

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkserkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Osteopetrose - aktuelle Diagnostik
und Therapie**

Schulz AS, Komak U

Journal für Mineralstoffwechsel

2008; 15 (4), 174-182

Homepage:

**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens und
Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische Gesellschaft
für Rheumatologie



Krause & Pachernegg GmbH

Verlag für Medizin und Wirtschaft,

A-3003 Gablitz

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel

Osteopetrose – aktuelle Diagnostik und Therapie

A. S. Schulz¹, U. Kornak²

Kurzfassung: Unter dem Begriff Osteopetrose wird eine heterogene Gruppe von Krankheiten zusammengefasst, die durch eine pathologisch vermehrte Knochenmasse charakterisiert ist. Diese Osteosklerose basiert in den meisten Fällen auf einem Defekt in der Knochenresorption durch Osteoklasten. Beim Menschen können mehrere Typen unterschieden und nach dem Vererbungsmodus, dem Manifestationsalter, der Schwere der klinischen Symptomatik und nach assoziierten Symptomen klassifiziert werden. Hauptformen sind die infantile „maligne“ autosomal rezessive Osteopetrose (ARO), intermediäre autosomal rezessive Formen (IARO) und milder verlaufende autosomal dominante Subtypen (ADO). In den letzten Jahren konnten mehrere zur Osteopetrose führende Genveränderungen identifiziert werden. Alle diese Genveränderungen bei humaner Osteopetrose betreffen Proteine, die an der Differenzierung oder Funktion der Osteoklasten beteiligt sind. Da die Osteoklasten sich aus der hämatopoietischen Stammzelle differenzieren, ist die hämatopoietische Stammzelltransplantation eine kurative

Therapieoption bei schweren Osteopetroseformen. Allerdings ist diese Therapie mit erheblichen Risiken verbunden. Darüber hinaus sind bestimmte Subtypen der Osteopetrose mit schweren neurologischen Veränderungen assoziiert, die durch eine Stammzelltransplantation nicht positiv beeinflusst werden können. Ein genaues Verständnis der Pathogenese der humanen Osteopetrose ist daher wichtig für die Wahl der richtigen Therapie und gewährt darüber hinaus einen tieferen Einblick in die Physiologie und andere Pathologien des Knochens.

Abstract: Osteopetrosis – Current Diagnostics and Therapy. The osteopetroses form a heterogeneous group of disorders characterized by a pathologically increased bone mass which in the majority of cases is due to an impaired bone resorption by osteoclasts. In humans, several types can be distinguished and classified by their mode of inheritance, age of onset, severity, and associated clinical symptoms. The most important

forms are the infantile “malignant” autosomal recessive osteopetrosis (ARO), intermediate autosomal recessive forms (IARO) and milder autosomal dominant subtypes (ADO). During the last years, several disease causing gene mutations have been identified. All genes associated with human osteopetrosis encode proteins that participate in the differentiation or function of osteoclasts. Since osteoclasts are of haematopoietic origin, haematopoietic stem cell transplantation is a curative approach for severe forms of osteopetrosis. However, this therapy is hampered by a considerable risk of severe complications. Moreover, distinct subtypes of osteopetrosis are associated with neurological alterations that can sometimes not be influenced by haematopoietic stem cell transplantation. Therefore, a good understanding of the pathogenesis of the human osteopetroses is important to choose a suitable therapy and will provide deeper insights into the bone physiology and also in other bone pathologies. **J Miner Stoffwechsl 2008; 15 (4): 174–182.**

■ Einleitung

Als Osteopetrose (OP) wird eine heterogene Gruppe von erblichen Krankheiten definiert, die als Leitsymptome eine vermehrte Knochenmasse aufweisen (griechisch „petra“ [πέτρα]: der Fels; deutsches Synonym: Marmorknochenkrankheit). Sowohl das Verständnis der molekularen Ursache und Pathophysiologie verschiedener OP-Formen als auch die therapeutischen Möglichkeiten konnten in den letzten Jahren erheblich erweitert werden. In diesem Übersichtsartikel werden aktuelle Aspekte der Diagnostik und Therapie der OP unter besonderer Berücksichtigung der schweren, infantilen Verlaufsformen dargestellt.

■ Molekulargenetik und Pathophysiologie

Der Knochen ist ein dynamisches Gewebe, wobei *Osteoblasten* Knochenmatrix synthetisieren und *Osteoklasten* dieselbe resorbieren. Daher ist die Knochenmasse (oder: Knochendichte) abhängig von der relativen Funktion dieser zwei Zellarten (detaillierte Übersicht in [1]). Osteoblasten sind mesenchymalen Ursprungs und unterstützen durch Zellkontakt und Zytokininteraktion im „Microenvironment“ des Knochens auch Wachstum, Reifung und Funktion der Osteoklasten. Osteoklasten wiederum sind vielkernige Zellen hämatopoietischen Ursprungs und kritische Komponenten des sog. „bone remo-

delling“. Direkte Interaktionen zwischen Osteoblasten oder Stromazellen auf der einen und Osteoklasten-Vorläuferzellen auf der anderen Seite sind entscheidend für den Differenzierungsprozess der Osteoklasten. Reifungs- und Funktionsstörungen sowohl der Osteoklasten als auch der Osteoblasten können für Störungen der physiologischen Knochendichte mit den klinischen Auswirkungen einer Osteoporose, Osteosklerose oder Osteopetrose verantwortlich sein [2].

Bezüglich der Osteopetrose kann prinzipiell unterschieden werden zwischen (1.) „osteoklastenautonomen“ Formen, bei denen die Störung in Differenzierung und Funktion der Osteoklasten oder ihrer Vorläuferzellen angesiedelt ist, und (2.) „nicht osteoklastenautonomen“ Formen, wobei Defekte in Osteoblasten oder Osteozyten zu finden sind [3]. Sind Reifung und/oder Differenzierungsschritte der Osteoklasten gestört, sind keine oder verminderte Osteoklasten im Knochenmark zu erwarten. Liegt dagegen die Funktionsstörung in den reifen Osteoklasten selbst, ist die Zahl der Osteoklasten im Knochenmark prinzipiell normal. Während bei Knockout-Mäusen mit OP alle diese Störungen und damit vielfältige genetische Veränderungen beschrieben sind, beruht die bei weitem überwiegende Zahl der humanen GP auf einem Funktionsdefekt der reifen Osteoklasten, die in normaler Zahl im Knochenmark vorhanden sind [4] (Tab. 1). Erst kürzlich konnte der erste molekulare Defekt für eine osteoklastenarme OP beim Menschen identifiziert werden. Bei dieser sehr seltenen Form der „nicht osteoklastenautonomen“ Gruppe ist RANKL, der von Osteoblasten exprimierte Ligand von RANK, mutiert [5] (s. u.).

Funktionsstörungen der Osteoklasten in Knockout-Mäusen und auch im Menschen haben in den letzten Jahren zu einem recht detaillierten Verständnis der Osteoklasten-Physiologie

Aus der ¹Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Ulm, und dem ²Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik, Berlin

Korrespondenzadresse: Priv.-Doz. Dr. med. Ansgar S. Schulz, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Ulm, D-89075 Ulm, Eythstraße 24, E-Mail: ansgar.schulz@uniklinik-ulm.de

Tabelle 1: Gene, deren Mutationen in Knockout-Mäusen zu osteosklerotischen Veränderungen führen. In Klammer: Funktion/Klasse des kodierten Proteins. Kursiv und fett: Gene, die für die Osteopetrose beim Menschen beschrieben sind (nach [4]).

Osteoklasten vermindert oder fehlend	Osteoklasten normal
PU.1 (Transkriptions-Faktor)	TRAF6 (Adaptor-Protein)
M-CSF-1 (Macrophage Colony Stimulating Factor)	c-src (Non-Rezeptor Tyrosinkinase)
c-Fms (CS1-Rezeptor)	ITGB3 (beta-3 Integrin)
c-Fos (Transkriptions-Faktor)	TCIRG1 (a3 subunit H ⁺ -ATPase)
c-Jun (Transkriptions-Faktor)	CLCN7 (Chlorid-Kanal)
RANKL (Zytokin)	Cathepsin K (Kollagenolytisches Enzym)
RANK (RANKL-Rezeptor)	TRAcP (Saure Phosphatase)
OPG (RANKL-„decoy“-Rezeptor)	OSTM1 (ClC-7 β-Subunit)
DAP12 (ITAM-Ko-Rezeptor)	CAII (Carboanhydrase-Enzym)
FcR-gamma (ITAM-Ko-Rezeptor)	PLEKHM1 (Vesikelgebundenes Protein)
NFκB1/2 (Transkriptions-Faktor)	ATP6V0D2 (d2 subunit H ⁺ -ATPase)
MITF (Transkriptions-Faktor)	NEMO (NFκB Upstream-Signal)
BCL2 (Pro-Survival-Faktor)	Ae2 (A,b1,b2 Anionen-Tauscher)

geführt, die hier nur kurz dargestellt werden kann (Abb. 1, Übersichten in [1] und [3]).

Wir bereits erwähnt sind die Vorläuferzellen der Osteoklasten hämatopoietischen Ursprungs. Sie sind in der ersten Phase mit den Vorläuferzellen der Makrophagen identisch. Folglich führen Störungen in dieser frühen Differenzierung zu einem Verlust sowohl von Makrophagen als auch von Osteoklasten. Dies trifft zu für den Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktor (M-CSF), dessen Fehlen sowohl in der Osteopetrose (op-) Mausmutante als auch in der Toothless- (tl-) Rattenmutante eine schwere OP erzeugt [6, 7]. Dasselbe gilt für seinen Rezeptor c-Fms, der wiederum durch den Transkriptionsfaktor PU.1 reguliert wird [8, 9]. Bemerkenswerterweise gibt es weder eine humane Subform der OP, bei der Osteoklasten und Makrophagen gleichzeitig reduziert sind, noch ist in einem dieser Gene eine humane Mutation nachgewiesen worden. Eine Reihe weiterer Faktoren reguliert die Differenzierung von reinen Osteoklasten-Vorläuferzellen. Als Faktoren mit herausragender Bedeutung sind hier zunächst der Receptor

Activator of NFκB (RANK) und sein Ligand, RANKL, zu nennen. Ohne sie findet keine Osteoklasten-Differenzierung statt [10]. Umgekehrt können durch Zugabe von RANKL aus Vorläuferzellen verschiedenen Ursprungs Osteoklasten generiert werden, was die In-vitro-Untersuchung von Osteoklasten in den letzten rund zehn Jahren revolutioniert hat. Vom RANK-Signalweg werden einerseits NFκB als auch c-Fos gesteuert, die beide zusammen NFATc1 regulieren [11]. Eines der ersten durch Gen-Targeting erzeugten OP-Mausmodelle war die c-Fos-Knockout-Maus [12]. Die erhöhten Zahlen an Makrophagen in c-Fos-defizienten Tieren verdeutlichen, dass dieser Faktor eine Weichenfunktion in der Bestimmung der Differenzierung hat. NFATc1 hat eine zentrale Rolle für die Osteoklastendifferenzierung, denn es integriert sowohl von RANK kommende als auch kostimulatorische Signale, die über Kalzium als „second messenger“ wirken, z. B. ausgehend von den Rezeptoren FcRγ und DAP12 [13]. Sind die Osteoklasten weit genug differenziert, werden sie durch noch weitgehend unbekannte Mechanismen zu ihrem Einsatzort rekrutiert. Es wird angenommen, dass es sich hierbei um ein komplexes Zusammenspiel von lokalen Faktoren handelt, die von Stromazellen, Osteoblasten und Osteozyten freigesetzt werden, sowie um Mikrofrakturen in der Knochenstruktur. Der Osteoklast bildet zunächst über die Interaktion von αvβ3-Integrin mit RGD-Motiv-enhaltenden Matrixproteinen die sogenannte „Sealing Zone“. In zweidimensionalen Kulturen stellt sich diese als charakteristischer Aktin-Ring dar. Dann kommt es zur massenweisen Fusion von spät endosomalen und lysosomalen Vesikeln mit der der Knochenoberfläche zugewandten Zellmembran, woraus die Bürstensaummembran („ruffled border“) entsteht. Über die Vesikel werden große Mengen v-Typ H⁺-ATPase-Komplexe und saure Hydrolasen, v. a. Cathepsin K, in die Bürstensaummembran bzw. in die entstehende Resorptionslakune befördert. Über die ATPase werden Protonen aus dem Zytoplasma in die Resorptionslakune gepumpt. Um nicht durch einen positiven Ladungsüberschuss die Pumpfunktion zum Erliegen zu bringen, befindet sich auch der Chloridkanal ClC-7 in der Bürstensaummembran, der parallel Chloridionen transportiert (Übersicht in [14]). Damit das Zytoplasma der Osteoklasten nicht alkalisch wird, wird durch die Carboanhydrase Typ 2 Kohlensäure generiert. Die Bicarbonationen werden durch den Anionenaustauscher in der Plasmamembran gegen

Chlorid ausgetauscht, welches dann wiederum dem Chloridkanal der Bürstensaummembran zur Verfügung steht.

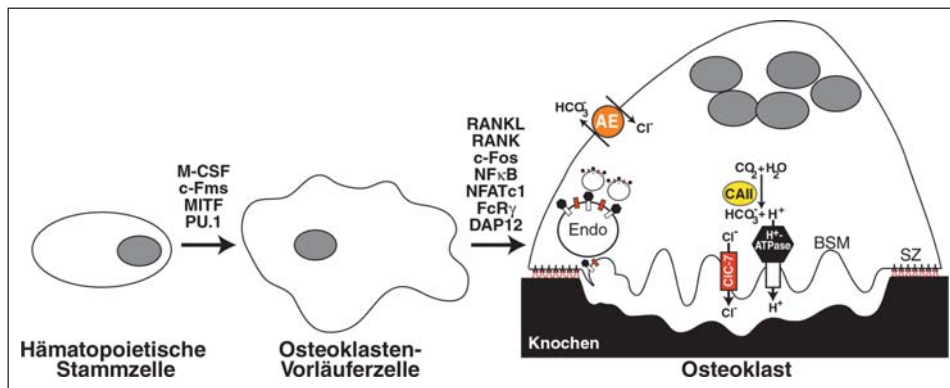


Abbildung 1: Differenzierung von Osteoklasten und Resorptionsmechanismus. Die wichtigsten und im Text genannten Zytokine, Rezeptoren und Transkriptionsfaktoren, die die Differenzierung der Osteoklasten und ihrer Vorläuferzellen regulieren, sind angegeben. Der multinukleäre resorbierende Osteoklast besitzt eine Bürstensaummembran (BSM), die von der Sealing Zone (SZ) umschlossen wird. In der Bürstensaummembran befinden sich die v-Typ H⁺-ATPase und der ClC-7 Chloridkanal (rot). Im Zytoplasma werden durch die Carboanhydrase Typ II (CAII, gelb) Protonen erzeugt, die durch den Anionenaustauscher (AE, orange) aus der Zelle transportiert werden.

■ Klinische Symptomatik und Einteilung

Bevor die Genveränderungen, die die Funktion der Osteoklasten beeinflussen, identifiziert waren, konnte die OP nach dem klinischen Erscheinungsbild in drei Gruppen kategorisiert werden: die infantile, „maligne“ OP, autosomal rezessiv vererbt (ARO); die „intermediäre“

OP, ebenfalls meistens mit autosomal rezessivem Erbgang (IARO); und die autosomal dominante OP mit meist mildem klinischen Verlauf (ADO) (Tab. 2). Auch heute noch ist diese Einteilung hilfreich, um Prognose und Therapieoptionen einschätzen zu können. Allerdings hat die Zuordnung zum molekulargenetischen Hintergrund die Einteilung verfeinert und lässt eine differenzierte Betrachtung auch spezifischer Besonderheiten erwarten, die zum Teil schon heute für den individuellen Patienten von großer Bedeutung sind. Im Folgenden und in Tabelle 2 sind die wichtigsten Genveränderungen, die derzeit bei humaner OP bekannt sind, im Einzelnen aufgeführt:

TCIRG1 – essentiell für die Protonenpumpe der Bürstensaummembran

Mutationen im TCIRG1-Gen (auch ATP6V0A3, ATP6i oder OC116 genannt) wurden erstmals 2000 von Frattini und Mitarbeitern sowie Kornak und Mitarbeitern bei Patienten mit infantiler OP beschrieben [15, 16] und werden in ca. 50–60 % der Patienten mit dieser Osteopetroseform gefunden [24–28]. TCIRG1 kodiert für die α 3-Untereinheit der „vacuolar H⁺-ATPase“ (v-ATPase). Dieses Protein ist in der Membran des Bürstensaums der Osteoklasten lokalisiert und sezerniert Protonen in die Resorptionslakunen, was zu einer Ansäuerung des extrazellulären Kompartiments zwischen Osteoklasten

und Knochen führt. Dies wiederum bringt Hydroxyapatit-Kristalle in Lösung und bewirkt damit eine Degradation der Knochenmatrix [3, 29–31]. Die in den OP-Patienten beschriebenen Mutationen treten homozygot oder compound heterozygot auf und werden somit autosomal rezessiv vererbt. Die resultierenden Proteinveränderungen führen zur Unfähigkeit der Osteoklasten, Säure zu sezernieren, und damit zu einem nahezu vollständigen Funktionsverlust dieser Zellen, die jedoch üblicherweise in normaler Zahl an der Knochenoberfläche vorhanden sind [32–34]. Das klinische Bild ist das der klassischen infantilen OP mit folgenden klinischen Symptomen: Osteosklerose aller Knochen, Hepatosplenomegalie auf Grund extramedullärer Hämatopoiese bei Knochenmarkinsuffizienz mit Anämie und Thrombozytopenie, Hypokalzämie mit nicht selten schon im Neugeborenenalter auftretenden hypokalzämischen Krampfanfällen, hyperostotische Veränderungen der Schädelkalotte mit Makro-, gelegentlich Hydrozephalus, Choanalstenose und frühzeitigem Auftreten von Sehstörungen auf Grund der Kompression der Sehnerven. Die Pathogenese dieser vielfältigen klinischen Symptome lässt sich zwanglos aus dem Funktionsverlust ableiten (Abb. 2). Allerdings ist durchaus eine Variabilität sowohl bezüglich des Krankheitsbeginns und der Schwere der Symptomatik als auch bezüglich der jeweiligen Ausprägung einzelner Symptome zu beobachten, wobei derzeit noch keine eindeutige Phänotyp-Genotyp-Korrelation ersichtlich ist [26, 35–37].

Tabelle 2: Einteilung, Genetik und klinische Symptomatik der humanen Osteopetrose-Formen.

Osteopetrose	Manif.-Alter	Vererbung	Gen	Kleinwuchs	Hypokalzämie	Anämie, Thrombozytopenie	Sehprobleme	ZNS-Symptome	Besonderheiten	Lebenserwartung
Infantile „maligne“ Osteopetrose (ARO)	< 1 Jahr	Autosomal rezessiv	<i>TCIRG1</i> ¹	Ja	Oft/NG-Krämpfe	Schwer	Moderat bis schwer	Keine (bis schwere?) (Hydrozephalus)	Normale Osteoklastenzahl im Knochenmark	1–10 (–?) Jahre
			<i>CLCN7</i> ²	Ja	Oft/NG-Krämpfe	Moderat bis schwer	Moderat bis schwer	Keine bis schwere (Neurodegeneration)		1–10 (–?) Jahre
			<i>OSTM1</i> ³	Ja	Oft	Moderat bis schwer	Moderat bis schwer	Schwere (Neurodegeneration)		0–2 Jahre
			<i>RANKL</i> ⁴	Ja	Oft	Moderat	Moderat bis schwer	Hydrozephalus, Krampfleiden	Wenig/keine Osteoklasten	1–10 (–?) Jahre
Intermediäre Osteopetrose (IARO)	1–10 Jahre	Autosomal rezessiv	<i>CLCN7</i> ⁵	Moderat	Nein bis moderat	Nein bis schwer	Moderat bis schwer	Keine bis schwere (Neurodegeneration)		Variabel
			<i>CA2</i> ⁶	Moderat	Nein bis moderat	Nein bis schwer	Nein bis schwer	Zerebrale Verkalkungen, mentale Retardierung	Renale tubuläre Azidose	
			<i>PLEKHM7</i> ⁷	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Knochen deformitäten, Schmerzen, Chondrolyse
Benigne Osteopetrose (ADOII/Morbus Albers-Schönberg)	10–40 Jahre	Autosomal dominant	<i>CLCN7</i> ⁸	Nein	Nein	Nein bis moderat	Nein	Nein	Skoliosis, Hüft-Arthritis, Osteomyelitis	Normal

Gene und Erstbeschreibungen:

¹ TCIRG1: α 3-Untereinheit der H⁺-ATPase (Protonen-Pumpe) [15, 16]

² CLCN7: alpha-Untereinheit des ClC-7-Chlorid-Kanals [17]

³ OSTM1: beta-Untereinheit des ClC-7-Chlorid-Kanals (GL, „grey lethal“) [18]

⁴ RANKL: RANK-Ligand auf Osteoblasten [5]

⁵ CLCN7: alpha-Untereinheit des ClC-7-Chlorid-Kanals [19]

⁶ CA2: Carboanhydrase II [20, 21]

⁷ PLEKHM: PLEKHM1 [22]

⁸ CLCN7: alpha-Untereinheit des ClC-7-Chlorid-Kanals [23]

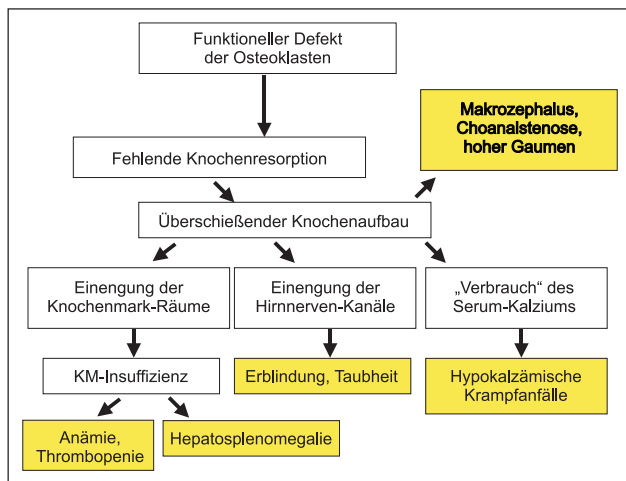


Abbildung 2: Pathophysiologische Ursache der klinischen Symptome bei infantiler „maligner“ Osteopetrose.

CIC-7 – Chloridkanal der Bürstensaummembran

Nach der Erstbeschreibung von Mutationen im *Clcn7*-Gen in Knockout-Mäusen und einem Säugling mit OP durch Kornak und Mitarbeiter im Jahre 2001 [17] können homozygote oder compound heterozygote Veränderungen in diesem Gen in ca. 10–15% der Patienten mit infantiler GP gefunden werden [33, 38]. Interessanterweise wurden Mutationen in diesem Gen auch bei Patienten mit intermediärer autosomal rezessiver OP (AIRO) sowie Patienten mit autosomal dominanter OP vom Typ Albers-Schönberg (ADOII) beobachtet [19, 23] (siehe auch [39]). Das Gen kodiert für den Chloridkanal 7 (CIC-7), der ebenfalls in der Membran des Bürstensaums der Osteoklasten lokalisiert ist. Da Osteoklasten von CIC-7-defizienten Mäusen ebenfalls die Fähigkeit verloren haben, die Resorptionslakunen anzusäuern, liegt eine Funktion dieses Proteins als „Chlorid-Conductor“ nahe, die für die ansäuernde Funktion der H⁺-ATPase eine notwendige Voraussetzung ist, wobei andere Mechanismen diskutiert werden [17, 32, 40]. Das klinische Spektrum der Patienten mit CICN7-Mutationen ist noch erheblich breiter als das mit TCIRG1-Mutationen und kann sogar innerhalb einer Familie variieren [33, 41, 42]. Es ist höchst bemerkenswert und auch klinisch relevant, dass in einer substantiellen Gruppe von Patienten mit ARO und compound heterozygoten Mutationen in CICN7 auch primär zentralnervöse Symptome beobachtet werden. Diese reichen von der primären (also nicht durch Nervenkompression bedingten) Retina-Degeneration bis hin zu schweren Neurodegenerationen mit frühkindlicher Epilepsie und progredienter Entwicklungsretardierung [37, 38], wie sie für die sog. „neuronopathische“ Form der OP beschrieben sind [43]. Diese neurodegenerativen Veränderungen haben ihre Entsprechung in *Clcn7*-Knockout-Mäusen, die unter einer schweren lysosomalen Speicherkrankheit mit Neurodegeneration und Retina-Degeneration leiden [44]. Offensichtlich übernimmt CIC-7 wichtige Funktionen im endosomal-lysosomalen System auch in Zellen des ZNS, wobei eine enge Assoziation zur Expression und (geweblichen und intrazellulären) Lokalisation des OSTM1-Proteins besteht (s. u.) [45–47]. Ausdrücklich sollte betont werden, dass CICN7-Mutationen keineswegs immer mit schweren neurologischen Symptomen beim Menschen einhergehen. Leider ist weder bezüglich der ZNS-Manifestationen noch bezüglich der

Schwere der Osteopetrose derzeit eine Genotyp-Phänotyp-Zuordnung möglich.

OSTM1 – β -Untereinheit von CIC-7

Als drittes Gen, das beim Menschen eine infantile ARO bewirkt, wurde im Jahre 2003 von Chalhoub und Mitarbeitern das OSTM1-Gen (für OSTeopetrosis associated Membrane protein 1) identifiziert, das auch in der sog. „grey lethal“ osteopetrotischen Maus (GL) verändert ist [18]. Dieses Gen ist bei unter 5% der Patienten mit OP in autosomal rezessiver Weise mutiert und geht mit einem besonders schweren Phänotyp einher [48]. Bei allen bisher bekannten Patienten stehen neben der OP schwere neurodegenerative Veränderungen im Sinne einer „neuronopathischen“ OP im Vordergrund. Da OSTM1 und CIC-7 in späten Endosomen und Lysosomen verschiedener Gewebe, so auch im ZNS und in den „ruffled borders“, kolokalisiert sind und einen molekularen Komplex bilden, kann man OSTM1 als β -Untereinheit des CIC-7-Protein-Komplexes bezeichnen [47]. Die überlappende klinische Symptomatik zwischen OSTM1- und CICN7-Mutationen wird hierdurch verständlich; allerdings scheinen die Kinder mit OSTM1-Mutation immer schwer neurologisch beeinträchtigt zu sein.

RANKL – Zytokin der Osteoblasten

Erst kürzlich konnten bei bislang sechs Patienten mit autosomal rezessiver infantiler OP Mutationen im TNFSF11-Gen identifiziert werden [5]. RANKL ist der Ligand von RANK (receptor activator of nuclear factor- κ B) und wird im Gegensatz zu den anderen drei angesprochenen Genen nicht in Osteoklasten, sondern in Osteoblasten exprimiert. Die Bindung von RANKL mit seinem Rezeptor auf Osteoklasten-Vorläuferzellen ist wichtig für die Differenzierung hin zu differenzierten Osteoklasten. Folglich sind bei betroffenen Patienten, die kein funktionelles RANKL exprimieren, keine reifen Osteoklasten im Knochenmark vorhanden („osteoclast poor“ OP). Die beschriebenen Patienten scheinen nur moderate hämatologische und keine immunologischen Probleme aufzuweisen [36]. Die Stammzelltransplantation ist wegen der Herkunft der Osteoblasten aus mesenchymalen Stammzellen nicht kurativ [5].

Carboanhydrase – Osteopetrose mit renaler tubulärer Azidose

Aus der oben beschriebenen Funktion der Carboanhydrase Typ II im Zytoplasma der Osteoklasten ergibt sich aus einem Verlust dieses Enzyms durch rezessive Mutationen notwendigerweise eine schwere Beeinträchtigung der Säuresekretion, die eine intermediäre OP nach sich zieht [20]. Da der Säuresekretionsmechanismus außerdem in ähnlicher Form in den Schaltzellen der Niere aktiv ist, tritt eine charakteristische und differentialdiagnostisch immer abzuklärende renale tubuläre Azidose auf. Außerdem sind häufig zerebrale Verkalkungen und eine milde mentale Retardierung vorhanden.

Cathepsin K – Pyknodysostose

Der Verlust von Cathepsin K als wichtigster kollagenspaltender Protease des Osteoklasten führt ebenfalls zu einer starken Verminderung der Resorption [49]. Die hierdurch entstehen-

de Pyknodysostose (trotz des Namens eigentlich eine Skelettdysplasie) unterscheidet sich von der OP in einigen Details [50]. Es kommt häufig zu Ossifizierungsdefekten des Schädels und der Claviculae und zu einer Brachydaktylie mit Osteolysen der terminalen Phalangen.

PLEKHM1 – Fehlfunktion der späten Endosomen

In einigen Fällen von OP mit einem sehr variablen Phänotyp, teilweise sogar bei betroffenen Geschwistern, konnten Mutationen in PLEKHM1 identifiziert werden [22]. Dieses Protein interagiert mit Rab7, einer kleinen GTPase, die die Funktion von späten Endosomen reguliert. Wie oben dargestellt, ist die regelrechte Funktion dieser sauren Vesikel in Osteoklasten Voraussetzung für die Bildung der Bürstensaummembran.

Therapie

Da sich Osteoklasten aus der hämatopoietischen Stammzelle differenzieren, sind die häufigsten Formen der infantilen OP prinzipiell durch die Übertragung gesunder hämatopoietischer Stammzellen, also eine allogene Knochenmark- bzw. Blutstammzelltransplantation (HSCT), kurativ behandelbar. Nachdem 1975 die erste HSCT bei OP im Mausmodell gelungen war [51], wurde 1980 über die erste erfolgreiche HSCT beim Menschen berichtet [52]. Seither gilt die HSCT als Therapie der Wahl bei der infantilen OP und führt, je nach verfügbarem Spender, zur Überwindung der Krankheit bei 40–75 % der Patienten [53]. Allerdings ist die HSCT bei OP mit einigen Besonderheiten und erheblichen Problemen verbunden, die im Folgenden kurz aufgezählt werden:

Indikationsstellung zur HSCT bei infantiler Osteopetrose

Die HSCT sollte bei der infantilen OP so rasch wie möglich durchgeführt werden, da bei den klassischen Formen eine rasche Progredienz, insbesondere der frühzeitige und irreversible Verlust des Sehvermögens und eine schwere hämatologische Insuffizienz, zu befürchten sind. Allerdings kann die konkrete Therapie-Entscheidung im Einzelfall sehr schwierig sein, wegen:

- (a) der Heterogenität der Erkrankung bei fehlender Genotyp-Phänotyp-Korrelation;
- (b) der Irreversibilität, ja Progredienz von neurologischen Problemen bei den „neuronopathischen“ Formen auch nach erfolgreicher HSCT;
- (c) dem fehlenden kurativen Potential der HSCT bei osteoklastenarmen Formen.

Patienten mit folgenden Ausprägungen der OP sollte daher die HSCT „erspart“ werden: intermediäre OP, z. B. bei normaler hämatologischer Funktion; schwere „neuronopathische“ OP, z. B. bei OSTM1-, aber auch evtl. bei CLCN7-Mutationen; osteoklastenarme Formen, z. B. bei RANKL-Mutationen. Eine detaillierte klinische Bestandsaufnahme (Überprüfung der hämatologischen Funktion und Knochenmarkmorphologie, eingehende neurologische Untersuchung ggf. inklusive Kernspinuntersuchung) und eine unverzügliche molekulargenetische Diagnostik gehören daher heutzutage unabdingbar zur Vorbereitung einer HSCT.

Toxizität und Mortalität der HSCT

Die Erfolgsrate der HSCT bei der ARO ist insbesondere abhängig von der Art des verfügbaren Spenders. Die Wahrscheinlichkeit eines krankheitsfreien Überlebens nach 5 Jahren lag nach einer Studie der EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) von 2003 bei 73 % nach HSCT von einem HLA-identischen Familienspender, bei 40–43 % nach HSCT von einem HLA-kompatiblen unverwandten bzw. nicht genotypisch HLA-identischen Familienspender, jedoch nur bei 24 % nach HSCT von einem HLA-haploidentischen Familienspender [53]. Gerade für letztere Gruppe, bei der kein HLA-kompatibler Spender zur Verfügung steht, konnte die Erfolgsrate verbessert werden – auf 45 % nach 1993 in der europäischen Studie bzw. sogar auf nahezu 80 % in einem einzelnen Zentrum [37, 54]. Damit kann mittlerweile jedem Patienten eine HSCT angeboten werden. Allerdings ist die HSCT bei OP mit erheblichen Risiken verbunden, wobei bestimmte Komplikationen offensichtlich gehäuft speziell bei dieser Grundkrankheit auftreten, z. B.:

- (a) „Graft Failure“, Transplantat-Abstoßung bzw. verzögerte hämatologische Rekonstitution [53, 55],
- (b) respiratorische Komplikationen bis hin zur Beatmungsbedürftigkeit auf Grund von Choanalstenose und/oder pulmonaler Hypertension [56],
- (c) Venenverschlusskrankheit der Leber (VOD) [57].

Die Ursachen für das gehäufte Auftreten insbesondere von schwerer pulmonaler Hypertension und Venenverschlusskrankheit sind nicht genau bekannt. Interessanterweise scheint nach einer neueren Datenerhebung aus europäischen Transplantationszentren ein Trend zur schlechteren Prognose für Patienten mit CLCN7-Mutation zu bestehen (Abb. 3) [58].

Langzeitergebnisse der HSCT

Die meisten Symptome der OP (Osteosklerose, Choanalstenose, Hepatosplenomegalie, Hypokalzämie, hämatologische Insuffizienz) bilden sich nach erfolgreicher HSCT innerhalb von Wochen bis Monaten vollständig zurück. Allerdings sind folgende Handicaps in der Regel nicht reversibel [53, 58]:

- (a) Einschränkung des Sehvermögens (bei ca. 60 % der Patienten), wobei in den meisten Fällen der Status zum Zeitpunkt der HSCT konserviert wird,
- (b) Kleinwuchs, wobei offenbar ein Wachstum entlang der Perzentilen erreicht wird, die vor HSCT vorlagen,

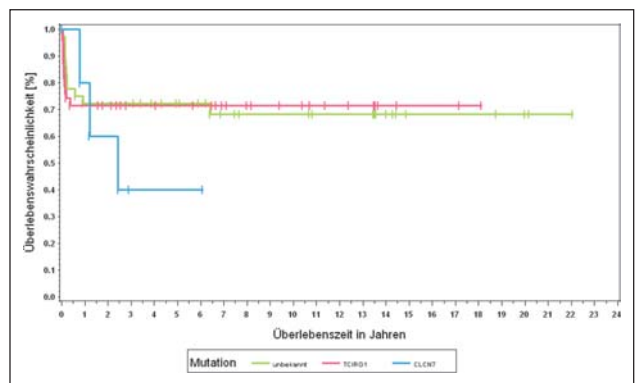


Abbildung 3: Wahrscheinlichkeit des krankheitsfreien Überlebens nach Stammzelltransplantation in Abhängigkeit von der molekulargenetischen Ursache der Osteopetrose (n = 94, TCIRG = 43, Clcn7 = 7, unbekannt = 44).

- (c) neurologische Probleme von leichten entwicklungsneurologischen Rückständen bis hin zu schwersten Behinderungen mit Krampfleiden, Demenz und Autismus, die nach HSCT progredient sein können (bei ca. 5 % der transplantierten Patienten).

Die Gründe für diese spezifischen Probleme sind sicher vielschichtig. Irreversible Schäden durch die Grundkrankheit *vor* HSCT (z. B. Schädigung durch Kompression der Sehnerven), Toxizität und Komplikationen *im Rahmen* der HSCT und *von der Osteoklasten-Funktion unabhängige Symptome* der Grundkrankheit (primäre Opticusatrophie, ZNS-Schäden bei „neuronopathischen“ Formen) können sich überlagern und sind oft nicht zu differenzieren.

Um der Seltenheit, Komplexität und Schwere der Erkrankung besser gerecht zu werden, befindet sich derzeit ein Netzwerk von grundlagenwissenschaftlichen und klinischen Zentren in Europa im Aufbau, das aus Mitteln der EU unterstützt wird (E-RARE-Initiative). Von klinischer Seite wird dazu eine zentrale Daten- und Materialbank für OP in Ulm installiert, welches die Grundlage für Diagnostik und Therapieempfehlungen bilden wird.

■ Schlussfolgerung

In den letzten Jahren konnten erhebliche Fortschritte bezüglich der Aufklärung der molekulargenetischen Ursachen, der Pathophysiologie und der Therapie der infantilen OP erzielt werden. Die Berücksichtigung dieser Aspekte ist heute für eine qualifizierte Therapieentscheidung beim individuellen Patienten zu fordern. Patienten aus bestimmten Subgruppen der OP sollten danach nicht einer HSCT zugeführt werden. Falls jedoch indiziert, sollte wegen des meist rasch progredienten Verlaufs und der möglichen Heilung der OP die HSCT so rasch wie möglich initiiert werden. Betroffene Kinder sollten daher unverzüglich in ein für Diagnostik und Therapie dieser seltenen Erkrankung ausgewiesenes pädiatrisches Zentrum überwiesen werden.

■ Zusammenfassung

- Der Begriff Osteopetrose umfasst eine heterogene Gruppe von seltenen angeborenen Krankheiten mit unterschiedlicher Klinik und Prognose.
- Die molekulargenetische Diagnostik bei Osteopetrose kann verschiedene Unterformen differenzieren helfen.
- Die allogene hämatopoietische Stammzelltransplantation ist eine kurative Therapieoption in bestimmten Fällen der infantilen Osteopetrose.
- Durch die Erfassung von Osteopetrose-Patienten in einem relevanten Register, das von den Autoren koordiniert wird, sollen Diagnostik- und Therapiestrategien optimiert werden.

Literatur:

1. Asagiri M, Takayanagi H. The molecular understanding of osteoclast differentiation. *Bone* 2007; 40: 251–64.
2. Tolar J, Teitelbaum SL, Orchard PJ. Osteopetrosis. *N Engl J Med* 2004; 351: 2839–49.
3. Teitelbaum SL. Osteoclasts: what do they do and how do they do it? *Am J Pathol* 2007; 170: 427–35.
4. Del Fattore A, Cappariello A, Teti A. Genetics, pathogenesis and complications of osteopetrosis. *Bone* 2008; 42: 19–29.

5. Sobacchi C, Frattini A, Guerrini MM, Abinun M, Pangrazio A, Susani L, Bredius R, Mancini G, Cant A, Bishop N, Grabowski P, Del Fattore A, Messina C, Errigo G, Coxon FP, Scott DI, Teti A, Rogers MJ, Vezzoni P, Villa A, Helfrich MH. Osteoclast-poor human osteopetrosis due to mutations in the gene encoding RANKL. *Nat Genet* 2007; 39: 960–2.
6. Marks SC Jr, Wojtowicz A, Szperl M, Urbanowska E, MacKay CA, Wiktor-Jedrzejczak W, Stanley ER, Aukerman SL. Administration of colony stimulating factor-1 corrects some macrophage, dental, and skeletal defects in an osteopetrotic mutation (toothless, tl) in the rat. *Bone* 1992; 13: 89–93.
7. Wiktor-Jedrzejczak W, Bartocci A, Ferrante AW Jr, Ahmed-Ansari A, Sell KW, Pollard JW, Stanley ER. Total absence of colony-stimulating factor 1 in the macrophage-deficient osteopetrotic (op/op) mouse. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87: 4828–32.
8. Tondravi MM, Mc Kercher SR, Anderson K, Erdmann JM, Quiroz M, Maki R, Teitelbaum SL. Osteopetrosis in mice lacking haematopoietic transcription factor PU.1. *Nature* 1997; 386: 81–4.
9. Zhang DE, Hetherington CJ, Chen HM, Tenen DG. The macrophage transcription factor PU.1 directs tissue-specific expression of the macrophage colony-stimulating factor receptor. *Mol Cell Biol* 1994; 14: 373–81.
10. Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, Tan HL, Timms E, Capparelli C, Morony S, Oliveirados-Santos AJ, Van G, Itie A, Khoo W, Wakeham A, Dunstan CR, Lacey DL, Mak TW, Boyle WJ, Penninger JM. OPG is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature* 1999; 397: 315–23.
11. Takayanagi H, Kim S, Koga T, Nishina H, Isshiki M, Yoshida H, Saiura A, Isobe M, Yokochi T, Inoue J, Wagner EF, Mak TW, Kodama T, Taniguchi T. Induction and activation of the transcription factor NFATc1 (NFAT2) integrate RANKL signaling in terminal differentiation of osteoclasts. *Dev Cell* 2002; 3: 889–901.
12. Grigoriadis AE, Wang ZQ, Cecchini MG, Hofstetter W, Felix R, Fleisch HA, Wagner EF. c-Fos: a key regulator of osteoclast-macrophage lineage determination and bone remodeling. *Science* 1994; 266: 443–8.
13. Koga T, Inui M, Inoue K, Kim S, Suematsu A, Kobayashi E, Iwata T, Ohnishi H, Matozaki T, Kodama T, Taniguchi T, Takayanagi H, Takai T. Costimulatory signals mediated by the ITAM motif cooperate with RANKL for bone homeostasis. *Nature* 2004; 428: 759–63.
14. Supanchart C, Kornak U. Ion channels and transporters in osteoclasts. *Arch Biochem Biophys* 2008; 473: 161–5.
15. Frattini A, Orchard PJ, Sobacchi C, Giliani S, Abinun M, Mattsson JP, Keeling DJ, Andersson AK, Wallbrandt P, Zecca L, Notarangelo LD, Vezzoni P, Villa A. Defects in TCIRG1 subunit of the vacuolar proton pump are responsible for a subset of human autosomal recessive osteopetrosis. *Nat Genet* 2000; 25: 343–6.
16. Kornak U, Schulz A, Friedrich W, Uhlhaas S, Kremens B, Voit T, Hasan C, Bode U, Jentsch TJ, Kubisch C. Mutations in the $\alpha 3$ subunit of the vacuolar H⁺-ATPase cause infantile malignant osteopetrosis. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 2059–63.
17. Kornak U, Kasper D, Bost MR, Kaiser E, Schweizer M, Schulz A, Friedrich W, Delling G, Jentsch TJ. Loss of the CIC-7 chloride channel leads to osteopetrosis in mice and man. *Cell* 2001; 104: 205–15.
18. Chalhouh N, Benachenhou N, Rajapurohitam V, Pata M, Ferron M, Frattini A, Villa A, Vacher J. Grey-lethal mutation induces severe malignant autosomal recessive osteopetrosis in mouse and human. *Nat Med* 2003; 9: 399–406.
19. Campos-Xavier AB, Saraiva JM, Ribeiro LM, Munnich A, Cormier-Daire V. Chloride channel 7 (CLCN7) gene mutations in intermediate autosomal recessive osteopetrosis. *Hum Genet* 2003; 112: 186–9.
20. Sly WS, Hewett-Emmett D, Whyte MP, Yu YS, Tashian RE. Carbonic anhydrase II deficiency identified as the primary defect in the autosomal recessive syndrome of osteopetrosis with renal tubular acidosis and cerebral calcification. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1983; 80: 2752–6.
21. Venta PJ, Shows TB, Curtis PJ, Tashian RE. Polymorphic gene for human carbonic anhydrase II: a molecular disease marker located on chromosome 8. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1983; 80: 4437–40.
22. Van Wesenbeeck L, Odgren PR, Coxon FP, Frattini A, Moens P, Perdu B, MacKay CA, Van Hul E, Timmermans JP, Vanhoenacker F, Jacobs R, Peruzzi B, Teti A, Helfrich MH, Rogers MJ, Villa A, Van Hul W. Involvement of PLEKHM1 in osteoclastic vesicular transport and osteopetrosis in incisors absent rats and humans. *J Clin Invest* 2007; 117: 919–30.
23. Cleiren E, Benichou O, Van Hul E, Gram J, Bollerslev J, Singer FR, Beaverson K, Aledo A, Whyte MP, Yoneyama T, deVernejoul MC, Van Hul W. Albers-Schonberg disease (autosomal dominant osteopetrosis, type II) results from mutations in the CLCN7 chloride channel gene. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 2861–7.
24. Susani L, Pangrazio A, Sobacchi C, Taranta A, Mortier G, Savarirayan R, Villa A, Orchard P, Vezzoni P, Albertini A, Frattini A, Pagani F. TCIRG1-dependent recessive osteopetrosis: mutation analysis, functional identification of the splicing defects, and in vitro rescue by U1 snRNA. *Hum Mutat* 2004; 24: 225–35.
25. Scimeca JC, Quincey D, Parrinello H, Romatet D, Grosgeorge J, Gaudray P, Philip N, Fischer A, Carle GF. Novel mutations in the TCIRG1 gene encoding the $\alpha 3$ subunit of the vacuolar proton pump in patients affected by infantile malignant osteopetrosis. *Hum Mutat* 2003; 21: 151–7.
26. Taranta A, Migliaccio S, Recchia I, Caniglia M, Luciani M, De Rossi G, Dionisi-Vici C, Pinto RM, Francalanci P, Boldrini R, Lanino E, Dini G, Morreale G, Ralston SH, Villa A, Vezzoni P, Del Principe D, Cassiani F, Palumbo G, Teti A. Genotype-phenotype relationship in human ATP6i-dependent autosomal recessive osteopetrosis. *Am J Pathol* 2003; 162: 57–68.
27. Michigami T, Kageyama T, Satomura K, Shima M, Yamaoka K, Nakayama M, Ozono K. Novel mutations in the $\alpha 3$ subunit of vacuolar H⁺-adenosine triphosphatase in a Japanese patient with infantile malignant osteopetrosis. *Bone* 2002; 30: 436–9.
28. Sobacchi C, Frattini A, Orchard P, Porras O, Tezcan I, Andolina M, Babul-Hirji R, Baric I, Canham N, Chitayat D, Dupuis-Girod S, Ellis I, Etzioni A, Fasth A, Fisher A, Gerritsen B, Gulino V, Horwitz E, Klamroth V, Lanino E, Mirolo M, Musio A, Matthijs G, Nonomaya S, Notarangelo LD, Ochs HD, Superti Furga A, Valiaho J, van Hove JL, Vihinen M, Vujic D, Vezzoni P, Villa A. The mutational spectrum of human malignant autosomal recessive osteopetrosis. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 1767–73.
29. Alper SL. Genetic diseases of acid-base transporters. *Annu Rev Physiol* 2002; 64: 899–923.
30. Borthwick KJ, Karet FE. Inherited disorders of the H⁺-ATPase. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11: 563–8.
31. Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. *Science* 2000; 289: 1504–8.
32. Pham L, Purcell P, Morse L, Stashenko P, Battaglini RA. Expression analysis of nha-oc/NHA2: a novel gene selectively expressed in osteoclasts. *Gene Expr Patterns* 2007; 7: 846–51.
33. Del Fattore A, Peruzzi B, Rucci N, Recchia I, Cappariello A, Longo M, Fortunati D, Ballanti P, Iacobini M, Luciani M, Devito R, Pinto R, Caniglia M, Lanino E, Messina C, Cesaro S, Letizia C, Bianchini G, Fryssira H, Grabowski P, Shaw N, Bishop N, Hughes D, Kapur RP, Datta HK, Taranta A, Fornari R, Migliaccio S, Teti A. Clinical, genetic, and cellular analysis of 49 osteopetrotic patients: implications for diagnosis and treatment. *J Med Genet* 2006; 43: 315–25.
34. Blair HC, Borysenko CW, Villa A, Schlesinger PH, Kalla SE, Yaroslavskiy BB, Garia-Palacios V, Oakley JI, Orchard PJ. In vitro differentiation of CD14 cells from osteopetrotic subjects: contrasting phenotypes with TCIRG1, CLCN7, and attachment defects. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1329–38.
35. Gerritsen EJ, Vossen JM, van Loo IH, Hermans J, Helfrich MH, Griscelli C, Fischer A. Autosomal recessive osteopetrosis: variability of findings at diagnosis and during the natural course. *Pediatrics* 1994; 93: 247–53.
36. Villa A. Persönliche Mitteilung.
37. Schulz A. Unveröffentlichte Beobachtung.
38. Frattini A, Pangrazio A, Susani L, Sobacchi C, Mirolo M, Abinun M, Andolina M, Flanagan A, Horwitz EM, Mihci E, Notarangelo LD, Ramenghi U, Teti A, Van Hove J, Vujic D, Young T, Albertini A, Orchard PJ, Vezzoni P, Villa A. Chloride channel CLCN7 mutations are responsible for severe recessive, dominant, and intermediate osteopetrosis. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1740–7.
39. De Vernejoul M-C, Schulz A, Kornak U. CLCN7-related osteopetrosis. Online Publishing, 2007: <http://www.geneclinics.org>
40. Karsdal MA, Neutzsky-Wulff AV, Dziegiel MH, Christiansen C, Henriksen K. Osteoclasts secrete non-bone derived signals that induce bone formation. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 366: 483–8.
41. Campos-Xavier AB, Casanova JL, Doumaz Y, Feingold J, Munnich A, Cormier-Daire V. Intrafamilial phenotypic variability of osteopetrosis due to chloride channel 7 (CLCN7) mutations. *Am J Med Genet A* 2005; 133: 216–8.
42. Chu K, Snyder R, Econs MJ. Disease status in autosomal dominant osteopetrosis type 2 is determined by osteoclastic properties. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 1089–97.
43. Steward CG. Neurological aspects of osteopetrosis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2003; 29: 87–97.
44. Kasper D, Planells-Cases R, Fuhrmann JC, Scheel O, Zeitz O, Ruether K, Schmitt A, Poët M, Steinfeld R, Schweizer M, Kornak U, Jentsch TJ. Loss of the chloride channel CIC-7 leads to lysosomal storage disease and neurodegeneration. *Embo J* 2005; 24: 1079–91.
45. Jentsch TJ. CLC chloride channels and transporters: from genes to protein structure, pathology and physiology. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2008; 43: 3–36.
46. Jentsch TJ. Chloride and the endosomal-lysosomal pathway: emerging roles of CLC chloride transporters. *J Physiol* 2007; 578: 633–40.
47. Lange PF, Wartosch L, Jentsch TJ, Fuhrmann JC. CIC-7 requires Ostm1 as a beta-subunit to support bone resorption and lysosomal function. *Nature* 2006; 440: 220–3.
48. Pangrazio A, Poliani PL, Megarbane A, Lefranc G, Lanino E, Di Rocco M, Rucci F, Lucchini F, Ravanini M, Facchetti F, Abinun M, Vezzoni P, Villa A, Frattini A. Mutations in OSTM1 (grey lethal) define a particularly severe form of autosomal recessive osteopetrosis with neural involvement. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 1098–105.
49. Gelb BD, Shi G-P, Chapman HA, Desnick RJ. Pycnodysostosis, a lysosomal disease caused by cathepsin K deficiency. *Science* 1996; 273: 1236–8.
50. Mills KLG, Johnston AW. Pycnodysostosis. *J Med Genet* 1988; 25: 550–3.
51. Walker DG. Bone resorption restored in osteopetrotic mice by transplants of normal bone marrow and spleen cells. *Science* 1975; 190: 784–5.
52. Coccia PF, Krvit W, Cervenka J, Clawson C, Kersey JH, Kim TH, Nesbit ME, Ramsay NK, Warkentin PI, Teitelbaum SL, Kahn AJ, Brown DM. Successful bone-marrow transplantation for infantile malignant osteopetrosis. *N Engl J Med* 1980; 302: 701–8.
53. Driessen GJ, Gerritsen EJ, Fischer A, Fasth A, Hop WC, Veys P, Porta F, Cant A, Steward CG, Vossen JM, Uckan D, Friedrich W. Long-term outcome of haematopoietic stem cell transplantation in autosomal recessive osteopetrosis: an EBMT report. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32: 657–63.
54. Schulz AS, Classen CF, Mihatsch WA, Sigl-Kraetzig M, Wieseth M, Debatin KM, Friedrich W, Müller SM. HLA-haplo-identical blood progenitor cell transplantation in osteopetrosis. *Blood* 2002; 99: 3458–60.
55. Steward CG, Blair A, Moppett J, Clarke E, Virgo P, Lankester A, Burger SR, Sauer MG, Flanagan AM, Pamphilon DH, Orchard PJ. High peripheral blood progenitor cell counts enable autologous backup before stem cell transplantation for malignant infantile osteopetrosis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11: 115–21.
56. Steward CG, Pellier I, Mahajan A, Ashworth MT, Stuart AG, Fasth A, Lang D, Fischer A, Friedrich W, Schulz AS; The Working Party on Inborn Errors of the European Blood and Marrow Transplantation Group. Severe pulmonary hypertension: a frequent complication of stem cell transplantation for malignant infantile osteopetrosis. *Br J Haematol* 2004; 124: 63–71.
57. Corbacioglu S, Honig M, Lahr G, Stohr S, Berry G, Friedrich W, Schulz AS. Stem cell transplantation in children with infantile osteopetrosis is associated with a high incidence of VOD, which could be prevented with defibrotide. *Bone Marrow Transplant* 2006; 38: 547–53.
58. Moshous D, Villa A, Schulz A. Manuskript in Vorbereitung.

ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR MINERALSTOFFWECHSEL

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement
(mindestens 4 Ausgaben) zum
Preis von € 36,- (Stand 1.1.2009)
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,
Postfach 21, A-3003 Gablitz, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm
