serum
- Genetik
- Radiologische Diagnostik: Röntgen, MRT, ggf. Ganzkörper-MRT
- Knochendichtemessung: pQCT
- Zahnärztliche/kieferchirurgische Untersuchung
- Neurologische Untersuchung
- Augenärztliche Untersuchung

**Tabelle 2:** Übersicht zur laborchemischen Diagnostik

<b>Alkalische Phosphatase:</b>	
AP im Serum (37°C, IFCC Methode):	
Säuglinge	110–590 IU/l
Kleinkinder	110–550 IU/l
Schulkinder	130–700 IU/l
Frauen	55–147 IU/l
Männer	62–176 IU/l
<b>TNSAP:</b>	2–18 nmol/min mg protein
<b>PLP im Plasma:</b>	5–30 ng/ml
<b>PEA im Serum/Plasma:</b>	0–60 µmol/l
<b>PEA/Kreatinin im Urin:</b>	9–25 mmol/mol Kreatinin

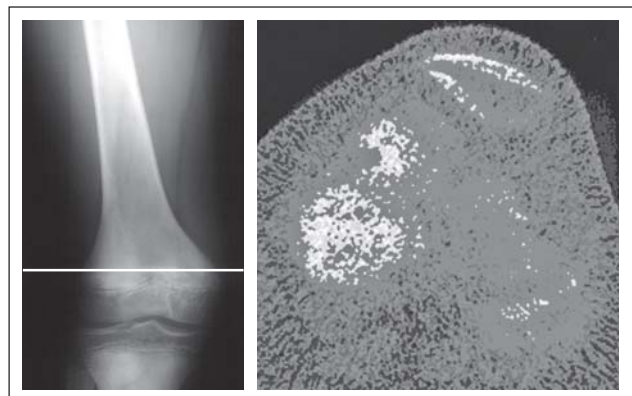
Hierbei handelt es sich um die Normalwerte des Labors der Autoren, insbesondere zutreffend zur Diagnostik der kindlichen HP. Abweichungen abhängig von Alter, Geschlecht, Laborbedingungen etc. sind möglich.



**Abbildung 3:** Magnetresonanztomographie. **Bild A:** MRT (T1w, fett-supprimiert, post KM i.v.) koronar: deutliche Irregularität der metaphysären Endabschnitte. Eine verstärkte Kontrastmittel- (KM-) Aufnahme weist auf eine Hyperämie oder eine vermehrte Vaskularisation hin. **Bild B:** MRT (stark T2-gewichtet mit Fettsuppression, TIRM-Sequenz) koronar: deutlich erhöhtes Signal in dieser ödemsensitiven TIRM-Sequenz in den Metaphysen beider Tibiae und Femora, weist auf inflammatorische Veränderungen hin.

Generell sollte zur Beurteilung der Knochen eine konventionelle Röntgenaufnahme z. B. der linken Hand oder eines Knies erfolgen, die ggf. durch weiterführende radiologische Diagnostik ergänzt werden kann. Insbesondere bei Frakturverdacht ist der Goldstandard sicherlich die konventionelle Röntgenaufnahme. Bei klinischem Verdacht auf ein akutes inflammatorisches Geschehen in Muskulatur, periartikulärem Weichteilgewebe sowie im Knochen ist die Durchführung einer Magnetresonanztomographie (MRT) mit Kontrastmittelgabe indiziert, bei Kindern kann auch eine Ganzkörper-MRT sinnvoll sein (Abb. 3).

Im Rahmen der interdisziplinären Betreuung sollte auch bei Beschwerdefreiheit eine regelmäßige Inspektion durch einen erfahrenen Zahnarzt/Kieferorthopäden erfolgen. Des Weiteren empfehlen wir in bestimmten Abständen die Durchführung einer peripheren quantitativen Computertomographie zur Beurteilung der Knochendichte und der exakten Knochenstruktur. Hier finden sich bei unseren Patienten typischerweise zentrale oder peripher fokale Knochendefekte bzw. hypomi-



**Abbildung 4:** Knochendichtemessung. Röntgen Knie a. p. (Rote Linie Messort der pQCT) und periphere quantitative Computertomographie (pQCT) einer Femurmetaphyse eines 10 Jahre alten Patienten zeigen eine lokale Hypermineralisation der Spongiosa bei insuffizienter Mineralisation der Compacta.

neralisierter kortikaler Knochen neben scheinbar kompensatorisch sklerosierten, metaphysär-trabekulären Knochenanteilen. Insgesamt zeigt sich eine inhomogene und mechanisch inkompetente Knochenstruktur (Abb. 2, 4) [5].

## ■ Therapie

Da bis zum aktuellen Zeitpunkt keine ursächlich wirksame Therapie der HP zur Verfügung steht, ist es von besonderer klinischer Bedeutung, symptomatische Maßnahmen und Hilfen für die Betroffenen zu erarbeiten und im Rahmen einer interdisziplinären Betreuung anzubieten. Mögliche therapeutische Angriffspunkte bieten insbesondere o. g. sekundäre biochemische Prozesse, welche vom genetischen Defekt mit beeinflusst werden und oftmals den klinischen Alltag der Erkrankung entscheidend prägen. Die klinische Heterogenität und die Seltenheit der Erkrankung erschweren die Durchführung kontrollierter klinischer Studien. Dennoch liegen zur symptomatischen Therapie kasuistische Erfahrungen vor.

Der Entzündung nachfolgender Schmerz und körperliche Leistungsschwäche mindern die Lebensqualität entscheidend, so dass erste klinische Analysen und Therapieansätze zur Schmerzunterdrückung im Alltag eine signifikante Besserung der Lebensqualität hervorrufen konnten. So konnten wir kürzlich zeigen, dass die bei vielen HP-Patienten erhöhte Serumkonzentration von Prostaglandin E<sub>2</sub> im Blut nach einer 5-wöchigen Therapie mit einem nicht-steroidalen Antiphlogistikum (NSAID) auf normale altersentsprechende Werte gesenkt werden konnte, einhergehend mit einer signifikanten Schmerzreduktion und Zunahme der körperlichen Aktivität. Nach Beendigung der Therapie hielt der Effekt für 3–4 Wochen an, so dass wir derzeit eine Therapie nach Bedarf empfehlen [11].

Es konnte gezeigt werden, dass Patienten durch die Gabe von Zink und Magnesium, die katalytischen Ionen des Enzyms, oder durch Pyridoxal-5-Phosphat keinen wesentlichen Benefit haben.

Die Ernährung mit phosphatarmer Kost wird bei erhöhten Serumkonzentrationen von Phosphat empfohlen. Insbesondere bei Kleinkindern mit HP, bei denen bereits eine Gedeihstörung vorliegt, ist eine adäquate altersentsprechende Ernährung mit Unterstützung einer professionellen Ernährungsberatung zu beachten. Die Substitution von Vitamin D sollte entsprechend den Empfehlungen für Gesunde durchgeführt werden. Eine zusätzliche, hochdosierte Vitamin-D-Therapie, wie sie für die Vitamin D-Mangel-Rachitis empfohlen wird, sollte jedoch vermieden werden. Eine zusätzliche Kalziumsubstitution kann unter Umständen zu einer Hyperkalziämie und Nierensteinbildung führen. Eine klinische und laborchemische Therapieüberwachung in einem entsprechenden Zentrum ist dauerhaft erforderlich.

Sportliche Betätigungen wie Radfahren und Schwimmen sowie Krankengymnastik zum Aufbau einer stabilen Muskulatur zur Stützung des Skeletts sind grundsätzlich sinnvoll, insbesondere im Kindesalter, wenn sich der Bewegungsapparat noch im Aufbau befindet. Des Weiteren ist von einem knochenbauenden Effekt durch gezielte körperliche Tätigkeit

auszugehen. Auf diese Weise scheint es möglich, die Symptome und den Verlauf der Krankheit positiv zu beeinflussen, wobei der Erhaltung der körperlichen Funktionsfähigkeit größte Bedeutung beizumessen ist. Bei schweren Krankheitsverläufen sind Stöße und Stürze möglichst zu vermeiden, da hieraus Frakturen resultieren können, deren Heilung langwierig und deren Therapie oft schwierig sein kann. Bei Oberschenkelbrüchen haben sich insbesondere Marknagelungen bewährt, da sie rasch Stabilität bieten und eine frühzeitige Belastung ermöglichen. Sowohl das operative als auch das konservative therapeutische Vorgehen sollte jedoch mit einem entsprechenden Zentrum abgesprochen werden.

Eine vorzeitige Verknöcherung von Schädelnähten kann zu einer Verlagerung von Anteilen des Kleinhirns in den Rückenmarkskanal (sekundäre Chiari-I-Malformation) oder einer Bildung von Flüssigkeitsspalten im Rückenmark (Hydrosyringomyelie) im Rahmen einer intrakraniellen Druckerhöhung führen. Entsprechende neurologische Symptome (Kopfschmerzen, Lähmungen, Taubheitsgefühl in den Armen) und Papillenödem (Sehnervenritt in das Auge durch die intrakranielle Druckerhöhung verquollen) erfordern eine neurochirurgische Intervention. Regelmäßige ophthalmoskopische und neurologische Untersuchungen sowie radiologische Diagnostik sind daher bei Patienten mit Kraniosynostosen dringend indiziert.

Einen weiteren Therapiepfiler stellt die kieferorthopädische und parodontologische Betreuung dar. Der Ersatz von verloren gegangenen Milchzähnen durch Kinderprothesen kann für die sprachliche Entwicklung sowie die gesamte soziale Integration der Patienten in Kindergarten und Schule sehr hilfreich sein. Bei der Planung des herausnehmbaren Zahnersatzes muss eine mögliche Lockerung der restlichen Zähne beachtet werden. Regelmäßige Kontrollen sind erforderlich. Durch den frühen Zahnverlust ist eine transversale Unterentwicklung (Breite des Kiefers) im Frontzahnbereich des Ober- und Unterkiefers möglich, was dazu führen kann, dass sich die bleibenden Frontzähne nur verschachtelt in den Zahnbogen einordnen. Korrekturen derartiger Zahnfehlstellungen sind möglich, sollten jedoch mit HP-erfahrenen Kieferorthopäden abgestimmt werden.

Die Enzymersatztherapie und die Fremdspendertransplantation sind potenzielle kurative Therapieansätze. Allerdings befindet sich erstere noch in Entwicklung. Erste Ergebnisse im Tiermodell konnten bereits vielversprechende Ergebnisse zeigen, sodass im Rahmen einer Phase-I-Studie in den USA geplant ist, gentechnisch hergestellte TNSAP bei HP-Patienten therapeutisch einzusetzen [42]. Zur Fremdspendertransplantation liegt ein kasuistischer Bericht vor.

## ■ Schlussfolgerung

Die Hypophosphatasie ist eine seltene angeborene Erkrankung, deren Diagnosestellung oftmals nicht einfach ist. Nach dem derzeitigen Stand der Forschung sind die genauen primären sowie sekundären Pathomechanismen noch nicht vollständig geklärt. Insbesondere Kalziumpyrophosphate scheinen eine entscheidende Rolle in der immunologisch vermittelten Zellaktivierung mit nachfolgender Entzündung zu spielen.

Gerade aufgrund der Variabilität der klinischen Symptome mit z. T. deutlich beeinträchtigter Lebensqualität ist eine enge Anbindung an ein mit HP-Patienten erfahrendes Zentrum mit interdisziplinärer (Pädiater, Radiologe, Orthopäde, Neurochirurg, Zahnarzt) Betreuung von entscheidender Bedeutung.

### ■ Relevanz für die Praxis

In der ärztlichen Praxis werden Kinder mit Schmerzen am Bewegungsapparat, desweiteren auch Kinder mit Kleinwuchs häufig vorgestellt. Dahinter könnte sich ursächlich eine Hypophosphatasie verbergen. Schwere Verlaufsformen werden in der Regel in der Klinik diagnostiziert, aber gerade die milder verlaufenden Formen sind schwerer erkennbar. Hier kommt dem in der Praxis tätigen Arzt eine entscheidende Rolle als Wegbereiter der Diagnostik zu. Frühzeitiger Zahnausfall ist ein derart charakteristisches Symptom, das zur Diagnosestellung führen sollte. In der Regel ergibt die einfachste Bestimmung der alkalischen Phosphatase im Serum entscheidende Hinweise.

### Literatur:

- Whyte MP. Hypophosphatasia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly S (Eds). The metabolic and molecular basis of inherited disease. McGraw-Hill, New York 1995; 4095–111.
- Whyte MP, Landt M, Ryan LM, Mulivor RA, Henthorn PS, Fedde KN, et al. Alkaline phosphatase: placental and tissue-nonspecific isoenzymes hydrolyze phosphoethanolamine, inorganic pyrophosphate, and pyridoxal 5'-phosphate. Substrate accumulation in carriers of hypophosphatasia corrects during pregnancy. *J Clin Invest* 1995; 95: 1440–5.
- Mornet E. Hypophosphatasia. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 40.
- Fedde KN, Whyte MP. Alkaline phosphatase (tissue-nonspecific isoenzyme) is a phosphoethanolamine and pyridoxal-5'-phosphate ectophosphatase: normal and hypophosphatasia fibroblast study. *Am J Hum Genet* 1990; 47: 767–75.
- Girschick HJ, Schneider P, Kruse K, Huppertz HI. Bone metabolism and bone mineral density in childhood hypophosphatasia. *Bone* 1999; 25: 361–7.
- Hessle L, Johnson KA, Anderson HC, Narisawa S, Sali A, Goding JW, et al. Tissue-nonspecific alkaline phosphatase and plasma cell membrane glycoprotein-1 are central antagonistic regulators of bone mineralization. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 9445–9.
- Shohat M, Rimoin DL, Gruber HE, Lachman RS. Perinatal lethal hypophosphatasia; clinical, radiologic and morphologic findings. *Pediatr Radiol* 1991; 21: 421–7.
- Baumgartner-Sigl S, Haberlandt E, Mumm S, Scholl-Burgi S, Sergi C, Ryan L, et al. 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* 2007; 40: 1655–61.
- Girschick HJ, Seyberth HW, Huppertz HI. Treatment of childhood hypophosphatasia with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Bone* 1999; 25: 603–7.
- Girschick HJ, Mornet E, Beer M, Warmuth-Metz M, Schneider P. Chronic multifocal non-bacterial osteomyelitis in hypophosphatasia mimicking malignancy. *BMC Pediatr* 2007; 7: 3.
- Girschick HJ, Schneider P, Haubitz I, Hiort O, Collmann H, Beer M, et al. Effective NSAID treatment indicates that hyperprostaglandinism is affecting the clinical severity of childhood hypophosphatasia. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1: 24.
- van den Bos T, Handoko G, Niehof A, Ryan LM, Coburn SP, Whyte MP, et al. Cementum and dentin in hypophosphatasia. *J Dent Res* 2005; 84: 1021–5.
- Akahoshi T, Murakami Y, Kitasato H. Recent advances in crystal-induced acute inflammation. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 146–50.
- Martinson F, Petrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* 2006; 440: 237–41.
- Shi Y, Evans JE, Rock KL. Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells. *Nature* 2003; 425: 516–21.
- Bouchard L, de Medicis R, Lussier A, Naccache PH, Poubelle PE. Inflammatory microcrystals alter the functional phenotype of human osteoblast-like cells in vitro: synergism with IL-1 to overexpress cyclooxygenase-2. *J Immunol* 2002; 168: 5310–7.
- Chen CJ, Shi Y, Hearn A, Fitzgerald K, Golenbock D, Reed G, et al. MyD88-dependent IL-1 receptor signaling is essential for gouty inflammation stimulated by monosodium urate crystals. *J Clin Invest* 2006; 116: 2262–71.
- Cheung HS. Biologic effects of calcium-containing crystals. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 336–40.
- Chuck AJ, Patrick MG, Hamilton E, Wilson R, Doherty M. Crystal deposition in hypophosphatasia: a reappraisal. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 571–6.
- Dayer JM, Evequoz V, Zavadil-Grob C, Grynepas MD, Cheng PT, Schnyder J, et al. Effect of synthetic calcium pyrophosphate and hydroxyapatite crystals on the interaction of human blood mononuclear cells with chondrocytes, synovial cells, and fibroblasts. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 1372–81.
- Drenth JP, van der Meer JW. The inflammasome – a linebacker of innate defense. *N Engl J Med* 2006; 355: 730–2.
- Hallegrua DS, Weisman MH. Potential therapeutic uses of interleukin 1 receptor antagonists in human diseases. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 960–7.
- Jones AC, Chuck AJ, Arie EA, Green DJ, Doherty M. Diseases associated with calcium pyrophosphate deposition disease. *Semin Arthritis Rheum* 1992; 22: 188–202.
- Lanzavecchia A, Sallusto F. Toll-like receptors and innate immunity in B-cell activation and antibody responses. *Curr Opin Immunol* 2007; 19: 268–74.
- Liu-Bryan R, Liote F. Monosodium urate and calcium pyrophosphate dihydrate (CPPD) crystals, inflammation, and cellular signaling. *Joint Bone Spine* 2005; 72: 295–302.
- Liu-Bryan R, Pritzker K, Firestein GS, Terkeltaub R. TLR2 signaling in chondrocytes drives calcium pyrophosphate dihydrate and monosodium urate crystal-induced nitric oxide generation. *J Immunol* 2005; 174: 5016–23.
- Mariathasan S, Monack DM. Inflammasome adaptors and sensors: intracellular regulators of infection and inflammation. *Nat Rev Immunol* 2007; 7: 31–40.
- Mariathasan S, Weiss DS, Newton K, McBride J, O'Rourke K, Roose-Girma M, et al. Cryopyrin activates the inflammasome in response to toxins and ATP. *Nature* 2006; 440: 228–32.
- Murakami Y, Akahoshi T, Hayashi I, Endo H, Kawai S, Inoue M, et al. Induction of triggering receptor expressed on myeloid cells 1 in murine resident peritoneal macrophages by monosodium urate monohydrate crystals. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 455–62.
- Ogura Y, Sutterwala F, S., Flavell R, A. The inflammasome: First line of the immune response to cell stress. *Cell* 2006; 126: 659–62.
- Reginato AM, Olsen BR. Genetics and experimental models of crystal-induced arthritis. Lessons learned from mice and men: is it crystal clear? *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 134–45.
- Sutterwala FS, Ogura Y, Flavell RA. The inflammasome in pathogen recognition and inflammation. *J Leukoc Biol* 2007; 82: 259–64.
- Takeda K, Akira S. Toll-like receptors in innate immunity. *Int Immunol* 2005; 17: 1–14.
- Ting JP, Kastner DL, Hoffman HM. CATERpillers, pyrin and hereditary immunological disorders. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 183–95.
- Uematsu S, Akira S. Toll-like receptors and innate immunity. *J Mol Med* 2006; 84: 712–25.
- Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood* 1996; 87: 2095–147.
- Ferrari D, Pizzirani C, Adinolfi E, Lemoli RM, Curti A, Ildzko M, et al. The P2X7 receptor: a key player in IL-1 processing and release. *J Immunol* 2006; 176: 3877–83.
- Schiff MH. Role of interleukin 1 and interleukin 1 receptor antagonist in the mediation of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000; 59 (Suppl 1): i103–8.
- Stylianou E, Saklatvala J. Interleukin-1. *Int J Biochem Cell Biol* 1998; 30: 1075–9.
- Girschick HJ, Raab P, Surbaum S, Trusen A, Kirschner S, Schneider P, et al. Chronic non-bacterial osteomyelitis in children. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 279–85.
- Girschick HJ, Zimmer C, Klaus G, Darge K, Dick A, Morbach H. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: what is it and how should it be treated? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007; 3: 733–8.
- Millan JL, Narisawa S, Lemire I, Loisel TP, Boileau G, Leonard P, et al. Enzyme Replacement Therapy for Murine Hypophosphatasia. *J Bone Miner Res* 2007.

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)