



## Seltene Erkrankungen

# Wenn Befunde Fragezeichen aufwerfen

Wenn Symptome und Befunde nicht so recht zueinander passen, kann eine seltene Erkrankung dahinterstecken. Gerade bei chronisch Kranken lohnt es sich unter Umständen, die Diagnose zu hinterfragen.

Eine Osteoporose ist manchmal keine, Gelenkschmerzen haben mit Rheuma nichts zu tun und Granulome nichts mit Tuberkulose. Keine Frage: Die Aufmerksamkeit für seltene Erkrankungen ist gewachsen. Ungewöhnliche Befundkonstellationen, Krankheitssymptome im „falschen“ Alter oder unzureichendes Therapieansprechen veranlassen zum näheren Hinschauen. Die scheinbar gesicherte Diagnose wird noch einmal hinterfragt.

Gründe dafür sind das Engagement von Organisationen wie der ACHSE e. V. (Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen; <https://www.achse-online.de/>), erleichterte Zulassungsbedingungen für Orphan Drugs sowie Forschungs- und Therapieerfolge wie bei Mukoviszidose, Morbus Gaucher oder Amyloidose. Bundesweit gibt es viele Zentren für die schätzungsweise vier Millionen Betroffenen mit seltenen Krankheiten.

### Rachitis, Osteomalazie, Osteoporose – oder was anderes?

Dass es sich gerade bei chronisch Kranken lohnt, noch einmal genauer hinzusehen, zeigt das Beispiel der Hypophosphatasie (HPP). Die erbliche Stoffwechselfstörung – nicht zu verwechseln mit Hypophosphatämie – finde sich bei mindestens 0,56% der rheumatologischen Patienten, berichtete Dr. Pantelis Karakostas vom Universitätsklinikum Bonn beim DGIM-Kongress [Karakostas P et al. *Z Rheumatol* 2021; doi.org/10.1007/s00393-021-00994-5].

Bei der HPP ist die Aktivität der alkalischen Phosphatase (ALP) dauerhaft er-

niedrig. Die schwere Form wird autosomal-rezessiv vererbt, es gibt aber auch autosomal-dominant vererbte Mutationen im Gen TNSALP (tissue-nonspecific alkaline phosphatase protein). Die Patienten haben häufig Knochenbrüche, Frakturen heilen schlecht. Verwechslungsgefahr besteht vor allem mit Rachitis, Osteomalazie und Osteoporose. Ein Grund: Dauerhaft niedrige Serum-ALP-Spiegel würden, im Unterschied zu erhöhten ALP-Spiegeln, häufig übersehen, so Karakostas und Koautoren.

Das Team hat systematisch fast 2.300 Krankenakten aus der Bonner Rheuma-

HPP-Patienten können mit einer Enzyersatztherapie behandelt werden, anti-resorptive Therapien sind kontraindiziert.

### Gar nicht so seltene „Seltene“

Was ebenfalls passieren kann, wenn sich Wissenschaftler intensiv mit seltenen Erkrankungen beschäftigen und sich diagnostische Möglichkeiten verbessern, ist, dass der Status einer „Orphan disease“ verloren geht. Das zeigt das Beispiel der bis heute mysteriösen Sarkoidose (Morbus Boeck). Ihre Ursache ist ebenso ungeklärt wie ihre genaue Häufigkeit. Ein

*„Dauerhaft niedrige Serum-ALP-Spiegel werden – anders als erhöhte ALP-Spiegel – häufig übersehen.“*

*Dr. Pantelis Karakostas, Universitätsklinik Bonn*

tologie nach erniedrigten ALP-Werten durchsucht und war bei 30 Patienten (1,31%) mit persistierend niedrigem ALP fündig geworden. 13 wiesen Mutationen im ALP-Gen auf.

### HPP häufig unterdiagnostiziert

Schlussfolgerung: Die HPP scheint besonders in der Rheumatologie unterdiagnostiziert zu sein. Die Bonner Internisten empfehlen die standardmäßige Bestimmung der ALP bei Rheumapatienten. Bei persistierend niedrigen Werten sollten zunächst sekundäre Ursachen ausgeschlossen und danach eine genetische Untersuchung veranlasst werden.

Grund dafür ist der sehr unterschiedliche Verlauf der granulomatösen Erkrankung, von akut, selbstlimitierend und nur wenige Wochen andauernd bis chronisch fibrosierend bei sehr unterschiedlichem Organbefall.

Neuere epidemiologische Untersuchungen ergeben eine Prävalenz von etwa 160 pro 100.000 Einwohner [Pfeifer M, Lepiorz M. *Dtsch Med Wochenschr* 2020;145:175–80]. Damit liegt die Häufigkeit über dem Schwellenwert von 5/10.000, der in der Europäischen Union unterschritten werden muss, um als seltene Krankheit zu gelten.

*Dr. Thomas Meißner*