

Bei niedriger alkalischer Phosphatase an Hypophosphatasie denken!

Eine erhöhte alkalische Phosphatase findet als Hinweis auf Leber- und Gallenwegserkrankungen, Vitamin-D-Mangel oder Knochentumoren regelmässig Beachtung. Einer erniedrigten AP wird oft keine besondere Bedeutung zugemessen – zu Unrecht! Eine Erniedrigung der AP findet sich bei Hypothyreose, Anämie, chronisch myeloischer Leukämie, Zinkmangel, hormonellen Verhütungsmitteln, aber auch bei einigen seltenen Erkrankungen wie der Hypophosphatasie.

Christina Lampe

Kasuistik: Gelenkschmerzen und Schwäche

Eine 45-jährige Frau stellt sich mit generalisierten Muskel- und Gelenkschmerzen sowie einer zunehmenden Abgeschlagenheit vor. Sie sei sehr sportlich und würde gewöhnlich mit ihrer Familie an den Wochenenden zum Wandern oder Mountainbiking gehen und Aktivurlaube machen. Dies sei mittlerweile jedoch nicht mehr möglich. Sie gibt an, schon verschiedene Fachärzte aufgesucht zu haben, allerdings seien die rheumatologische, orthopädische, endokrinologische und gastroenterologische Diagnostik (HLA [humanes leukozytenantigen] positiv) unauffällig gewesen. An Diagnosen gibt sie einen M. Bechterew, eine Sakroiliitis und eine Spondylarthritis an. Die weitere Anamnese ergibt, dass sie seit ihrem 4. Lebensjahr an Gelenkschmerzen leidet, weswegen die Diagnose M. Bechterew gestellt wurde. Sie habe zudem oft an Bauchschmerzen gelitten und mehrere Kuraufenthalte wegen einer Gedeihstörung gehabt. Darüber hinaus habe sie sich in der Kindheit mehrfach Frakturen ohne adäquates Trauma zugezogen, beispielsweise beidseitige Mittelhandfrakturen beim Herausstemmen aus dem Schwimmbecken mit 12 Jahren, eine Tibiafraktur mit 13 Jahren und eine Radiusfraktur mit 15 Jahren. Die Patientin befindet sich in regelmässiger rheumatologischer Kontrolle; die Vorstellung im Zentrum für seltene Erkrankungen erfolgte aufgrund einer erniedrigten alkalischen Phosphatase (AP).

MERKSÄTZE

- ▶ Eine erniedrigte alkalische Phosphatase kann mit einer verminderten Knochenmineralisierung einhergehen.
- ▶ Bei Erwachsenen mit Hypophosphatasie (HPP) wird die Diagnose im Schnitt nach ca. 10 Jahren gestellt.
- ▶ Die Vererbung einer HPP kann autosomal rezessiv und dominant erfolgen.
- ▶ Symptome einer HPP sind v. a. Muskel-/Gelenkschmerzen und Frakturen ohne adäquates Trauma.
- ▶ Bei Erkrankungsbeginn vor dem 18. Lebensjahr steht eine Enzymersatztherapie (Asfotase alfa) zur Verfügung.

Ätiologie

Die AP ist das katalysierende Enzym bei der Knochenmineralisierung: Sie dephosphoryliert anorganisches Pyrophosphat (PPi) zu anorganischem Phosphat (Pi). Dieses bildet dann zusammen mit Kalzium Hydroxylapatitkristalle, die die Bausteine von Knochen und Zähnen darstellen.

Eine geringe AP-Aktivität führt demnach zu einer verminderten Knochenmineralisierung. Zudem akkumuliert PPi, welches ein starker Inhibitor der Knochenmineralisierung ist (2, 3).

Im Nervengewebe dephosphoryliert die AP das phosphorylierte Vitamin B6 (Pyridoxalphosphat) zu Vitamin B6, sodass es die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann. Somit sind bei erniedrigter AP Vitamin-B6-abhängige Krampfanfälle möglich, und es kann zu einer Störung der Hirnreifung kommen (1).

Wichtig: Die AP ist alters- und geschlechtsabhängig. Normwerte sind im Kindes- und Jugendalter deutlich höher als im Erwachsenenalter. Die meisten Labore geben nur die Normwerte für Erwachsene an – diese müssen alterskorrigiert werden.

Die Hypophosphatasie (HPP) ist eine seltene, erblich bedingte Mineralisierungsstörung des Knochens. Es werden unterschiedliche Schweregrade beschrieben, deren Übergänge jedoch fließend sind (Tabelle 1). Bei der infantilen Form der HPP sind die betroffenen Säuglinge schwer krank. Die Kinder zeigen Skelettdeformitäten, eine Lungenhypoplasie, Ateminsuffizienzen sowie eine Gedeihstörung im Alter von weniger als 6 Monaten. Hauptsymptome der juvenilen und adulten Form der HPP sind Zahnverlust, Skelettdeformitäten, Frakturen ohne adäquates Trauma, verzögerte Frakturheilung sowie Muskel- und Gelenkschmerzen. Bei Erwachsenen mit einer juvenilen oder adulten Form wird die Diagnose mit einer durchschnittlichen Verzögerung von etwa 10 Jahren nach Auftreten erster Symptome gestellt (6) (Symptome siehe Tabelle 2).

Vererbung und Prävalenz

Aufgrund eines Gendefekts auf dem ALPL-Gen wird unzureichend AP gebildet. Es sind etwa 400 Mutationen bislang beschrieben. Die Vererbung kann autosomal rezessiv oder dominant erfolgen, die Prävalenz liegt bei 1:100 000 bis 1:300 000 (5).

Tabelle 1:

Klinische Formen der Hypophosphatasie (HPP; mod. nach [7])

Klinische Form	Alter bei Auftreten erster Zeichen/Symptome	
Perinatale Form der HPP	In utero und bei der Geburt	Prognose intrauterin/perinatal infaust
Infantile Form der HPP	< 6 Monate	Prognose infaust oft im 1. Lebensjahr 50 % der Kinder versterben (häufigste Todesursache: respiratorisches Versagen) Manchmal spontan deutliche Besserung (besonders bei Überleben des Säuglingsalters)
Juvenile Form der HPP	≥ 6 Monate bis 18 Jahre	Verbesserung bei Schluss der Wachstumsfugen möglich Skelettale Beschwerden können im Erwachsenenalter wieder auftreten
Adulte Form der HPP	≥ 18 Jahre	Wiederkehrende und anhaltende orthopädische Beschwerden Oft progressiv und beeinträchtigend
Sonderform: Odontohypophosphatasie	Jedes Alter Einzig Erkrankung der Zähne	Uneingeschränkt
Sonderform: perinatal gutartige HPP	In utero Postnataler Verlauf alle Formen möglich	Langzeitverlauf/Prognose unklar

Tabelle 2:

Weitere Symptome und Organbeteiligung der Hypophosphatasie (HPP; adaptiert nach [4])

Knochen	Pseudo- oder Insuffizienzfrakturen
	Verzögerte Frakturheilung
	Osteomalazie
Gelenke	Knochenmarködeme
	Chondrokalzinose
	Tendinosis calcarea
	Pseudogicht
Muskulatur	Arthritis
	Muskelschmerzen und Schwäche
	Schnelle Ermüdbarkeit
Zähne	Myogelosen
	Vorzeitiger Milchzahnverlust (mit Wurzel)
Niere	Karies/Parodontose
	Nephrokalzinose
	Nierensteine
Atemwege	Nierenfunktionsstörungen
	Respiratorische Insuffizienz
Verdauungssystem	Lungenhypoplasie (infantile Form)
	Stuhlnregelmässigkeiten
	Meteorismus
Zentralnervensystem	Unverträglichkeiten
	Zephalgie/Migräne
	Ängstlichkeit/Nervosität/Depression
	Vitamin-B6-abhängige Krampfanfälle
	Kraniosynostose

Diagnostik

Der erste Hinweis auf das Vorliegen einer HPP ist – neben den klinischen Symptomen – die erniedrigte alterskorrigierte AP, welche im Routinelabor bestimmt werden kann. Hinzu kommen ein erhöhtes aktiviertes Vitamin B6 (Pyridoxalphosphat)

und eine erhöhte Ausscheidung des Metaboliten Phosphoethanolamin im Urin; entsprechende Untersuchungen werden meist nur in Speziallaboren angeboten. Die Diagnose wird dann genetisch bestätigt (4).

Therapie

Da es sich bei der HPP um eine Multisystemerkrankung handelt, sind verschiedene Fachdisziplinen notwendig. Optimal ist eine Betreuung durch ein Spezialzentrum. Es sind regelmässige Verlaufskontrollen sowie symptomatische Therapien notwendig. Hierzu gehören Physiotherapie, Sport, Orthetik, Analgetika, gegebenenfalls chirurgische Korrekturen/Endoprothetik, regelmässige zahnmedizinische Kontrollen und Massnahmen sowie osteologische Medikation (mit Ausnahme von Bisphosphonaten).

Bei der infantilen und juvenilen Form der HPP ist eine Enzymersatztherapie mit Asfotase alfa subkutan mit 6 mg/kg Körpergewicht/Woche in Einzeldosen zur Behandlung der Knochenbeteiligung erhältlich (4).

Zurück zum Fallbeispiel

Die Patientin zeigte ein erhöhtes Pyridoxalphosphat im Blut sowie eine erhöhte Ausscheidung von Phosphoethanolamin im Urin. Die genetische Untersuchung zeigte eine heterozygote Mutation des ALPL-Gens.

Bei der Stammbaumanalyse ergibt sich, dass ihre 67-jährige Mutter an einer schweren therapierefraktären Osteoporose mit massiven Schmerzen, mehreren Wirbelkörperdeckplatteneinbrüchen und einer schlecht heilenden Rippenfraktur (durch Hinüberlehnen über die Mittelkonsole ihres Fahrzeugs) leidet. Sie hat ebenfalls eine Handgelenkfraktur ohne adäquates Trauma erlitten. Auch bei ihr wurden laborchemisch eine erniedrigte AP sowie die Erhöhung des Pyridoxalphosphats und der Phosphoethanolaminausscheidung im Urin gefunden. Die genetische Untersuchung zeigte die gleiche Genveränderung wie bei ihrer Tochter.

Auch bei dem 12-jährigen Sohn konnte die Diagnose genetisch gesichert werden. Der Bruder der Patientin war nicht betroffen. Wichtig: Die HPP kann autosomal dominant vererbt werden, sodass eine Stammbaumanalyse unerlässlich ist.

Bei allen 3 betroffenen Familienmitgliedern wurde mit Asfotase alfa begonnen. Bei allen zeigten sich deutliche Verbesserungen der Symptomatik mit Abnahme der Schmerzmedikation, eine gesteigerte Ausdauer und eine deutliche Zunahme der Lebensqualität. Die Patienten werden regelmässig alle 6 Monate in einem Spezialzentrum vorstellig, um die Organmanifestationen zu kontrollieren.

Fazit

- ▲ Die HPP ist eine seltene, angeborene und genetisch bedingte Knochenmineralisierungsstörung, die aber auch andere Organsysteme involviert.
- ▲ Typische Symptome sind Muskel- und Gelenkschmerzen, Frakturen ohne adäquates Trauma oder schlecht heilende Frakturen.
- ▲ Die diagnostischen Hinweise sind vor allem eine erniedrigte AP im Blut, die alterskorrigiert werden muss. Die Bestätigung der Diagnose erfolgt über eine Genanalyse des ALPL-Gens.
- ▲ Neben der symptomatischen Therapie steht für Patienten mit der infantilen und juvenilen Form (Erkrankungsbeginn vor dem 18. Lebensjahr) eine Enzyersatztherapie mit Asfotase alfa zur Verfügung, um die Knochenbeteiligung zu behandeln. ▲

Dr. med. Christina Lampe
Fachärztin für Chirurgie
Universitätsklinikum Giessen
Zentrum für seltene Erkrankungen
Klinik für Kinderneurologie, Epileptologie
und Sozialpädiatrie
D-35392 Giessen

Interessenlage: Die Autorin hat keine Interessenkonflikte deklariert.

Dieser Artikel erschien erstmals in «doctors today» 3/23. Die leicht bearbeitete Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autorin.

Literatur:

1. Jandl NM et al.: Hypophosphatasie – eine klinisch und genetisch variable Erkrankung. *medgen*. 2019;31:364-371.
2. Millán JL, Plotkin H: Hypophosphatasia – pathophysiology and treatment. *Actual osteol*. 2012;8(3):164-182.
3. Rockman-Greenberg C: Hypophosphatasia. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2013;10 Suppl 2:380-388.
4. Seefried L et al.: Therapie der Hypophosphatasie. *Osteologie*. 2020;29:275-282.
5. Mornet E: Hypophosphatasia. *Metabolism*. 2018;82:142-155.
6. Högler W et al.: Diagnostic delay is common among patients with hypophosphatasia: initial findings from a longitudinal, prospective, global registry. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019;20(1):80.
7. Beck C et al.: Hypophosphatasie. *Klin Padiatr*. 2009;221(4):219-226.