

Lysosomale Speichererkrankungen und andere seltene Arthropathien

Johannes-Peter Haas

Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Garmisch-Partenkirchen

Die differentialdiagnostische Abklärung von Arthralgien und/oder Arthropathien bei Kindern und Jugendlichen beinhaltet neben traumatischen und fehlstellungsbedingten Ursachen vor allem akute (zumeist infektiöse) und chronische (v.a. Juvenile idiopathische Arthritis) Auslöser einer Arthritis [4]. Bei untypischer Anamnese oder Klinik sind jedoch auch einige z.T. sehr seltene genetische Erkrankungen in Betracht zu ziehen.

Als Arthropathie bezeichnet man Gelenkerkrankungen mit Gelenksveränderungen ohne nähere Spezifikation. Dabei werden nicht-entzündliche (z.B. Kontraktur, ossäre Fehlbildungen) und entzündliche Ursachen (z.B. infektiöse bzw. nicht-infektiöse Formen der Arthritis) unterschieden. Alle im Folgenden vorgestellten Krankheiten sind selten (Inzidenz unter 0,1/100.000) und werden daher in der täglichen Praxis nur in Ausnahmefällen gesehen.

Mukopolysaccharidosen

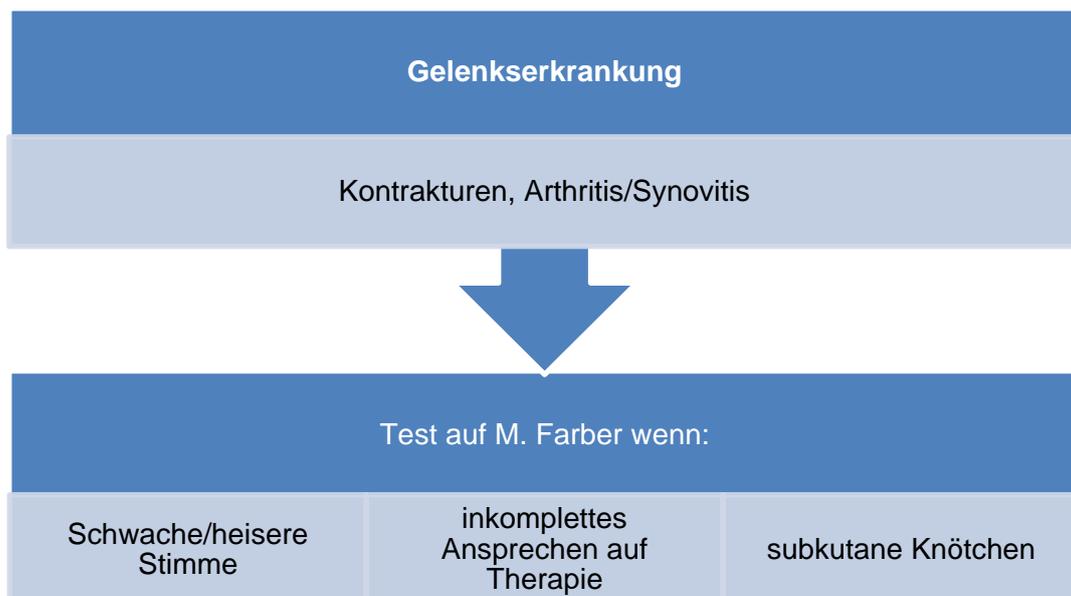
Gelenksteifigkeit und Kontrakturen in Kombination mit Skelettveränderungen und/oder beidseitiger Hüftdysplasie ohne Entzündungszeichen können auf eine seltene, angeborene Erkrankung, eine Mukopolysaccharidose hinweisen. Die Mukopolysaccharidosen (MPS) gehören zu den lysosomalen Speicherkrankheiten und werden durch einen Mangel lysosomaler Enzyme, die für den Abbau von Glykosaminoglykanen (GAGs), wichtigen Bausteinen des Bindegewebes, verantwortlich sind, verursacht. Die beteiligten, intrazellulären pathophysiologische Kaskaden sind komplex. Letztlich führen die Enzymstörungen zu einer intrazellulären Speicherung von GAGs. Hiervon sind fast alle Organe und Organsysteme betroffen. Die Akkumulation nicht abgebauter GAGs führt zu einer Vielzahl zumeist progredienter, somatischer und neurologischer Symptome, einschließlich Skelettdysplasie und muskuloskelettalen und kardiorespiratorischen Komplikationen. Bei einigen MPS Formen kommt es zudem zu einer dementiellen Entwicklung. Früherkennung, ein geeignetes Management und – die mittlerweile für einige MPS Formen verfügbaren Enzymersatztherapien [2, 3, 6] beeinflussen die Lebensqualität der Patienten und können zu einer Verlangsamung oder einer Verhinderung irreversibler Komplikationen beitragen. Da es kein typisches „MPS-Symptom“ gibt, sondern erst die Summe vieler unspezifischer und variabler Symptome zur Diagnose führt, werden insbesondere attenuierte bzw. milder verlaufende MPS

Formen oft lange übersehen und dann spät diagnostiziert [7]. Nicht selten wird fälschlicherweise eine (untypisch verlaufende) rheumatologische Erkrankung vermutet und die Patienten dementsprechen anti-rheumatisch behandelt.

Morbus Farber

Der Morbus Farber ist eine Erkrankung des Sphingolipid-Metabolismus, der seine Ursache in einem Mangel des lysosomalen Enzyms „saure Ceramidase“ hat, woraus eine Unfähigkeit der Zellen resultiert, Ceramide zu zerlegen. Die Erkrankung ist Folge von Mutationen im ASA1-Gen und zeigt sich hauptsächlich mit einem für lysosomale Speichererkrankungen untypischen, entzündlichen Phänotyp, da Ceramid als Sphingolipid pro-inflammatorische und proapoptische Wirkungen hat. Betroffen sind Gelenke und Bindegewebe. Eine typische Fazies, Dysostose oder wesentliche Organomegalie fehlen. Das klinische Erscheinungsbild der Erkrankung umfaßt: Gelenkbeteiligung in Form von Kontrakturen und/ oder Arthritis, subkutane Noduli und eine laryngeale Mitbeteiligung in Form einer heiseren oder schwachen Stimme. Manifestation, Phänotyp und Verlauf des M. Farber zeigen eine starke Varianz (von Tod innerhalb weniger Monate nach der Geburt bis zu einem abgeschwächten Verlauf mit Diagnose erst in der Adoleszenz. Manche Patienten mit Morbus Farber reagieren partiell auf eine Behandlung mit anti-entzündlichen Medikamenten – insbesondere mit Biologika – gegen TNF-alpha oder Interleukin-6-Rezeptoren. Es ist daher angebracht, einen Test auf Morbus Farber bei Patienten in Betracht zu ziehen, deren Arthritis nicht adäquat auf eine Behandlung anspricht.

Abbildung 1: Diagnostischer Algorhyithmus zur Abklärung bei V.a. M. Farber (nach [12])



Neben der hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT) [13] gibt es momentan keine kurativen Therapieoptionen für Patienten mit Morbus Farber. Die HSCT ist jedoch – nicht nur aufgrund der Immunsuppression – mit einem erhöhten Morbiditätsrisiko assoziiert.

Arthropathien im Rahmen autoinflammatorischer Erkrankungen und andere seltene Arthropathien

In der differentialdiagnostischen Abklärung von Arthralgien und/oder Arthropathien bei Kindern und Jugendlichen sind auch einige z.T. sehr seltene monogenetische Erkrankungen in Betracht zu ziehen. Zunächst autoinflammatorische Erkrankungen wie das Cryopyrin assoziiertes periodisches Syndrom (CAPS), die pyogene Arthritis mit Pyoderma gangränosum und Akne (PAPA-Syndrom) und die Infantile Sarkoidose (Blau Syndrom). Darüber hinaus genetisch bedingte Veränderungen in Regulations- und Strukturgenen des Bindegewebes wie die Progressive Pseudorheumatische Arthropathie des Kindesalters (PPAC), das Camptodaktylie-Arthropathie-Coxa vara-Perikarditis-(CACP) – Syndrom, die Multizentrische Carpotarsale Osteolyse (MCTO), die Spondyloenchondrodysplasie (SPENCD) und das Camurati-Engelmann Syndrom (CAEND). Tabelle 2 gibt einen Überblick über eine Auswahl dieser seltenen Erkrankungen.

Zusammenfassung hereditäre Arthropathien

Bei der Abklärung eines Verdachtes aus eine juvenile idiopathische Arthritis (JIA) oder eine rheumatoide Arthritis (RA) sollte das Fehlen typischer Befunde einer Arthritis, vor allem einer Synovialitis, bzw. das Vorliegen ungewöhnlicher Begleitsymptome (extraartikuläre Symptome, radiologische Befund u.a.) an die Möglichkeit einer hereditären Arthropathie denken lassen. Anamnese, Klinik und häufig typische radiologische Befunde erhärten den Verdacht. Erst dann sollte eine genetische Untersuchung erfolgen. Die genetische Beratung der betroffenen Patienten und ihrer Familien sowie die Therapieplanung erfordern Erfahrung und häufig ein interdisziplinäres Team.

- Hereditäre Arthropathien sind sehr selten
- Viele Erkrankungen zeigen initial nicht das Vollbild gemäß Lehrbuch. Bei milde ausgeprägtem Phänotyp (z.B. MPS I-S (M. Scheie) können wegweisende klinische Symptome erst spät manifestieren

Im Verdachtsfall sollte früh der Kontakt zur klinischen Genetik und/oder einem Stoffwechselzentrum aufgenommen werden.

Tabelle 1: Klinische Manifestationen des SS

Erkrankung	OMIM No.	Prävalenz/ Lebendgeborenen	Trans- mission	„rheumatol.“ Symptome	Rheumatologische Differentialdiagnosen	Enzymersatz- therapie ?
MPS-I-HS (Hurler)	607015	1:86.000	ar	Gelenksversteifungen und –kontrakturen, Krallenhände	JIA, RA, rheumat. Fieber	Ja [8]
MPS-I-S (Scheie)	607016	1:286.329	ar	Dysostosis multiplex, Hüftdysplasie, Carpaltunnel Syndrom, Aorten- und Mitralklappenerkrankungen, Corneatrübung		
MPS II (Hunter)	309900	>1:300.000 >1:100.000 (♂)	X	Dysostosis multiplex, Knochenerosionen, Hepatosplenomegalie, Kardiovaskuläre Erkrankung, Taubheit	JIA, syst. Vaskulitis, rheumat. Fieber, AID	Ja [11]
MPS VI (Maroteaux-Lamy)	253200	1:320.000	ar	Gelenkversteifung, -kontrakturen, Klauenhände, Dysostosis multiples, Hüftdysplasie, Carpaltunnel Syndrom, Corneatrübung, Aorten- und Mitralklappenschäden	JIA, RA, rheumat. Fieber	Ja [3]
MPS IX	601492	ND	ar	Periartikuläre Weichteilschwellungen, Bakerzysten, Erosionen im Acetabulum, Hautverdickungen	JIA, RA	Nein
Morbus Gaucher I	230800	> 1:200.000 (1:450 Ashkenazi)	ar	Knochenschmerzen, Osteonekrosen, „Oligoarthritis“, Hepatosplenomegalie, Minderwuchs, multipler Organbefall	JIA, syst. Vaskulitis, AID, Sarkoidose, UCTD, CTD	Ja [1]
Niemann-Pick B	607616	> 1:250.000	ar	Hepatosplenomegalie, Lungenbeteiligung, Osteopathie mit multiplen Frakturen, Minderwuchs	Syst. Vaskulitis, AID, Sarkoidose, UCTD, CTD	Nein [15]
Morbus Fabry	301500	> 1:50.000 (♂)	X	Extremitätenschmerz (Acroparästhesie), Temperaturintoleranz, Hypohydrose, Sicca-Symptome, Schlaganfälle, Kardiomyopathie, Nephropathie, Arthralgien, Myalgien, abdominelle Schmerzen, Diarrhoe	Schmerzsyndrom, S-JIA, systemische Vaskulitis, UCTD, CTD, Sjögren Syndrom, Sarkoidose, AID, CED	Ja [10]
Morbus Farber	228000	ND	ar	Lipogranulomatose, periartikuläre subkutane Knötchen, Arthropathie, Hepatosplenomegalie, Nephropathie	(S-)JIA, AID	Nein [13]
Mukopolidose III	252600	ND	ar	Dysostosis multiplex, Gelenksversteifungen, Kontrakturen, Klauenhände, Gelenksschwellungen, Hautverdickung, Cornealtrübung, Minderwuchs	JIA, RA, UCTD	Nein [14]

Modifiziert nach [9]: MPS – Mukopolysaccharidose, HS – Hurler-Scheie, ar – autosomal rezessiv, JIA – Juvenile idiopathische Arthritis, RA – Rheumatoide Arthritis, AID – Autoinflammatorische Erkrankung, X – x-chromosomale Vererbung, UCTD – undifferenzierte (connective tissue disease) Mischkollagenose, CTD – connective tissue disease, CED – chronisch entzündliche Darmerkrankung, S-JIA – systemische JIA (M. Still), ND – keine Daten

Tabelle 2: Genetisch bedingte Arthropathien Übersicht [5]

Erkrankung	Muskulo-skelettale Manifestationen	Sonstige klinische Manifestationen	Labor	Erbgang, Gen, Protein, Lokalisation Mutation
Cryopyrin assoziiertes periodisches Syndrom (CAPS): <i>Familiäres kälteassoziiertes Syndrom (FCAS)</i> <i>Muckle-Wells Syndrom (MWS)</i> <i>Chronic infantile neurological and articular syndrome (CINCA/NOMID)</i>	Arthralgien Arthralgien/Arthritis Arthralgien/Arthritis, Arthropathie durch epiphysäre Osteoneogenese, Flexionskontraktur	Fieber, kälteinduzierte Urtikaria Fieber, urtikarielles Exanthem, Innenohrschaden, Konjunktivitis, Amyloidose Fieber, geringes Geburtsgewicht, aseptische Meningitis, Entwicklungsverzögerung, urtikarielles Exanthem, Innenohrschaden, Taubheit, Konjunktivitis, Papillenödem, Erblindung, Kleinwuchs, Amyloidose	Erhöhung: BSG, CRP, MRP8, MRP14, SAA	ad, <i>NLRP3</i> Gen (Cryopyrin), Chr. 1q44
Pyogene Arthritis, Pyoderma gangränosum, Akne (PAPA)-Syndrom	Rekurrierende sterile pyogene Arthritis	Fieber, Pyoderma gangränosum, Akne	Erhöhung: BSG, CRP, IL-1 β	ad, <i>PSTPIP1</i> -Gen (Prolin/Serin/Threonin Phosphatase interagierendes Protein 1), Chr. 15q24.2
Blau-Syndrom / Infantile Sarkoidose	Polyarthritis, Kontrakturen	Fieber, Uveitis, Dermatitis, Parotitis, Befall innere Organe, Gehirn	BSG, CRP oft erhöht	ad, <i>CARD 15</i> Gen (NOD2, Nukleotid-bindende Oligomerisationsdomäne, Protein 2), Chr. 16q12.1-13
Progressive Pseudorheumatische Arthropathie des Kindesalters (PPAC)	Knöcherner Gelenkverdickungen, Kontrakturen (v.a. Knie, Hüfte), Wirbelkörperdysplasie	keine	normal	ar, <i>WISP3</i> Gen (WNT1-inducible signaling pathway protein 3), Chr. 6q21
Camptodaktylie-Arthropathie-Coxa vara-Perikarditis-(CACP) – Syndrom	Arthropathie mit Ergüssen und Synovialisverdickung, Coxa vara, Camptodaktylie	Perikarditis möglich	normal	ar, <i>PRG4</i> -Gen (Proteoglycan-4) Chromosom 1q31
Multizentrische Carpotarsale Osteolyse (MCTO)	Osteolyse Hände, Füße > Knie, Ellbogen > Schultern,	Nephropathie, faziale Auffälligkeiten	normal	ad, <i>MAFB</i> Gen (Muskuloaponeurotische Fibrosarkom-Onkogen-Familie, Protein B), Chr. 20q12

	Hüftgelenke			
Spondyloenchondrodysplasie (SPENCD)	Spondyläre und metaphyseale Enchondrome, dysproportionierter Minderwuchs	mit Typ II und ohne Typ I ZNS-Beteiligung (Basalganglien-kalzifikation, Spastik), Autoimmunthrombo-zytopenie,	normal	ar, <i>ACP5</i> Gen (Typ 5 Tartrat-resistente saure Phosphatase), Chr. 19p13.2
Camurati-Engelmann Syndrom (CAEND)	Multiple diaphysäre Osteodysplasie mit Kortikalisverdickung (lange Röhrenknochen, Becken, Schädel)	Hirnnervenkompression, Störung der Hämatopoese		ad, <i>TGFB1</i> -Gen (Transforming growth factor beta 1), Chr. 19q13.1

Legende: ad – autosomal dominant, ar – autosomal rezessiv, MRP8 – Myeloid related protein 8, MRP 14 – Calprotektin, SAA – Serum Amyloid A

Literatur:

1. Balwani, M., T.A. Burrow, J. Charrow, et al., *Recommendations for the use of eliglustat in the treatment of adults with Gaucher disease type 1 in the United States*. Mol Genet Metab, 2016. **117**(2): p. 95-103.
2. da Silva, E.M., M.W. Strufaldi, R.B. Andriolo, et al., *Enzyme replacement therapy with idursulfase for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome)*. Cochrane Database Syst Rev, 2016. **2**: p. CD008185.
3. Giugliani, R., A. Federhen, F. Vairo, et al., *Emerging drugs for the treatment of mucopolysaccharidoses*. Expert Opin Emerg Drugs, 2016. **21**(1): p. 9-26.
4. Haas, J.P., *Chronische muskuloskeletale Schmerzen bei Kindern und Jugendlichen*. Monatsschr. Kinderheilkd., 2009. **157**: p. 647-654.
5. Häfner, R. and J.P. Haas, *Genetische Arthropathien und Skelettdysplasien: Differentialdiagnosen bei schmerzhaften und kontrakten Gelenken*. Akt. Rheumatol., 2016. **41**(5): p. 396-404.
6. Jameson, E., S. Jones, and T. Remington, *Enzyme replacement therapy with laronidase (Aldurazyme((R))) for treating mucopolysaccharidosis type I*. Cochrane Database Syst Rev, 2016. **4**: p. CD009354.
7. Lampe, C., M. Scarpa, C.M. Bellettato, et al., *Milde Mukopolysaccharidose-Formen*. Akt. Rheumatol., 2016. **41**(5): p. 383-89.
8. Laraway, S., J. Mercer, E. Jameson, et al., *Outcomes of Long-Term Treatment with Laronidase in Patients with Mucopolysaccharidosis Type I*. J Pediatr, 2016. **178**: p. 219-226 e1.
9. Michels, H. and E. Mengel, *Lysosomal storage diseases as differential diagnoses to rheumatic disorders*. Curr Opin Rheumatol, 2008. **20**(1): p. 76-81.
10. Ranieri, M., G. Bedini, E.A. Parati, et al., *Fabry Disease: Recognition, Diagnosis, and Treatment of Neurological Features*. Curr Treat Options Neurol, 2016. **18**(7): p. 33.
11. Schulze-Frenking, G., S.A. Jones, J. Roberts, et al., *Effects of enzyme replacement therapy on growth in patients with mucopolysaccharidosis type II*. J Inher Metab Dis, 2011. **34**(1): p. 203-8.
12. Solyom, A., B. Hügler, M. Beck, et al., *Morbus Farber: eine Ursache der Arthritis im Kindesalter*. Akt. Rheumatol., 2016. **41**(5): p. 372-82.
13. Torcoletti, M., A. Petaccia, R.M. Pinto, et al., *Farber disease in infancy resembling juvenile idiopathic arthritis: identification of two new mutations and a good early response to allogeneic haematopoietic stem cell transplantation*. Rheumatology (Oxford), 2014. **53**(8): p. 1533-4.
14. Yang, M., S.Y. Cho, H.D. Park, et al., *Clinical, biochemical and molecular characterization of Korean patients with mucopolysaccharidosis II/III and successful prenatal diagnosis*. Orphanet J Rare Dis, 2017. **12**(1): p. 11.
15. Zampieri, S., M. Filocamo, A. Pianta, et al., *SMPD1 Mutation Update: Database and Comprehensive Analysis of Published and Novel Variants*. Hum Mutat, 2016. **37**(2): p. 139-47.