

## Hypophosphatasie – präzise Diagnostik durch Gentest

### Was ist Hypophosphatasie?

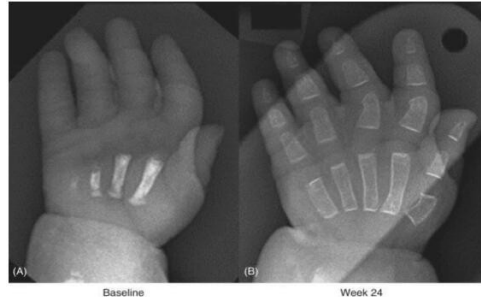
Hypophosphatasie (HPP) ist eine erbliche Erkrankung, die durch defekte Knochen- und Zahnmineralisierung sowie einen Mangel an Aktivität der alkalischen Phosphatase (AP) in Serum und Knochen gekennzeichnet ist. Die Prävalenz schwerer Formen der Krankheit wird auf 1/100.000 geschätzt. Die AP ist entscheidend für die Aufnahme des Phosphats in den Knochen und metabolisiert dabei anorganisches Pyrophosphat, Pyridoxal-5-Phosphat (Vitamin B6) und Phosphoethanolamin. Zusammen mit Kalzium wird das Phosphat von den Osteoblasten zur Mineralisierung der Knochen verwendet. Eine niedrige AP-Aktivität bewirkt eine gestörte Knochenmineralisierung, die unbehandelt zu fortschreitender körperlicher Behinderung und vorzeitigem Tod führen kann. Durch den Mangel an AP steht darüberhinaus im ZNS nicht ausreichend Vitamin B6 für den Dopaminstoffwechsel zur Verfügung, Krämpfe sind die Folge.

### Klinische Formen

Die klinische Expression reicht von Totgeburten ohne mineralisierte Knochen bis zur Frakturneigung, die sich erst im Erwachsenenalter entwickeln. Zur Zeit werden sechs klinische Formen der HPP unterschieden:

- 1. Perinatal letale Form:** Hypomineralisierung, Osteochondrale Sporne. Erbgang autosomal rezessiv.
- 2. Pränatale gutartige Form:** Gebogene Langknochen. Erbgang autosomal dominant.
- 3. Infantile Form:** Craniosynostose, Hypomineralisierung, rachitische Rippen, Hyperkalziurie, vor-zeitiger Verlust von Milchzähnen. Erbgang autosomal rezessiv.
- 4. Kindlich / Jugendliche Form:** Kurze Statur, Skelettdeformierungen, Watschelgang, Knochenschmerzen, Knochenbrüche. Erbgang meist autosomal rezessiv, selten dominant.
- 5. Adulte Form:** Metatarsale Belastungsbrüche, Osteoarthritis des Femor-Tibia-Kompartiments. Erbgang autosomal rezessiv oder autosomal dominant.
- 6. Odontohypophosphatasie:** Fehlender Alveolarfortsatz, Verlust der Schneidezähne, reduziertes Dentin, vergrößerte Pulpakammern, Karies. Erbgang autosomal rezessiv oder autosomal dominant.

Diese klinischen Subtypen überlappen. Patienten mit adulter HPP hatten oft schon im Kindesalter klinische Symptome.



*Knochenmineralisierung vor und nach Therapie  
Quelle: MP Whyte: Genetics of Bone Biology and Skeletal Disease (Second Edition), Academic Press 2018, Pages 481-505.*

### Behandlung

Die schweren Formen der HPP lassen sich durch eine Enzymersatztherapie wirkungsvoll behandeln. Die Zulassung der Asfotase alpha (Handelsname Strensiq®, Fa. Alexion) durch die FDA und die EMA erfolgte 2015. Die Mineralisierung des Knochen wird erheblich verbessert, ein anhaltendes Aufholwachstum induziert und zahlreiche Einschränkungen der Lebensqualität vermieden oder abgemildert.

### Genetische Ursache

Die HPP entsteht durch inaktivierende Mutationen im ALPL-Gen. Bei einer Diagnose ist also mit weiteren betroffenen Familienmitgliedern zu rechnen. Die Diagnostik wird dadurch erschwert, dass meist ein autosomal rezessiver Erbgang vorliegt, immer häufiger wird aber auch eine autosomal dominante Vererbung beschrieben.

**Die HPP ist eine diagnostische Herausforderung. Sie wird oft falsch oder gar nicht diagnostiziert, weil sie eine variable phänotypische Ausprägung aufweist und die Symptome anderen Krankheiten mit Skelettfehlbildungen ähneln:** Ernährungsbedingte Rachitis, X-chromosomale Hypophosphatämie, Osteogenesis imperfecta, Osteopenie, Osteoporose, Chondroplasie mit Knochenmineralisationsdefekten.

### Bedeutung des Gentests

Eine frühe und genaue Diagnose der HPP ist die Voraussetzung für die Abwendung vermeidbarer Morbiditäten sowie eines frühen Todes. Das ALPL Gen liegt auf dem Chromosom 1 und kann durch moderne molekulargenetische Verfahren zuverlässig auf Mutationen untersucht werden. Zu den biochemischen und klinischen Diagnoseparameter ist dieses eine wertvolle Ergänzung, vor allem in der Differentialdiagnostik und der humangenetischen Beratung.

## Anhand von Laborwerten kann eine Hypophosphatasie von ähnlichen Stoffwechselerkrankungen unterschieden werden

Analyt	HPP	EBR	XLH	OI
AP	erniedrigt	erhöht	erhöht	normal
PLP	erhöht oder normal	normal	erniedrigt	normal
Kalzium	erhöht oder normal	erniedrigt	normal	normal
PPi	erhöht oder normal	erniedrigt	erniedrigt	normal
PTH	erniedrigt oder normal	erhöht	erhöht oder normal	normal
Vitamin D	normal	erniedrigt	erniedrigt	Normal

AP alkalische Phosphatase; HPP Hypophosphatasie; PLP Pyridoxal-5-Phosphat; PPi Pyrophosphat; PTH Parathormon; EBR Ernährungsbedingte Rachitis; XLH X-chromosomale Hypophosphatämie; OI Osteogenesis imperfecta

### Klinische Symptome

#### Skelettal

Rachitis, Knochenschmerzen, Skelettdeformitäten, Osteomalazie, Osteopenie/Osteoporose, Frakturen

#### Dental

Vorzeitiger Verlust der Milch- und bleibenden Zähne, Gebissdeformationen, Parodontose

#### Muskulär / Rheumatologisch

Muskel- und Gelenkschmerzen, Muskelschwäche, Kalziumpyrophosphat-dihydrat (CPPD)-Ablagerung

#### Respiratorisch

Bei Säuglingen, Pulmonale Hypoplasie, Respiratorische Insuffizienz, Notwendigkeit zur Atmungsunterstützung

#### Renal

Nephrokalzinose, Fortschreitende, Schädigung der Nieren, Nierenversagen

#### Neurologisch

Vitamin B<sub>6</sub>-abhängige Krampfanfälle, Neurologische Folgen der Kraniosynostose Anstieg des intrakraniellen Drucks