

Zeitschrift für Rheumatologie

Elektronischer Sonderdruck für
J. Zwerina

Ein Service von Springer Medizin

Z. Rheumatol. 2010 · 69:227–236 · DOI 10.1007/s00393-009-0590-8

© Springer-Verlag 2010

zur nichtkommerziellen Nutzung auf der
privaten Homepage und Institutssite des Autors

J. Zwerina · T. Dallos

Arthrosen bei hereditären Stoffwechselerkrankungen

Z Rheumatol 2010 · 69:227–236
 DOI 10.1007/s00393-009-0590-8
 Online publiziert: 20. März 2010
 © Springer-Verlag 2010

Redaktion

J. Wollenhaupt, Hamburg (Leitung)
 O. Distler, Zürich
 J. Grifka, Bad Abbach
 G. Schett, Erlangen



Punkten Sie online auf
CME.springer.de

Teilnahmemöglichkeiten

- kostenfrei im Rahmen des jeweiligen Zeitschriftenabonnements
- individuelle Teilnahme durch den Erwerb von CME.Tickets auf CME.springer.de

Zertifizierung

Diese Fortbildungseinheit ist mit 3 CME-Punkten zertifiziert von der Landesärztekammer Hessen und der Nordrheinischen Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Hinweis für Leser aus Österreich

Gemäß dem Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) der Österreichischen Ärztekammer werden die auf CME.springer.de erworbenen CME-Punkte hierfür 1:1 als fachspezifische Fortbildung anerkannt.

Kontakt und weitere Informationen

Springer-Verlag GmbH
 Fachzeitschriften Medizin / Psychologie
 CME-Helpdesk, Tiergartenstraße 17
 69121 Heidelberg
 E-Mail: cme@springer.com
CME.springer.de

J. Zwerina · T. Dallos

Medizinische Klinik 3 mit Rheumatologie und Klinischer Immunologie,
 Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

Arthrosen bei hereditären Stoffwechselerkrankungen

Zusammenfassung

Arthrosen der peripheren Gelenke sind sehr häufige Erkrankungen und betreffen hauptsächlich Menschen ab dem 50. Lebensjahr. Es ist wichtig, primäre von sekundären Arthrosen abzugrenzen. Ein Auftreten in jungem Lebensalter, ungewöhnliche Krankheitsmanifestationen, eine rasche Progression und Begleiterkrankungen sollten zu einer kritischen Hinterfragung der Diagnose primäre Arthrose führen. Dieser Übersichtsartikel fasst eine wichtige Gruppe der sekundären Arthrosen zusammen. Hereditäre Stoffwechselerkrankungen können eine Gelenkbeteiligung aufweisen. Für einige von ihnen ist eine korrekte Diagnosestellung von außerordentlicher Relevanz, da eine adäquate Therapie nicht nur Gelenkfunktion und Lebensqualität beeinflusst, sondern auch relevante Endorganschäden verhindern kann.

Schlüsselwörter

Arthrose · Hämochromatose · Chondrokalzinose · Ochronose · Genetik

Osteoarthritis in hereditary metabolic diseases

Abstract

Primary osteoarthritis (OA) of peripheral joints is a common disease mainly occurring after the age of 50. It is important to distinguish primary from secondary OA. Younger age at disease onset, rapid progression, unusual disease manifestations and co-morbidities are signs of secondary OA. This review outlines an important group of secondary OA. Hereditary metabolic diseases can exhibit joint involvement. For some of these diseases, correct diagnosis is critical, since appropriate therapy influences not only joint function and quality of life, but can also prevent relevant end-organ damage.

Keywords

Osteoarthritis · Hemochromatosis · Chondrocalcinosis · Ochronosis · Genetics

Metabolische Erkrankungen können eine Gelenkbeteiligung aufweisen. Dieser Beitrag soll dem Leser ermöglichen, relevante Differenzialdiagnosen der sekundären Arthrose zu beachten.

Hereditäre Hämochromatose

Genetik

Die hereditäre Hämochromatose wird größtenteils (>90%) durch die homozygote C282Y-Mutation im *HFE*-Gen (Typ 1) verursacht und ist eine der häufigsten autosomal-rezessiv vererbten Erkrankungen in Westeuropa [1]. Es werden heute insgesamt 4 Hämochromatostypen unterschieden [2]. Die ► **juvenile Hämochromatose** wird durch Mutationen im Hemojuvelin- (*HJV*, Typ 2A) und *HAMP*-Gen (Typ 2B) verursacht und ebenso autosomal-rezessiv vererbt. Die Typ-3-Hämochromatose wird durch Mutationen im Transferrinrezeptor-2- (*TFR2*-) Gen verursacht und ebenso rezessiv vererbt. Der Typ 4 nimmt eine Sonderstellung ein, da einerseits eine autosomal-dominante Vererbung vorliegt und andererseits laborchemisch Unterschiede zu den Typen 1 und 3 bestehen. Die Mutation bei der Typ-4-Hämochromatose ist im Ferroportin-Gen lokalisiert [3].

Die ► **neonatale Hämochromatose** ist eine weitere, sehr seltene Entität, der Gendefekt noch unbekannt. Sie ist durch einen schweren Verlauf charakterisiert. Von den hereditären Hämochromatosen abzugrenzen sind die sekundären Hämochromatosen, z. B. die Transfusions-assoziierten Häm siderosen.

Epidemiologie

Die Prävalenz der homozygoten C282Y-Mutation liegt in kaukasischen Populationen bei etwa 0,5% [4]. Die höchste Prävalenz wird in Irland, Großbritannien und in der Bretagne gefunden, was in Einklang mit der Theorie des Ursprungs der Mutation in keltischen oder Wikinger-Populationen übereinstimmt. Die C282Y-Mutation fehlt praktisch völlig in afrikanischen, asiatischen und australasiatischen Populationen und wird nur in sehr niedriger Frequenz in Indien gefunden.

Die ► **H63D-Mutation** kann neben kaukasischen Populationen auch in anderen Populationen gefunden werden (z. B. Nordafrika, Mexiko und Asien). Sie führt allerdings selbst bei homozygoter Mutation nur sehr selten zu einer manifesten Hämochromatose. Non-*HFE*-Hämochromatosen sind generell sehr selten und kommen weltweit vor.

Pathophysiologie

Die Pathophysiologie der in den westeuropäischen Ländern relevanten *HFE*-assoziierten Hämochromatose konnte in den letzten Jahren zunehmend aufgeklärt werden. Das *HFE*-Gen kodiert ein 345 Aminosäuren (AS) langes transmembranöses Glykoprotein, das Homologien zu HLA-Proteinen aufweist. Die klinisch relevanten Mutationen sind an AS-Position 282 (Cystein zu Tyrosin – C282Y) und AS-Position 63 (Histidin zu Aspartat – H63D) lokalisiert. Eine homozygote C282Y-Mutation oder eine so genannte „Compound-Heterozygotie“ (jeweils heterozygote Mutation C282Y und H63D) kann zu einer manifesten Hämochromatose führen [5]. Es existieren auch weitere Mutationen im *HFE*-Gen, die insgesamt aber eine geringe pathophysiologische Relevanz haben [6, 7].

Pathogenetisch liegt bei der Hämochromatose Typ 1 eine vermehrte ► **intestinale Eisenabsorption** trotz vollen Eisenspeichern vor [8]. Auch im Tiermodell führt eine Deletion des *HFE*-Gens zu einer hepatischen Eisenüberladung, allerdings entwickelt sich keine Leberzirrhose [9]. Interessanterweise zeigen Mäuse mit einer Enterozyten-spezifischen Deletion des *HFE*-Gens keine Eisenüberladung [10]. Im Gegensatz dazu führt eine leberspezifische Deletion des *HFE*-Gens zu einer Hämochromatose [11]. Dazu passt auch die klinische Beobachtung, dass Patienten, die aufgrund einer ► **Leberzirrhose** transplantiert werden müssen, keine neuerliche Eisenüberladung entwickeln [12].

Gegenwärtig wird vermutet, dass das *HFE*-Protein unter normalen Bedingungen einen Komplex mit dem Transferrinrezeptor-1 (TFR1) an der Oberfläche der Hepatozyten bildet. Ein Anstieg des Serum eisens führt zur Bildung eines ► **Eisensensorkomplexes** durch das *HFE*-Protein mit dem TFR2 gemeinsam mit Hemojuvelin (*HJV*) und anderen Proteinen [13]. Die Bildung des Komplexes führt zur Produktion von ► **Hepcidin**. Hepcidin wiederum führt zu einer Internalisierung und Umbau von

► Juvenile Hämochromatose

► Neonatale Hämochromatose

Die Prävalenz der homozygoten C282Y-Mutation liegt in kaukasischen Populationen bei etwa 0,5%

► H63D-Mutation

Eine homozygote C282Y-Mutation oder eine so genannte „Compound-Heterozygotie“ kann zu einer manifesten Hämochromatose führen

► Intestinale Eisenabsorption

► Leberzirrhose

► Eisensensorkomplex

► Hepcidin

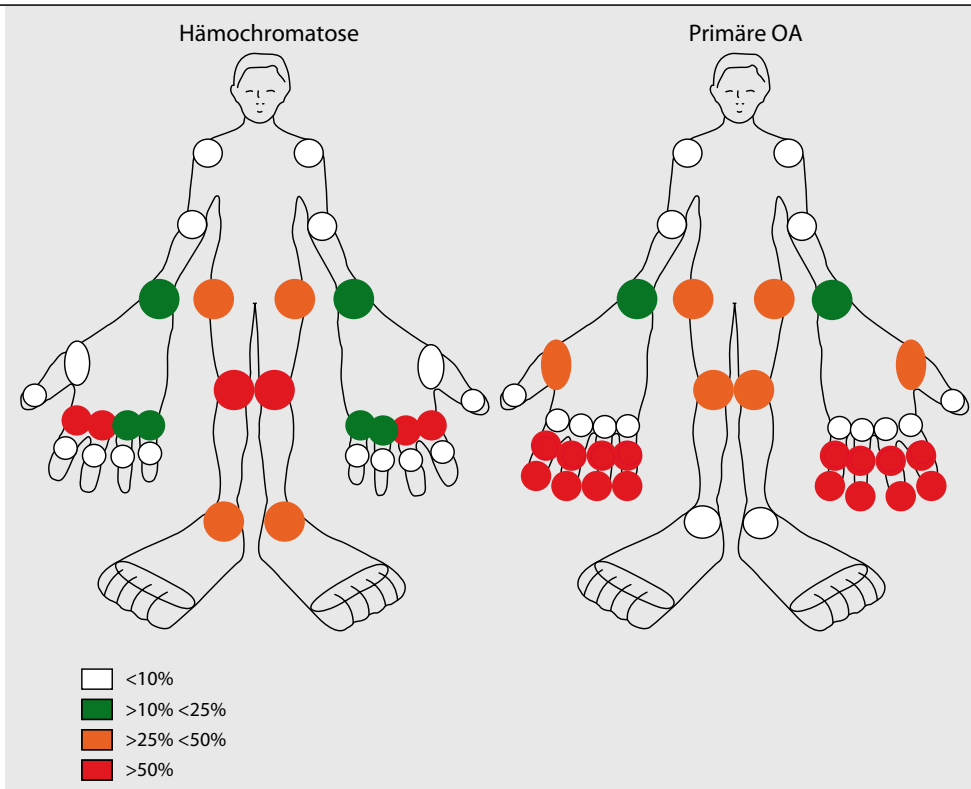


Abb. 1 ▲ Häufigkeit und Lokalisation der Gelenkbeteiligung bei Hämochromatose (*links*) und primärer Arthrose (OA, *rechts*)

Ferroportin, welches für den Eisentransport in Enterozyten und Makrophagen wichtig ist. Dazu passend führen ein Fehlen des TFR2 ebenfalls zu einer Hämochromatose und eine kombinierte Deletion *HFE/TFR2* zu einer ausgeprägten juvenilen Hämochromatose [14]. Ebenso bewirkt ein Fehlen von Hepcidin eine Eisenüberladung im Tiermodell [15]. Ein Fehlen von HFE führt daher zu einer unzureichenden Produktion von Hepcidin als Antwort auf volle Eisenspeicher [16].

Penetranz

Obwohl die Hämochromatose eine monogenetische Erkrankung ist, gibt es klinisch ein weites Spektrum von gesunden Genträgern bis hin zu frühzeitigen schweren Verläufen mit Organversagen [17]. Wahrscheinlich erkrankt zeitlebens weniger als die Hälfte der Genträger [18]. Frühere Untersuchungen konnten zeigen, dass u. a. exzessiver Alkoholkonsum, chronische Hepatitis C, Diabetes und eine Steatohepatitis ► **Risikofaktoren** für einen akzelerierten Verlauf der Eisenüberladung darstellen [19]. Ob dies auch für die Entwicklung einer Hämochromatosearthropathie gilt, ist gegenwärtig unklar.

Eine große epidemiologische Studie aus Australien („HealthIron Study“) hat zu der Frage der Penetranz der Genmutation wichtige Daten geliefert [20]. Knapp 30.000 gesunde Menschen (mittleres Alter 55 Jahre) wurden hinsichtlich einer Hämochromatose mittels DNA-Analyse des *HFE*-Gens untersucht. Es konnten 203 C282Y-homozygote Genträger gefunden und mit gesunden Kontrollen verglichen werden. Es zeigte sich, dass knapp die Hälfte der Männer, jedoch weniger als 10% der Frauen mit homozygoter Mutation ein Serumferritin von mehr als 1000 µg/dl hatten. Die Autoren konnten interessanterweise keine höhere Prävalenz bei den meisten klassischen Hämochromatosemanifestationen finden, insbesondere die Frequenz an schmerzhaften MCP- (Metakarpal-) Gelenken war nicht erhöht.

Einschränkend muss man hier jedoch anmerken, dass eine klinische Untersuchung nur bei etwa der Hälfte der initial gefundenen homozygoten Genträgern durchgeführt wurde. In dieser Studie wurde schlussendlich die Penetranz bei Männern mit 28,4% und bei Frauen mit <2% angegeben. Das Risiko steigt jedenfalls bei Ferritinwerten >1000 µg/dl deutlich an. Wir konnten in eigenen Untersuchungen sehen, dass die meisten Patienten mit Hämochromatosearthropathie zwar knöchern ge-

Wahrscheinlich erkrankt zeitlebens weniger als die Hälfte der Genträger

► Risikofaktoren

Das Risiko steigt bei Ferritinwerten >1000 µg/dl deutlich an

schwellene, aber meist keine druckdolente MCP-Gelenke aufweisen.

Zusammenfassend ist anzumerken, dass selbst in diesen großen epidemiologischen Studien nur eine kleine Anzahl homozygoter Genträger untersucht wurde und eine genaue rheumatologische Untersuchung in keiner dieser Studien durchgeführt wurde. Ebenso wurden in einer zweiten großen epidemiologischen Studie [48] Teilnehmer ausgeschlossen, die bereits zuvor die Diagnose Hämochromatose erhalten hatten.

Tab. 1 Radiologische Veränderungen bei Hämochromatosearthropathie

- Hakenförmige Osteophyten (insbesondere MCP-Gelenke)
- Gelenkspaltverschmälerung
- Zysten
- Marginale Erosionen
- Chondrokalzinose

Klinik und Radiologie der Hämochromatosearthropathie

Die Ablagerung von gespeichertem Eisen in parenchymatösen Organen führt einerseits zu typischen Endorganschäden wie Leberzirrhose, Kardiomyopathie, Diabetes mellitus und Hypogonadismus, aber auch zu einer charakteristischen Arthropathie [21]. Klinisch und radiologisch ähnelt diese zwar der primären Arthrose, allerdings ist die Verteilung der betroffenen Gelenke untypisch (■ **Abb. 1**, [22]). Im Vordergrund stehen oft Schmerzen und knöcherne Schwellungen der MCP-Gelenke 2 und 3, die bei der primären Fingerpolyarthrose selten betroffen sind [23]. Weitere häufig betroffene Gelenke sind Knie, Sprunggelenke und Hüftgelenke [24]. Klinisch leiden die Patienten meist an Arthrose-typischen Beschwerden. Ein Teil der Patienten berichtet jedoch über intermittierende, synovitisches, attackenförmige Schwellungen und Schmerzen. Dies ist dann meist Ausdruck einer ► **Pseudogicht**, die gehäuft bei der Hämochromatose beobachtet wird, deren Genese gegenwärtig jedoch unklar ist.

Radiologisch sind eine Gelenkspaltverschmälerung und Osteophyten, aber auch erosive Veränderungen und Zysten feststellbar (■ **Tab. 1**, ■ **Abb. 2 a–e**, [25]). Typisch für die Hämochromatose sind vor allem radialseitige hakenförmige Osteophyten an den MCP-Gelenken. In bis zu 30–50% der betroffenen Patienten ist eine vorzeitige Kalziumpyrophosphat- (CPPD-) Kristallablagerung in Form einer ► **Chondrokalzinose** zu finden, durch die sich auch das Auftreten von akuten arthritischen Symptomen erklären lässt [26]. Die Beteiligung von anderen Gelenken (Knie, Hüfte, Sprunggelenke) kommt ebenfalls häufig vor, insbesondere die der großen Gelenke. Eigene Untersuchungen konnten zeigen, dass eine hohe Anzahl von Gelenkendoprothesen aufgrund von Arthrose in relativ jungem Alter bei Hämochromatose vorliegt (unpublizierte Daten). Vereinzelt werden ► **Femurkopfnnekrosen** bei Patienten mit Hämochromatose beschrieben; ob es sich um eine echte Krankheitsassoziation handelt, ist aufgrund der Seltenheit unklar [27].

Die Pathophysiologie der Gelenkbeteiligung bei der hereditären Hämochromatose ist noch nicht geklärt. Es konnte zwar gezeigt werden, dass Eisen im Gelenk abgelagert wird, dies trifft jedoch auch auf entzündlich-rheumatische Erkrankungen zu [28]. *In vitro* kann Eisen die Präzipitation von CPPD-Kristallen fördern und den Knorpelzellstoffwechsel stören. Allerdings weisen viele Patienten mit Hämochromatosearthropathie keine Zeichen einer Chondrokalzinose auf. Die Synovialmembran der Hämochromatosearthropathie ähnelt der primären Arthrose und kann histologisch nicht unterschieden werden. In unseren Untersuchungen fiel jedenfalls eine deutlich erhöhte Hämosiderinablagerung in Hämochromatosegelenken auf [29]. Auffällig ist weiterhin eine vermehrte Granulozyteninfiltration, die bei der primären OA meist wenig ausgeprägt ist.

Eine ► **prämatüre Osteoporose** wurde in früheren Studien häufig bei manifester Hämochromatose beobachtet. Ob dies durch die Eisenüberladung selbst verursacht wird, ist gegenwärtig nicht klar. Es existieren jedoch zumindest experimentelle Daten, die einen negativen Einfluss von Eisen auf die Osteoblastentätigkeit nahe legen [30]. Eine durch die Grunderkrankung bedingte Leberzirrhose und ein häufig vorhandener Hypogonadismus bei manifester Hämochromatose können sicherlich zusätzlich zu einer Osteoporose führen.

Diagnose

Bei klinischem Verdacht auf eine Hämochromatose ist eine Bestimmung des ► **Serumferritins** und, wenn erhöht, der Transferrin-Eisen-Sättigung sinnvoll. Die Transferrin-Eisen-Sättigung sollte >45% betragen, niedrige Werte sprechen z. B. für eine entzündliche Genese der Hyperferritinä-

Die Ablagerung von gespeichertem Eisen führt zu typischen Endorganschäden wie Leberzirrhose, Kardiomyopathie, Diabetes mellitus und Hypogonadismus

► Pseudogicht

Typisch für die Hämochromatose sind vor allem radialseitige hakenförmige Osteophyten an den MCP-Gelenken

► Chondrokalzinose

► Femurkopfnnekrosen

In Hämochromatosegelenken fällt eine deutlich erhöhte Hämosiderinablagerung auf

► Prämatüre Osteoporose

► Serumferritin



Abb. 2 ▲ Radiologische Veränderungen bei Hämochromatosearthropathie. **a, b** Arthrose des 2. und 3. MCP-Gelenks mit typischen hakenförmigen Osteophyten, Gelenkspaltverschmälerung und Zysten. **c** Chondrokalzinose des Kniegelenks. **d** Hüftgelenkarthrose. **e** Schwere Sprunggelenkarthrosen

mie. Bei der klassischen homozygoten C282Y-Mutation werden meist sehr hohe Transferrin-Eisen-Sättigungen (>80%) gemessen. Einen Sonderfall stellt die Typ-4-Hämochromatose dar. Abgesehen davon, dass bisher die meisten Fälle in Italien beschrieben wurden, werden hier typischerweise normale Transferrin-Eisen-Sättigungen bei deutlich erhöhtem Serumferritin gemessen.

Die weitere Diagnostik erfolgt mittels ► **genetischer Analyse** des *HFE*-Gens, wobei üblicherweise sowohl C282Y- als auch H63D-Mutationen untersucht werden. Die anderen, seltenen Mutationen sind meist bei juvenilen Hämochromatosen relevant. Zwei Konstellationen sind im klinischen Alltag von Bedeutung: Einerseits die klassische und auch am häufigsten zur manifesten Hämochromatose führende homozygote C282Y-Mutation. Andererseits können in seltenen Fällen so genannte „Compound-Heterozygote“ (je C282Y- und H63D-heterozygot) ebenfalls eine Hämochromatose entwickeln.

Prognose und Therapie

Unbehandelt kann die hereditäre Hämochromatose zu einer Leberzirrhose und dadurch bedingt, zu einem ► **hepatozellulären Karzinom (HCC)** führen. Sehr selten kann ein HCC auch in nichtzirrhotischen Lebern bei Hämochromatosepatienten auftreten, eine Routine-Screening auf das Vorliegen eines HCC wird aber nur bei Patienten mit Leberzirrhose empfohlen [31]. Eine weitere potenziell fatale Organmanifestation der Hämochromatose ist die Kardiomyopathie. Insgesamt ist das Mortalitätsrisiko bei manifester Hämochromatose im Vergleich zu gesunden Kontrollen etwa 2-fach erhöht [32].

Therapeutisch werden ► **Phlebotomien** durchgeführt, bis das Serumferritin auf niedrig normale Werte abgesunken ist. Meist sind hierzu initial wöchentlich bis 2-wöchentlich Aderlässe erforderlich. Unter Therapie sinkt das Mortalitätsrisiko für Hämochromatosepatienten wieder auf das Niveau gesunder Kontrollen. Anscheinend kann sich auch eine Leberzirrhose auf dem Boden einer Hämochromatose unter Therapie wieder zurückbilden. Fortgeschrittene Organschäden sind jedoch meist

Bei der klassischen homozygoten C282Y-Mutation werden meist sehr hohe Transferrin-Eisen-Sättigungen gemessen

► Genetische Analyse

► Hepatozelluläres Karzinom

► Phlebotomien

Fortgeschrittene Organschäden sind meist irreversibel

Die Gelenkbeteiligung bei der Hämochromatose zeigt ein schlechtes Ansprechen auf Therapie

Die Arthropathie tritt in bis zu 50% der Patienten als Erstsymptom der Hämochromatose auf

► Kupferstoffwechsel



Abb. 3 ◀ Kayser-Fleischer-Kornealring bei M. Wilson

irreversibel. Die Gelenkbeteiligung bei der Hämochromatose zeigt generell das schlechteste Ansprechen auf Therapie. In eigenen Untersuchungen konnten wir feststellen, dass lediglich etwa 15% der Patienten mit Hämochromatosearthropathie eine Verbesserung der Symptome unter Aderlasstherapie verspürt hat. Dies deckt sich auch mit Ergebnissen anderer Studien.

Screening

Aufgrund der inkompletten Penetranz der *HFE*-Mutation wird kein generelles Bevölkerungs-Screening empfohlen. Allerdings wird für folgende klinische Konstellationen eine genetische Testung empfohlen:

1. Verwandte 1. Grades,
2. asymptomatische Personen mit Laborwerten (Serumeisen, Transferrin-Eisen-Sättigung, Serumferritin), die eine Eisenüberladung vermuten lassen,
3. Patienten mit folgenden Komorbiditäten und serologischer Eisenüberladung:
 - unklare Arthropathie (z. B. <60 Jahren),
 - Diabetes mellitus Typ 2 und Hepatomegalie,
 - unklare Lebererkrankung,
 - kryptogene Leberzirrhose.

Einschränkend ist hier anzumerken, dass diese Empfehlungen sich von der insgesamt geringen Inzidenz von Leberzirrhosen ableiten. Ob ein Screening etwa die Gelenkmanifestationen verhindern kann, ist unbekannt.

Zusammenfassung

Eine fortgeschrittene Arthrose, vor allem bei Männern, die früh zur Endoprothese führt (<60 Jahre), oder hauptsächlich MCP-2- und MCP-3-Gelenke oder die Sprunggelenke betrifft, sollte immer die Untersuchung der Transferrinsättigung und des Ferritinwerts veranlassen. Da die Arthropathie in bis zu 50% der Patienten als Erstsymptom der Hämochromatose auftritt, kann so oft eine Hämochromatose diagnostiziert und durch frühe Aderlasstherapie weitere Komplikationen verhindert werden. Das Fortschreiten der Arthropathie selbst scheint von der Eisendepletion in den meisten Fällen unbeeinflusst zu bleiben und beeinflusst so die Lebensqualität von Hämochromatosepatienten meist am deutlichsten.

Morbus Wilson

Der M. Wilson ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung mit einer Prävalenz von 1:30.000–300.000, die durch eine Störung im ► **Kupferstoffwechsel** der Leber charakterisiert ist [33]. Das mutierte Gen *ATP7B* kodiert eine kupferbindende, Kationen transportierende ATPase, wodurch Kupfer nicht mehr über die Galle ausgeschieden werden kann und sich in verschiedenen Organen ablagert. Dadurch, dass sehr viele verschiedene Mutationen in dem Gen bekannt sind, ist einerseits der heterogene Krankheitsverlauf erklärbar, aber auch die Diagnostik erschwert [34]. Die Erkrankung wird



Abb. 4 ▲ Intervertebrale Verkalkungen und Osteophyten bei Alkaptonurie

zwar meist im Kindes- und jüngeren Erwachsenenalter erkannt, allerdings sind auch oligosymptomatische Verläufe und insbesondere mildere neuropsychiatrische Verlaufsformen mit Diagnosestellung bis hin zum 80. Lebensjahr beschrieben worden. Die häufigsten Krankheitsmanifestationen betreffen die Leber (asymptomatische Leberwerterhöhung bis hin zum fulminanten Leberversagen), die Augen (Kayser-Fleischer-Kornealring, **▣ Abb. 3**) und das ZNS (am häufigsten „flapping tremor“). Beim M. Wilson kann es allerdings auch zu muskuloskeletalen Problemen kommen [35]. Abgesehen von Osteoprose und Osteomalazie sind Verläufe mit einer prämaternen Arthrose und Chondrokalzinose beschrieben worden. Die Arthrose betrifft vor allem die großen Gelenke, die Hände sind nicht befallen. Große Studien mit geeigneten Kontrollgruppen zu dieser Fragestellung fehlen allerdings.

Die Abklärung bei Verdacht auf M. Wilson erfolgt mittels ► **Serumcoeruloplasmin** (erniedrigt), Kupferausscheidung im Sammelurin (erhöht) und

einem ► **Penicilliamintest**. Ob die Behandlung des M. Wilson mittels D-Penicilliamin, Zink oder Lebertransplantation zu einer Verbesserung oder Stabilisierung der Gelenkprobleme führt, ist unbekannt.

Alkaptonurie

Die Alkaptonurie ist die Folge eines Defekts im ► **Homogentisat-Oxidase-Gen** und tritt mit einer sehr variablen Prävalenz (1:19.000 in der Slowakei bis 1:1.000.000) in allen Rassen auf [36]. Trotz autosomal-rezessiver Vererbung sind Männer häufiger und früher betroffen als Frauen. Die Anhäufung von Homogentisatpolymeren führt bei 30- bis 40-jährigen Betroffenen zu deren Ablagerung in bradytrophem Gewebe. Dies hat eine charakteristische braun- bis bläulich-graue Verfärbung (► **Ochronose**) der Ohrmuscheln, Skleren und der Haut (Axillen, Hals und Hände) wie auch des Zerumen und des Urins (wird dunkel, wenn für Stunden stehen gelassen oder nach Zugabe von Natriumhydroxid). Abgelagerte Homogentisinsäure verursacht eine gesteigerte Quervernetzung von Kollagenfasern, Knorpel- und dadurch Elastizitätsverlust und degenerativ bedingte Gelenksbeschwerden als Folge [37, 38]. Degenerative Veränderungen treten in den großen Gelenken (Knie, Schulter, Hüfte) und vor allem an der Wirbelsäule auf (**▣ Abb. 4**). Intervertebrale Verkalkungen und ► **hyperplastische Osteophyten**, die bis zu einer thorakolumbalen Ankylose im jungen Alter führen können, sind typisch und müssen von anderen Spondylarthritiden unterschieden werden [39]. Obwohl Gelenkveränderungen denen einer Arthrose ähneln, entsprechen klinische Beschwerden denen einer Arthritis. Ähnlich der CPPD-Arthropathie, können auch bei Alkaptonurie schmerzhafte Pseudogichtanfälle der großen Gelenke auftreten. Die typischerweise asymmetrische Knie- und Hüftarthrose der Alkaptonurie ist schnell progredient und führt zu Ruhe- und Belastungsschmerzen, schweren Deformitäten und Bewegungseinschränkungen [40]. Eine ► **ossifizierende Enthesiopathie** mit Kalziumablagerungen im Bereich der Rotatorenmanschette und Zysten wie auch eine komplette Destruktion des Humeruskopfes sind typisch für die Alkaptonurie.

Die Therapie ist symptomatisch und unterscheidet sich nicht wesentlich von der Therapie der primären Arthrose: Analgetika, physikalisch-therapeutische Methoden und Rehabilitation kommen zum Einsatz. Theoretisch kann eine Phenylalanin- und Tyrosin-arme Diät wie auch die Gabe von Vitamin C hilfreich sein, der Effekt ist aber nicht überzeugend. Nitisinon soll zur Verminderung der Gelenksbeschwerden beitragen.

Am häufigsten sind die Leber, die Augen und das ZNS betroffen

Bei M. Wilson sind Verläufe mit einer prämaternen Arthrose und Chondrokalzinose beschrieben

► **Serumcoeruloplasmin**

► **Penicilliamintest**

► **Homogentisat-Oxidase-Gen**

► **Ochronose**

Degenerative Veränderungen treten vor allem an der Wirbelsäule auf

► **Hyperplastische Osteophyten**

► **Ossifizierende Enthesiopathie**

Die Therapie bei Alkaptonurie erfolgt symptomatisch

Die familiäre Chondrokalzinose manifestiert sich typischerweise autosomal-dominant

Ein Teil der familiären Chondrokalzinose wird wahrscheinlich durch Mutationen im *ANKH*-Gen verursacht

► Phosphattransporterprotein

Laborchemisch sind eine Hypomagnesiämie, Hypokaliämie, metabolische Alkalose und Hypokalziurie auffällig

Die Patienten berichten über Bauchschmerzen, Müdigkeit und Muskelkrämpfe

► TNSAP-Gen

► Osteopenie

Nicht abgebautes Pyrophosphat und andere Abbauprodukte der TNSAP akkumulieren im Blutkreislauf

► Periartikuläre Kalzifikationen

Familiäre Chondrokalzinose

Die Differenzialdiagnose bei radiologisch oder mikroskopisch nachgewiesener Chondrokalzinose umfasst ein breites Spektrum. Eine Sonderform der Chondrokalzinose ist die familiäre Chondrokalzinose, die sich typischerweise autosomal-dominant manifestiert. Erstmals 1963 beschrieben, ist die genaue Prävalenz auch heute noch unbekannt, sie scheint aber selten zu sein. Die klinische Symptomatik reicht von frühen, polyartikulären aggressiven Verlaufsformen beginnend in der 3. Lebensdekade bis zu milden, oligoartikulären Verläufen im höheren Lebensalter. Sie ist somit von der idiopathischen Chondrokalzinose schwer zu unterscheiden. Ein Teil der familiären Chondrokalzinose wird wahrscheinlich verursacht durch Mutationen im *ANKH*-Gen, die einen Funktionsverlust des Gens bewirken [41, 42, 43]. Das *ANKH*-Gen, lokalisiert auf dem kurzen Arm des Chromosom 5, kodiert für ein ► **Phosphattransporterprotein**. Ein Funktionsverlust dieses Proteins führt zu einer extrazellulären Akkumulation von Pyrophosphat (PPi), welches die Formation von CPPD-Kristallen begünstigt. Selten können auch Mutationen im *ANKH* bei sporadischen Fällen von Chondrokalzinose gefunden werden.

Gitelman-Syndrom

Eine weitere genetische Erkrankung mit Nachweis einer Chondrokalzinose ist das Gitelman-Syndrom [44]. Ursprünglich 1966 als Variante des Bartter-Syndroms beschrieben, sind laborchemisch eine Hypomagnesiämie, Hypokaliämie, metabolische Alkalose und Hypokalziurie auffällig. Klinisch berichten die Patienten über Bauchschmerzen, Müdigkeit und Muskelkrämpfe. Diese sehr seltene (Prävalenz 1:50.000) autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung wird durch Mutationen des Thiazid-sensitiven NaCl-Co-Transporters (*SLC12A3*) verursacht. Bei einem Teil der Patienten kann man auch eine typische Chondrokalzinosesymptomatik beobachten, die teils bereits in der 3. Lebensdekade beginnt [45, 46]. Die Therapie des Gitelman-Syndroms ist symptomatisch.

Adulte Hypophosphatasie

Eine weitere seltene Differenzialdiagnose der Chondrokalzinose bei Erwachsenen ist die adulte Form der Hypophosphatasie. Sie ist charakterisiert durch niedrige Serumspiegel der alkalischen Phosphatase, erhöhte Phosphoethanolamin-Ausscheidung und erhöhte Serum- und Urinspiegel anorganischen Pyrophosphats. Diese Erkrankung wird durch Mutationen im gewebsunspezifischen alkalischen Phosphatase- ► (**TNSAP-Gen**) verursacht. Letzteres kodiert das Alkalische-Phosphatase-Isoenzym, welches in Knochen und Zähnen exprimiert wird. Die TNSAP spaltet anorganisches Pyrophosphat, das aus dem Energiestoffwechsel gewonnen wird. Eine verminderte Funktion der TNSAP führt daher zu einem Mangel an Phosphat, ein wichtiges Substrat der Knochenbildung. Klinisch präsentieren sich Patienten mit der adulten Form daher vor allem mit pathologischen Frakturen aufgrund einer ► **Osteopenie**. In der Anamnese wird oft auch ein vorzeitiger Zahnverlust bei diesen Patienten bekannt. Weiterhin akkumulieren nicht abgebautes Pyrophosphat und andere Abbauprodukte der TNSAP wie Phosphoethanolamin im Blutkreislauf. Insbesondere das anorganische Pyrophosphat kann dann zur Bildung von CPPD-Kristallen führen. Ein Teil der Patienten leidet daher klinisch an einer meist polyartikulären Chondrokalzinose [47]. Weitere muskuloskeletale Manifestationen sind eine spinale Hyperostose und ► **periartikuläre Kalzifikationen**. Derzeit existiert keine gesicherte Behandlungsempfehlung. Die genetische Beratung wird erschwert durch die große Heterogenität der Krankheitsverläufe und die verschiedenen Vererbungsgänge (autosomal-dominant und -rezessiv).

Fazit für die Praxis

Die Differenzierung gegenüber primären und sekundären Arthrosen ist wichtig. Insbesondere die Diagnose von metabolischen Erkrankungen mit Gelenkbeteiligung ermöglicht in manchen Fällen eine gezielte Therapie. Bei Patienten mit untypischen klinischen Bildern einer peripheren Arthrose, rasch progredientem Verlauf oder frühzeitigem Beginn sollten Differenzialdiagnosen erwogen werden. Mit einigen wenigen Laboruntersuchungen können die häufigsten metabolischen Ursachen sekundärer Arthrosen bestätigt oder ausgeschlossen werden.

Korrespondenzadresse

PD Dr. J. Zwerina

Medizinische Klinik 3 mit Rheumatologie und Klinischer Immunologie, Universität Erlangen-Nürnberg
Krankenhausstr. 12, 91054 Erlangen
jochen.zwerina@uk-erlangen.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur (Auswahl)

- Datz C, Lalloz MR, Vogel W et al (1997) Predominance of the HLA-H Cys282Tyr mutation in Austrian patients with genetic haemochromatosis. *J Hepatol* 27(5):773–779
- Gurrin LC, Bertalli NA, Dalton GW et al (2009) HFE C282Y/H63D compound heterozygotes are at low risk of hemochromatosis-related morbidity. *Hepatology* 50(1):94–101
- Ludwiczek S, Theurl I, Bahram S et al (2005) Regulatory networks for the control of body iron homeostasis and their dysregulation in HFE mediated hemochromatosis. *J Cell Physiol* 204(2):489–499
- Vujic Spasic M, Kiss J, Herrmann T et al (2008) Hfe acts in hepatocytes to prevent hemochromatosis. *Cell Metab* 7(2):173–178
- Nicolas G, Bennoun M, Devaux I et al (2001) Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98(15):8780–8785
- Bridle KR, Frazer DM, Wilkins SJ et al (2003) Disrupted hepcidin regulation in HFE-associated haemochromatosis and the liver as a regulator of body iron homeostasis. *Lancet* 361(9358):669–673
- Niederauer C, Fischer R, Sonnenberg A et al (1985) Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N Engl J Med* 313(20):1256–1262
- Waaen J, Nordestgaard BG, Beutler E (2005) The penetrance of hereditary hemochromatosis. *Best Pract Res Clin Haematol* 18(2):203–220
- Allen KJ, Gurrin LC, Constantine CC et al (2008) Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. *N Engl J Med* 358(3):221–230
- Schumacher HR Jr (1964) Hemochromatosis and arthritis. *Arthritis Rheum* 7:41–50
- Jager HJ, Mehning U, Gotz GF et al (1997) Radiological features of the visceral and skeletal involvement of hemochromatosis. *Eur Radiol* 7(8):1199–1206
- Muirden KD, Senator GB (1968) Iron in the synovial membrane in rheumatoid arthritis and other joint diseases. *Ann Rheum Dis* 27(1):38–48
- Ruiz Heiland G, Aigner E, Dallos T et al (2009) Synovial immunopathology in hemochromatosis arthropathy. *Ann Rheum Dis*
- Elmberg M, Hultcrantz R, Ebrahim F et al (2009) Increased mortality risk in patients with phenotypic hereditary hemochromatosis but not in their first-degree relatives. *Gastroenterology* 137(4):1301–1309
- Ferenci P, Caca K, Loudianos G et al (2003) Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int* 23(3):139–142
- Vilboux T, Kayser M, Introne W et al (2009) Mutation spectrum of homocystin acid oxidase (HGD) in alkaptonuria. *Hum Mutat* 30(12):1611–1619
- Mannoni A, Selvi E, Lorenzini S et al (2004) Alkaptonuria, ochronosis, and ochronotic arthropathy. *Semin Arthritis Rheum* 33(4):239–248
- Williams CJ, Zhang Y, Timms A et al (2002) Autosomal dominant familial calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease is caused by mutation in the transmembrane protein ANKH. *Am J Hum Genet* 71(4):985–991
- Ea HK, Blanchard A, Dougados M, Roux C (2005) Chondrocalcinosis secondary to hypomagnesemia in Gitelman's syndrome. *J Rheumatol* 32(9):1840–1842
- Chuck AJ, Pattrick MG, Hamilton E et al (1989) Crystal deposition in hypophosphatasia: a reappraisal. *Ann Rheum Dis* 48(7):571–576
- Beutler E, Felitti VJ, Koziol JA et al (2002) Penetrance of 845G→A (C282Y) HFE hereditary hemochromatosis mutation in the USA. *Lancet* 359(9302):211–218

Das vollständige
Literaturverzeichnis ...

... finden Sie in der html-Version
dieses Beitrags im Online-Archiv auf
der Zeitschriftenhomepage
www.ZeitschriftfuerRheumatologie.de

CME-Fragebogen

kostenfreie Teilnahme für Abonnenten

Bitte beachten Sie:

- Antwortmöglichkeit nur online unter: CME.springer.de
- Die Frage-Antwort-Kombinationen werden online individuell zusammengestellt.
- Es ist immer nur eine Antwort möglich.

Die Prävalenz der homozygoten C282Y-Mutation in Deutschland beträgt etwa...

- 0,01%.
- 0,5%.
- 3%.
- 5%.
- 10%.

Welcher Screening-Test ist bei Verdacht auf hereditäre Hämochromatose sinnvoll?

- Rheumafaktor.
- Serumtransferrin und Transferrinsättigung.
- Serumcoeruloplasmin.
- Serum-Alpha-1-Antitrypsin.
- Anti-CCP-Antikörper.

Welches der folgenden Kriterien ist ein Risikofaktor für die Entwicklung einer klinisch manifesten Hämochromatose bei homozygoter C282Y-Mutation?

- Hypercholesterinämie.
- Männliches Geschlecht.
- Weibliches Geschlecht.
- Arterielle Hypertonie.
- Nikotinabusus.

Welche der folgenden radiologischen Veränderungen ist untypisch für die Hämochromatose?

- Osteophyten.
- Gelenkspaltverschmälerung.
- Chondrokalzinose.
- Artikuläre und periartikuläre „wie ausgestanzte“ Erosionen.
- Zysten.

Welche Gelenkregion ist am häufigsten von der hereditären Hämochromatose befallen?

- MCP-Gelenke.
- Handgelenke.
- Kniegelenke.
- Hüftgelenke.
- Sprunggelenke.

Welche der folgenden Aussagen zur Alkaptonurie ist falsch?

- Sie ist bedingt durch einen Defekt im Homogentisat-Oxidase-Gen.
- Sie wird autosomal-rezessiv vererbt.
- Sie führt zu einer braun-graubläulichen Verfärbung der Ohrmuscheln, Skleren und Haut.
- Sie wird auch Ochronose genannt.
- Sie führt zur artikulären Ablagerung von Harnsäurekristallen.

Welcher der folgenden Befunde ist nicht typisch für das Gitelman-Syndrom?

- Hypomagnesiämie.
- Hypokaliämie.
- Metabolische Alkalose.
- Chondrokalzinose.
- Kardiomyopathie.

Welches der folgenden Gene ist bei der hereditären Hämochromatose nicht betroffen?

- HFE.
- Hemojuvelin (HJV).
- HAMP.
- Transferrinrezeptor-2 (TFR2).
- Parathormon (PTH).

Zumindest ein Teil der familiären Chondrokalzinosen wird durch eine Mutation in welchem der folgenden Gene verursacht?

- ANKH.
- RANKL.
- Homogentisat-Oxidase.
- ATP7B.
- Interleukin-10.

Welche der folgenden Erkrankungen ist nicht mit einer Chondrokalzinose assoziiert?

- Hämochromatose.
- Chronische Hypomagnesiämie.
- Adulte Hypophosphatasie.
- Gitelman-Syndrom.
- Rheumatoide Arthritis.

Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate auf CME.springer.de verfügbar. Den genauen Einsendeschluss erfahren Sie unter CME.springer.de



Mitmachen, weiterbilden und CME-Punkte sichern durch die Beantwortung der Fragen im Internet unter CME.springer.de