

Originalien

Monatsschrift Kinderheilkd 2005 · 153:360–363
 DOI 10.1007/s00112-003-0773-3
 Online publiziert: 4. September 2003
 © Springer Medizin Verlag 2003

M. Janner · P. E. Mullis
 Abteilung für Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie,
 Medizinische Universitätskinderklinik Bern

Redaktion

D. Reinhardt, München

Osteopenie und pathologische Frakturen bei einem Jugendlichen mit Laktoseintoleranz und hohem Oxalatkonsum

Fallbericht

Präsentation

Der Patient im Alter von 12 Jahren und 12 Monaten wurde uns zur Abklärung nach proximaler Fibulaschaftfraktur links, die während einer Wanderung ohne adäquates Trauma aufgetreten war, zugewiesen. Seine persönliche Anamnese war unauffällig mit Ausnahme der Tatsache, dass er bereits mit 8 und 11 Jahren eine proximale Fibulaschaftfraktur rechts beziehungsweise links gezeigt hatte; beide Male war der Fraktur kein besonderes Trauma vorausgegangen.

Der Patient war das einzige Kind nicht konsanguiner Schweizer Eltern. Der Vater hatte als Kind 4-mal das Bein beim Skilaufen gebrochen. In der Familie waren weder Osteoporose noch Störungen des Kalzium-Phosphat-Stoffwechsels noch Endokrinopathien bekannt.

Die Systemanamnese war unauffällig. Der Patient mied Milchprodukte mit Ausnahme von Joghurt. Seine tägliche Kalziumzufuhr lag geschätzt bei 220 mg. Er trank etwa 2–3 l Ice-Tee und Coca Cola pro Tag. Der Jugendliche trainierte 3×90 min/Woche in einem Eishockeyclub.

Bei Erstvorstellung fanden wir einen athletisch gebauten 12 11/12-jährigen Jugendlichen mit einem Gewicht von 60 kg (+2,1 SDS) und einer Länge von 169,2 cm (+1,7 SDS). Keine subkutanen Verkalkun-

gen. Skleren weiß. Internistisch unauffällig. Die Pubertätsentwicklung war altersentsprechend: P4, Hodenvolumen 15 ml beidseits.

Diagnostik

Die Knochendensitometrie (DEXA mit Hologic QDR4500 W) zeigte folgende Werte: LWS (L2–L4) 0,581 g/cm², z-Score –2,1; Schenkelhals 0,769 g/cm², z-Score –0,5.

Das Knochenalter nach Greulich und Pyle betrug 14 Jahre.

Das biochemische Bild bei Erstvorstellung war mit einem sekundären Hyperparathyreoidismus vereinbar. Differenzialdiagnostisch konnte mittels Screening der Eltern, die beide ein normales Serumkalzium, normales iPTH und eine normale Kalziurie aufwiesen, eine familiäre hypokalziurische Hyperkalzämie ausgeschlossen werden (■ **Tabelle 1**).

Wir beurteilten das klinische Bild dieses Jugendlichen als Osteoporose im Rahmen eines sekundären Hyperparathyreoidismus bei kalziumarmer Ernährung und begannen dem entsprechend einen Therapievorschlag mit 1 g CaCO₃-Zusatz/Tag.

Verlauf

Während der darauf folgenden 10 Monate blieb das iPTH unverändert hoch. Da der Patient aber schließlich zugab, den Kalzi-

umzusatz kaum je eingenommen zu haben, sahen wir uns nicht zu weiterer Diagnostik veranlasst. Erst 10 Monate nach Erstvorstellung begann der Patient, die Medikation zuverlässig einzunehmen. Dies wird in den Laboruntersuchungen durch die Zunahme der Kalziurie auf 0,23 mmol/mmol Kreatinin dokumentiert.

Ein halbes Jahr später (d. h. 16 Monate nach Erstvorstellung) zeigte die Knochendensitometrie in der Tat eine Zunahme der Knochendichte an allen Messstellen:

- LWS (L2–L4) 0,748 g/cm², z-score –0,8; Zunahme: 28,7%,
- Schenkelhals 0,850 g/cm², z-score –0,1; Zunahme 10,5%.

Die Körperlänge entwickelte sich zwischen den beiden Knochendensitometrien im gleichen Perzentilenkanal: Anlässlich der ersten Messung betrug der Längen-SDS 1,7, 16 Monate danach 1,76. Bei vergleichbarem Längen-SDS hatte somit die Flächenknochendichte jedenfalls im Bereich der LWS deutlich zugenommen. Es ist wahrscheinlich, dass dies als normale Zunahme der Knochenmasse im Rahmen der Pubertät anzusehen ist.

Überraschenderweise fand sich allerdings eine weitere Erhöhung des iPTH-Wertes bei normalen Kalzium- und Phosphatwerten und niedriger Kalziurie. Das gleichzeitig erhöhte 1,25(OH)₂-Vitamin-

M. Janner · P. E. Mullis

Osteopenie und pathologische Frakturen bei einem Jugendlichen mit Laktoseintoleranz und hohem Oxalatkonsum

Zusammenfassung

Wir stellen einen Jugendlichen mit Osteopenie und pathologischen Frakturen vor. Der Fall soll auf folgende Punkte aufmerksam machen:

Eine adäquate Kalziumzufuhr während Kindheit und Adoleszenz ist für die Entwicklung einer normalen „peak bone mass“ von ausschlaggebender Bedeutung. Es ist wahrscheinlich, dass moderne Ernährungsgewohnheiten (Junkfood und Softdrinks) bisher noch zu wenig erkannte Auswirkungen auf die Gesundheit unserer Knochen haben.

Schlüsselwörter

Osteopenie · Osteoporose · Sekundärer Hyperparathyreoidismus · Oxalat · Junkfood · Softdrinks

Osteopenia and pathological fractures in an adolescent with lactose intolerance and high oxalate intake

Abstract

We report an adolescent with osteopenia and pathologic fractures. This case should draw the attention on the following points. An adequate calcium supply during childhood and adolescence is important for the development of normal peak bone mass. Modern eating habits with high intake of junk food and soft drinks are likely to have important impact on bone health.

Keywords

Osteopenia · Osteoporosis · Secondary hyperparathyroidism · Oxalic acid · Junk food · Soft drinks

D₃ interpretierten wir als Ausdruck einer gesteigerten 1- α -Hydroxylase-Aktivität im Rahmen des Hyperparathyreoidismus. Klinisch war der Patient unauffällig, Wachstum und Pubertätsentwicklung waren ebenfalls normal.

Wegen der Persistenz des Hyperparathyreoidismus wurde eine erweiterte Abklärung durchgeführt. Die differenzialdiagnostischen Überlegungen, die uns dabei leiteten, sind aus **■ Tabelle 2** ersichtlich.

Die weiterführenden Abklärungen ergaben folgende Resultate:

- Hb 136 g/l (normal 136–168), Ec 5,13×10¹²/l, MCV 83 fl, red cell distribution width (RDW) 17% (normal 11,5–14,5), Leukozyten 5,4. Ferritin 12 mcrg/l (normal 10–300). Normal waren: Na, K, Cl, Osmolalität, Albumin, Kreatinin, Harnstoff, Vitamin A, Vitamin E, Quick, venöse Blutgasanalyse, Urin-pH und fraktionierte Ausscheidung von Na, K, Cl, Glukose, Protein im Urinspot. Die Zöliakieserologie war bei normalem Gesamt-IgA unauffällig.
- Schilddrüsenonographie: Kein Anhalt für Nebenschilddrüsenadenom.

Wegen der anamnestischen Angaben des Meidens von Milchprodukten seit frühester Kindheit wurde eine Laktosebelastung durchgeführt. Diese zeigte eine erhöhte H₂-Ausscheidung im Atemtest, die mit einer Laktoseintoleranz vereinbar war.

Nachdem andere Ursachen für einen Hyperparathyreoidismus ausgeschlossen worden waren, interpretierten wir daher den sekundären Hyperparathyreoidismus des Jugendlichen als Folge einer Kalziummalabsorption im Rahmen einer Laktoseintoleranz. Ein weiterer Hinweis auf eine leichtgradige Malabsorption war das Hämoglobin im unteren Normbereich bei erhöhter RDW und Ferritin im untersten Referenzbereich. Verstärkend kam bei diesem Patienten wahrscheinlich der hohe Oxalatkonsum in der Form von Ice-Tee (200–300 mg/Tag) hinzu. Dementsprechend führten wir eine Diätberatung durch und begannen eine strikte laktosefreie und oxalatarme Diät. Ein halbes Jahr später hatte sich, wie aus der letzten Spalte in **■ Tabelle 1** ersichtlich ist, der PTH-Wert normalisiert. Das Hämoglobin war

auf 153 g/l und die Erythrozytenzahl auf 5,4×10¹²/l angestiegen.

Diskussion

Wir beschreiben in diesem Bericht einen Jugendlichen mit Osteopenie mit rezidivierenden pathologischen Frakturen im Rahmen eines sekundären Hyperparathyreoidismus bei sehr niedriger alimentärer Kalziumzufuhr im Kontext einer Laktoseintoleranz und zusätzlich hoher Oxalateinnahme.

Aus der Literatur ist die Beziehung zwischen Laktosemalabsorption und Osteopenie/Osteoporose bekannt: Bei postmenopausalen Frauen ist Laktosemalabsorption zwar nicht per se mit verminderter BMD (bone mineral density) assoziiert, aber wenn die Gruppe nach Vorhandensein von Symptomen für Laktoseintoleranz stratifiziert wird, zeigen die laktoseintoleranten Frauen eine signifikant verminderte BMD bei gleichzeitig reduzierter alimentärer Kalziumzufuhr [1]. Eine finnische Studie bei prä- und perimenopausalen Frauen konnte ein deutlich erhöhtes Frakturrisiko bei Frauen mit Laktoseintoleranz zeigen [2]. Auch bei Kindern konnte gezeigt werden, dass eine laktosearme Diät durch Meiden von Milchprodukten wegen verminderter Kalziumzufuhr zu einer inadäquaten Knochenmineralisation führt [3]. Eine kürzlich publizierte Untersuchung bei jungen Erwachsenen [4] zeigte ferner, dass Individuen mit Laktosemalabsorption, die Intoleranzsymptome hatten, eine um etwa 30% niedrigere alimentäre Kalziumzufuhr hatten und eine signifikant niedrigere BMD an Lendenwirbelsäule und Schenkelhals aufwiesen. Bei diesen Patienten war das iPTH im oberen Normbereich.

Diese Daten aus der Literatur lassen den Schluss zu, dass laktoseintolerante Patienten, wegen der nach deren Verzehr auftretenden Symptome, Milchprodukte meiden und wegen der damit verbundenen langjährigen schlechteren Kalziumzufuhr eine Verminderung der Knochen-dichte aufweisen. Diese ist mit einem erhöhten Frakturrisiko verbunden. Unseres Wissens wurde allerdings bis anhin noch kein Kind oder Jugendlicher mit solch einer Problematik in der Literatur beschrieben. Wir glauben, dass bei unse-

Tabelle 1

Laborwerte bei Erstvorstellung und den folgenden Monaten unter Therapie

	Referenzwerte	Erst- vorstellung	Nach 4 Monaten	Nach 10 Monaten	Nach 16 Monaten	Nach 23 Monaten
Ca tot	2,1–2,6 mmol/l	2,45	2,5	2,5	2,31	2,42
Ca ion	1,13–1,3 mmol/l	1,2	1,24	1,33	1,19	1,23
Phosphat	1–2,0 mmol/l	1,58	1,52	1,69	1,53	1,33
Magnesium	0,73–1,05 mmol/l	0,8				
Albumin	30–50 g/l	42	43		38	42
AP	108–300 U/l	600	584		355	
BSAP	^a U/l	569				
IGF-1	184–581 ng/ml	360				
25D	6–40 ng/ml	29,7	25	15,8	12,0	
1,25D	30–85 pg/ml	127	118	192,4	125	
iPTH	10–65 pg/ml	86	93	94	113	33
Kreatinin	25–106 µmol/l	74	74		81	86
U:DPD	mmol/mmol Kreat	27,5				
UCa/UKr	mmol/mmol Kreat	0,07	0,08	0,23	0,07	0,15

^a Keine Referenzwerte für Kinder bekannt; Ca tot Kalzium total, Ca ion ionisiertes Kalzium, AP alkalische Phosphatase, BSAP Knochenisoenzym der alkalischen Phosphatase, 25D 25(OH) Vitamin-D₃, 1,25D 1,25(OH)₂ Vitamin-D₃, iPTH intakt Parathormon, U:DPD Desoxyypyridinolin im Urin, UCa/UKr Urin Kalzium-Kreatinin-Verhältnis

Tabelle 2

Differenzialdiagnose des primären und sekundären Hyperparathyreoidismus

Lokalisation	Diagnose	Diagnostik
Intestinal	Malabsorptionssyndrom (z. B. Zöliakie) Laktoseintoleranz Alimentär stark verminderte Ca-Zufuhr Vitamin-D-Mangel	Blutbild, Ferritin, Quick, Zäliakieserologie Vitamin A, E H ₂ -Atemtest – 25-OH-Vitamin-D ₃
Renal	Niereninsuffizienz Renotubuläre Azidose	Harnstoff, Kreatinin, Albumin, Na, K BGA, Urinspot: Na, K, Glukose, Protein, pH, Kreat
Endorgandefekt	Pseudohypoparathyreoidismus	^a
Ca-sensing Rezeptor	FHH ^b	^b
Nebenschilddrüse	Beginnender primärer Hyperparathyreoidismus bei Adenom	Sonographie

^a Typischer klinischer Phänotyp: Kleinwuchs, Adipositas, Brachymetakarpie und -metatarsie, psychomotorischer Entwicklungsrückstand; Hypokalzämie, Hyperphosphatämie, iPTH stark erhöht;

^b familiäre Hypokalzämie mit Hyperkalziurie; da die Eltern ein normales Screeninglabor aufwiesen, ist diese Diagnose unwahrscheinlich

rem Patienten verschärfend die übermäßige Oxalatzufuhr hinzukam. Es ist gut bekannt, dass Oxalat die intestinale Kalziumabsorption durch Bildung unlöslicher Kalziumoxalatkomplexe reduziert [5, 6]. Allerdings wurde die Frage der Auswirkungen eines starken Ice-Tee-Konsums auf den Kalziumstoffwechsel bei westlichen Jugendlichen bisher nicht gezielt untersucht. Etwas widersprüchlich scheint auf den ersten Blick die Tatsache, dass

unser Indexpatient auch bei genauem Befragen über keine Intoleranzsymptome klagte. Wir denken allerdings, dass dies darauf zurückzuführen ist, dass er bereits seit frühester Kindheit konsequent Milchprodukte mied und somit gar nicht genügend Laktose aufnahm, um Intoleranzsymptome zu entwickeln.

Zusammenfassend glauben wir, dass dieser Fallbericht folgende zwei Punkte mit Eindringlichkeit zeigt:

1. Die Bedeutung einer genügenden Kalziumzufuhr während Kindheit und Adoleszenz für die Entwicklung einer normalen „peak bone mass“.
2. Es ist wahrscheinlich, dass moderne Ernährungsgewohnheiten (Stichwort „Junkfood“ und „Softdrinks“) bisher noch zu wenig erkannte Auswirkungen auf die Gesundheit unserer Knochen haben.

Korrespondierender Autor

Dr. M. Janner

Abteilung für Pädiatrische Endokrinologie
und Diabetologie,
Medizinische Universitätskinderklinik,
CH-3010 Bern
E-Mail: marco.janner@bluewin.ch

Danksagung

Wir danken Herrn Professor Dr. F. Frey, Chefarzt der Abteilung für Nephrologie und Hypertonie des Inselspitals Bern, ganz herzlich für die Mitarbeit in der Betreuung dieses Patienten.

Literatur

1. Corazza GR, Benati G, Di Sario A, Tarozzi C, Strocchi A, Passeri M, Gasbarrini G (1995) Lactose intolerance and bone mass in postmenopausal Italian women. *Br J Nutr* 73:479–487
2. Honkanen R, Kroger H, Alhava E, Turpeinen P, Tuppurainen M, Saarikoski S (1997) Lactose intolerance associated with fractures of weight-bearing bones in Finnish women aged 38–57 years. *Bone* 21:473–477
3. Infante D, Torno R (2000) Risk of inadequate bone mineralization in diseases involving long-term suppression of dairy products. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 30:310–313
4. Di Stefano M, Veneto G, Malserviti S, Cecchetti L, Minguzzi L, Strocchi A, Corazza GR (2002) Lactose malabsorption and intolerance and peak bone mass. *Gastroenterology* 122:1793–1799
5. Heaney RP, Weaver CM (1989) Oxalate: effect on calcium absorbability. *Am J Clin Nutr* Oct 50(4):830–832
6. Weaver CM, Martin BR, Ebner JS, Krueger CA (1987) Oxalic acid decreases calcium absorption in rats. *J Nutr* Nov 117(11):1903–1906

Das neue Gesicht von Nukleinsäuren

Alarmsignal für das Immunsystem

Seit einiger Zeit wird eine bestimmte Form von kurzen Nukleinsäure-Stückchen, so genannte kurze interferierende Ribonukleinsäure (short interfering RNA, siRNA) eingesetzt, um die Bildung beliebiger Proteine in der Zelle ganz gezielt abzuschalten (RNA-Interferenz). Diese Technik hat die Möglichkeiten zur Entschlüsselung des menschlichen Erbguts revolutioniert.

Gunther Hartmann, Veit Hornung und weitere Mitarbeitern der Universität München gelang es nun die Interaktion von siRNA mit dem Immunsystem aufzuklären. Die bisher vorherrschende Meinung war, dass siRNA zu klein ist, um durch das Immunsystem wahrgenommen zu werden, bzw. um zu einer Aktivierung des Immunsystems zu führen. Nun konnte hingegen eine hochspezialisierte Zelle des Immunsystems identifiziert werden, die tatsächlich in der Lage ist, siRNA effektiv zu erkennen. Dabei handelt es sich um die sog. plasmazytoide dendritische Zelle. Diese detektiert ganz spezifisch Viren und aktiviert daraufhin das Immunsystem zur Ausschüttung von Interferon. Die Münchener Wissenschaftler haben entdeckt, dass die Erkennung von siRNA durch das Immunsystem von der Sequenzabfolge der Nukleinsäure abhängt, und über einen auf diesen Vorgang spezialisierten Rezeptor erfolgt – den Toll-like receptor 7. Weiterhin wurden hierbei bestimmte Sequenzmotive identifiziert, die das Immunsystem in einen besonders effektiven Alarmzustand versetzen, wie dies bei einer tatsächlich vorliegenden Virusinfektion der Fall ist.

Aus der Entdeckung ergeben sich 3 wichtige Konsequenzen:

- ein neuer Mechanismus ist aufgeklärt, über den das Immunsystem Nukleinsäuren, wie sie in Viren vorkommen, erkennt und diese abwehrt,
- beim therapeutischen Einsatz von siRNA zur gezielten Hemmung von krankmachenden Proteinen könnten ganz gezielt immunologische Sequenzmotive der siRNA eliminiert oder als

zusätzliche Wirkkomponenten in diese eingesetzt werden und

- es kann nun siRNA generiert werden, mit der das Immunsystem ausschließlich und gezielt gegen Virusinfektionen gesteuert wird.

Die Ergebnisse wurden in *Nature Medicine* publiziert (Hornung et al., Vol. 11, März 2005).

Quelle: Klinikum der Universität München, www.klinikum.uni-muenchen.de