

Steckbrief seltene Erkrankungen

In dieser Rubrik stellen wir Ihnen kurz und knapp „Orphan Diseases“ vor, bei denen es aktuell neue Erkenntnisse zu Diagnostik und Therapie gibt.

Fachliche Betreuung:
Dr. Christina Lampe, Zentrum
Seltene Erkrankungen, Dr. Horst
Schmidt Kliniken Wiesbaden



Hypophosphatasie

Synonyme: Phosphoethanolaminurie, Rathbun-Syndrom, HPP

Prävalenz: schwere Form: 1:300.000; milde Formen: 1:6.300 (Schätzung für Europa)

Gen/Erbgang: ALPL-Gen (1p36.1-p34), das für die gewebeunspezifische Alkalische Phosphatase aus Leber, Knochen und Niere kodiert; autosomal-dominant oder autosomal-rezessiv

Befunde: defekte Knochen- und Zahnmineralisation, frühzeitiger Verlust von Milch- und bleibenden Zähnen (mit intakten Wurzeln) sowie mangelnder Aktivität der Alkalischen Serum- und Knochen-Phosphatase (AP)

Klinik: Das Erscheinungsbild der HPP kann sehr variabel sein und in allen Altersgruppen auftreten. Folgende Symptomatik ist typisch:

Skelettal: Knochenschmerzen, Skelettdeformitäten, Frakturen, X- oder O-Beine, weitere rachitische und osteomalazische Symptome; im Röntgen Demineralisationszeichen

Funktionell: Gedeihstörung, verzögertes Laufenlernen und Watschelgang

Muskulär/Rheumatologisch: Muskelschwäche, Muskel-/Gelenkschmerzen

Dental: vorzeitiger Ausfall der Milchzähne samt Zahnwurzel

Weitere Symptome können sein:

Renal: Nephrokalzinose

Respiratorisch (Säuglinge): respiratorische Insuffizienz

Gastrointestinal: schlechte Esser, Appetitlosigkeit, gelegentlich Übelkeit

Neurologisch: Vitamin-B6-abhängige Krampfanfälle, Kraniosynostose

Die HPP wird klinisch nach dem Auftreten der ersten Symptome eingeteilt: perinatal, infantil, juvenil, adult. Der Schweregrad der Symptome und die Geschwindigkeit der Progression variieren in allen Altersgruppen stark. Bei der infantilen Form kann anhaltendes Schreien aufgrund von Schmerzen auftreten sowie zögerliche Nahrungsaufnahme und mangelnder Appetit mit der Folge von zu geringem Gewichtszuwachs und verzögertem Wachstum. Bei der juvenilen Form treten erste Anzeichen erst in der Phase des Laufenlernens auf, wenn die Kinder etwa einen watschelnden Gang oder O-beziehungsweise X-Beine entwickeln. Die Differenzialdiagnose Rachitis muss durch entsprechende Tests ausgeschlossen werden.

Diagnose: Die Diagnose beruht auf Laborparametern und der molekularen Analyse des ALPL-Gens. Die Aktivität der Alkalischen Serum-Phosphatase (AP) ist bei HPP stark erniedrigt (als Faustregel ist eine AP-Aktivität von < 100 IU/ml

verdächtig für eine Hypophosphatasie), die Konzentration des Phosphoethanolamins (PEA) im Urin beziehungsweise Pyridoxal-5-Phosphat (PLP) im Serum ist erhöht; die Konzentrationen von Kalzium und anorganischem Phosphat sind bei Säuglingen teilweise erhöht, bei älteren hingegen normal. Durch Sequenzierung werden bei schwerer (perinataler und infantiler) HPP etwa 95 % der Mutationen gefunden.

Therapie: Es steht eine Enzymersatztherapie mit Asfotase alfa (Strensiq®) zur Therapie der perinatalen, infantilen und juvenilen Form in allen Altersgruppen zur Verfügung. Eine symptomatische Therapie stellen etwa nichtsteroidale Antiphlogistika bei Osteoarthritis und Knochenschmerzen sowie Vitamin B 6 bei epileptischen Anfällen dar.

Prävention: Gemäßigte Bewegung und Training zur allgemeinen Knochengesundheit; zweimal pro Jahr Kontrollbesuche beim Zahnarzt; regelmäßige Verlaufskontrollen in einem spezialisierten Zentrum.

Geschwister: Die Geschwister eines Patienten sind zu 25 % ebenfalls betroffen, zu 50 % heterozygot (entweder asymptomatisch oder mit milden Symptomen) und zu 25 % nicht betroffen.

Quellen:

1. Orpha.net
2. Mornet E, Nuenes ME. Hypophosphatasia. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1150/