

Abb. 1: Chronische multifokale Knochen- und Gelenkentzündungen bei einem Patienten mit kindlicher HPP

Ein 13-jähriger Knabe klagt seit Jahren über Schmerzen in den Beinen. Im Alter von 3 Jahren wurde eine kindliche HPP festgestellt. Die entscheidenden Symptome für diese klinische Diagnose waren ein vorzeitiger Zahnverlust sowie ein verfrühter Verschluss der Sagittalnaht. Die aP-Werte lagen zwischen 33 und 60 U/l. Der Gentest bestätigte eine compound heterozygote, rezessiv vererbte Form der HPP. Die TNSALP-Mutation c.529G>A (p.A177T) wurde von der Mutter vererbt, die Mutation c.203C>T (p.T68M) stammt vom Vater. Ein Ganzkörper-MRT ergab folgendes: Die T1-gewichteten Bilder zeigten strukturelle Läsionen, vor allem in den Metaphysen beider distaler Femora bzw. Tibiaköpfe, in der Nähe der Wachstumsfugen (Abb. 1A). Diese Läsionen waren hypointens in der T1-Wichtung, aber hyperintens auf den T2-gewichteten Bildern sowie den stark T2-gewichteten Bildern mit fat suppression (inverse recovery sequences, TIRM; Abb. 1C). Eine signifikante Signalerhöhung zeigte sich nach der i.v. Gabe von Gadolinium-DTPA (Abb. 1B). In beiden Knien war eine starke Flüssigkeitsansammlung um die Patella nachweisbar, was die Diagnose einer bilateralen Gonarthritits stützte (Abb. 1D). Beck et al., *Rheum Int* 2009.

Diese Broschüre wurde herausgegeben von:

Universitätsklinikum Würzburg



Pädiatrische Rheumatologie, Osteologie
Immunologie und Infektiologie
Prof. Dr. Hermann J. Girschick



Adresse:

Kinderklinik und Poliklinik
Josef-Schneider-Straße 2
97080 Würzburg
Tel.: (0931) 201 – 27728

E-Mail: Girschick_H@klinik.uni-wuerzburg.de

www.kinderklinik.uni-wuerzburg.de

und



Hypophosphatasie Deutschland e.V.

c/o Gerald Brandt
Peter-Schneider-Straße 1
97074 Würzburg
Tel.: 0931 - 782937
E-Mail: info@hpp-ev.de
Internetseite: www.hpp-ev.de

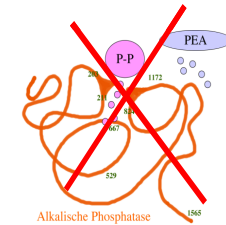
Impressum:

Inhalt: Dr. med. Christine Beck
Stand: März 2009



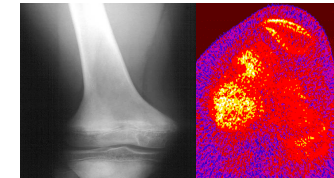
Hypophosphatasie.

Neue Fortschritte bei Pathogenese, Diagnose und Behandlung



TNSALP ↓

? ?



Entzündungen durch Kalzium-Pyrophosphatkristalle

Chronische nicht-bakterielle Osteomyelitis (CNO)

Aktuelle Ergebnisse aus Forschungsarbeiten der
Universitäts-Kinderklinik Würzburg

Von Prof. Dr. H.J. Girschick und Dr. C. Beck

Herausgegeben in Kooperation mit dem Bundesverband
Hypophosphatasie Deutschland e.V.





Die **Hypophosphatasie (HPP)** ist eine seltene autosomal rezessiv vererbte Erkrankung des Knochenstoffwechsels mit verminderter Aktivität der gewebe-unspezifischen alkalischen Phosphatase (TNSAP) und Akkumulation von nicht abgebauten Stoffwechselprodukten. Sie ist charakterisiert durch eine generelle Störung der Knochenmineralisation mit nachfolgenden Knochen- deformitäten, Frakturen oder auch chronischer, nicht bakterieller Osteomyelitis, wie wir erstmals vor kurzem beschreiben konnten (s. *Abb.1*). Nierenbeteiligung mit Nephrokalzinose, Zahnveränderungen bzw. vorzeitiger Zahnverlust, des weiteren Kraniosynostosen sind bekannt. Die **Diagnosesicherung** erfolgt mit Hilfe laborchemischer Analysen, genetischer Testung und radiologischer Bildgebung, s.u. (*Beck et al. Klin Päd. + J Min, 2009 in print*).

Diagnostik:

- Klinische Symptomatik
- Labor: ▼: AP im Serum, TNSAP in Leukozyten
▲: iPP, PEA, PLP in Serum oder Urin
ggf. leicht ▲: Ca und P im Serum
- Genetik
- Radiologische Diagnostik: Röntgen, MRT, ggf. Ganzkörper-MRT
- Knochendichtemessung: pQCT
- Zahnärztliche/kieferchirurgische Untersuchung
- Neurologische Untersuchung
- Augenärztliche Untersuchung

Alkalische Phosphatase:

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
 TNSALP: 2-18 nmol/min mg Protein in Leukozyten

PLP im Plasma: 5-30ng/ml
PEA im Serum/Plasma: 0-60 µmol/l
PEA/Kreatinin im Urin: 9-25 mmol/mol Kreatinin

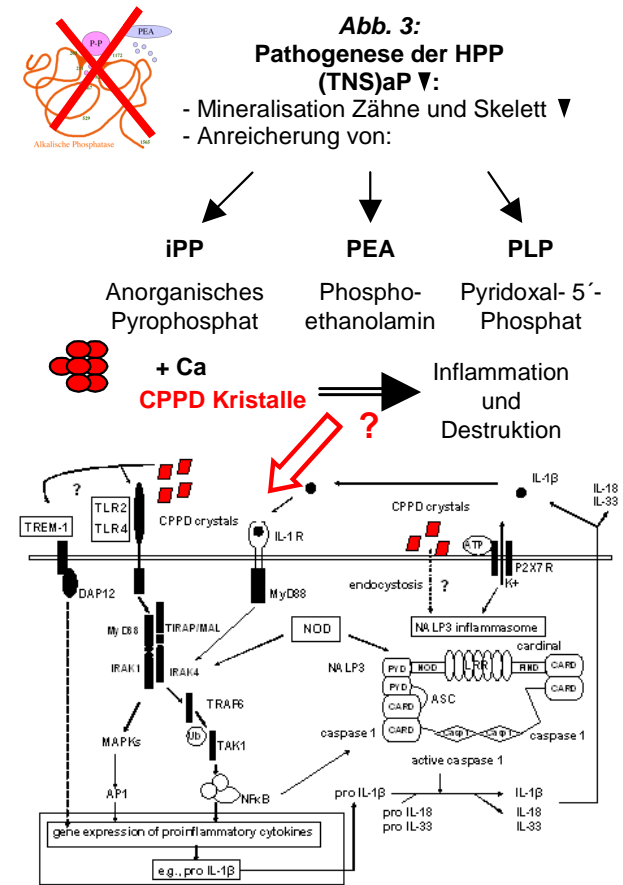
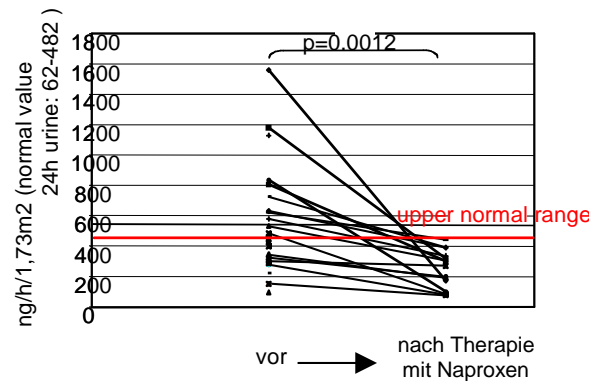
Hierbei handelt es sich um die Werte aus unserem Labor, insbesondere zutreffend bei der Diagnostik der kindlichen HPP. Abweichungen abhängig von Alter, Geschlecht, Laborbedingungen etc. sind möglich.



Da derzeit kurative **Therapien**, z.B. eine Enzyersatztherapie, noch nicht evaluiert sind, stehen aktuell symptomatische Therapieansätze (Krankengymnastik, analgetische Therapie, orthopädische/kiefer-chirurgische/neurochirurgische Interventionen) im Vordergrund der Behandlung. So konnten wir nachweisen, dass sich die bei vielen HPP-Patienten erhöhte Konzentration von Prostaglandin E2 im Blut/Urin nach einer 5-wöchigen Therapie mit einem nicht-steroidalen Antiphlogistikum (NSAID) auf normale altersentsprechende Werte senken lässt, einhergehend mit einer signifikanten Schmerzreduktion und Zunahme der körperlichen Aktivität (s. *Abb.2*). Nach Beendigung der Therapie hielt der Effekt für 3-4 Wochen an, so dass wir derzeit eine Therapie nach Bedarf empfehlen (*Girschick et al., Orphanet J Rare Dis 2006*).

Der genaue **Pathomechanismus**, der zur Zellaktivierung mit resultierender Knochenentzündung und Gewebsdestruktion führt, ist noch nicht endgültig geklärt. Dies betrifft sowohl die beteiligten primären als auch die sekundären Pathomechanismen, die beide noch weiterer wissenschaftlicher Aufklärung bedürfen. Insbesondere akkumulierende Kalziumpyrophosphate, die zur Aktivierung von Rezeptoren des angeborenen Immunsystems und nachfolgend verschiedener komplexer inflammatorischer Signalkaskaden führen, scheinen eine entscheidende Rolle in der Induktion von Inflammation und nachfolgender Gewebsdestruktion zu spielen (s. *Abb. 3*). Gerade aufgrund der Variabilität der klinischen Symptome mit z. T. deutlich beeinträchtigter Lebensqualität ist eine enge Anbindung an ein mit HPP-Patienten erfahrenes Zentrum mit interdisziplinärer Betreuung von entscheidender Bedeutung.

Abb. 2: Systemisches Prostaglandin E-M im Urin vor und nach Naproxen-Behandlung



Die Mechanismen, die der kristall-induzierten Zellaktivierung zugrunde liegen, sind noch weitgehend unbekannt. **Abb. 3** zeigt neue Erkenntnisse in die Signal-Transduktionswege, welche durch CPPD-Kristalle, die wie endogene Alarmsignale wirken, in Gang gesetzt werden. Es konnte gezeigt werden, dass **TIR**-domänen-tragende Rezeptoren - wie die **Toil-like Rezeptoren (TLRs)**, der Interleukin-1 Rezeptor (**IL-1R**), der Trigger-Rezeptor Expressed on Myeloid cells 1 (**TREM-1**) und **NALP3** (NACHT-leukin rich repeat and pyrin-domain-containing protein) - wesentlich an der Entstehung von kristall-induzierten Entzündungen (CPPD) beteiligt sind. Diese Rezeptoren gehören teilweise zum angeborenen Immunsystem und tragen zum **Inflammasom** bei. Zum besseren Verständnis der pathophysiologischen Mechanismen, bei denen es durch Mikrokristallablagerungen zu Inflammation und Gewebeeruntergang kommt, sind weitere Studien unabdingbar. Oberstes Ziel ist dabei die Entwicklung neuer therapeutischer Strategien. *Beck et al., Rheum Int 2009, Beck et al., Open Bone 2009, in print.*

