



Rasch progrediente Gonarthrose assoziiert mit Hydroxyapatitkristallen

Marc Erismann^a, Robert Theiler^b

^a Abteilung für Rheumatologie/Rehabilitation, Kantonsspital St. Gallen

^b Klinik für Rheumatologie und Rehabilitation, Stadtspital Triemli, Zürich

Fallbeschreibung

Ein 80-jähriger Patient wurde wegen immobilisierender Gonarthrose zugewiesen. Er berichtete über beidseitige, vorwiegend belastungsabhängige Kniebeschwerden betont auf der rechten Seite mit deutlicher Progredienz über die letzten eineinhalb Jahre, weshalb er sich in der letzten Zeit zuhause nur noch «auf allen Vieren» fortbewegen konnte. Wesentliche Komorbiditäten waren keine bekannt, Medikamente wurden keine regelmässig eingenommen. Klinisch präsentierte sich bei Eintritt ein kachektischer Patient mit beidseits atrophischer Oberschenkelmuskulatur. Das rechte Kniegelenk war leicht überwärmt und geschwollen bei mässigem Erguss. Im Liegen präsentierte sich das rechte Kniegelenk in einer Varusfehlstellung von ca. 30°, die Beweglichkeit war deutlich eingeschränkt mit maximaler Flexion von 80° bei einem Extensionsdefizit von 30°. Das linke Kniegelenk präsentierte sich insgesamt ähnlich wie rechts mit jedoch geringerer Ausprägung. Der weitere Gelenkstatus ergab keine zusätzlichen Schwellungen oder Druckdolenz als möglichen Hinweis für Synovitiden. Laborchemisch zeigten sich fehlende Entzündungszeichen und eine normale Hämatologie. Konventionell-radiologisch fand sich dokumentiert über einen Zeitraum von zwei Jahren eine rasch progrediente Gonarthrose rechts mit zuletzt ausgeprägter Varusfehlstellung wegen Destruktion des medialen Tibiaplateaus (Abb. 1 ). Im Gelenkspunktat des rechten Kniegelenkes fanden sich viele Hydroxyapatitkristalle und vereinzelt Ca-Pyrophosphatkristalle (Abb. 2 ). Zusammenfassend konnte die destruierende und rasch progrediente Gonarthrose rechtsseitig auf eine Mischkristallarthropathie mit vorwiegend Hydroxyapatit zurückgeführt werden. Eine Infektion, Gicht sowie ein chronisch-entzündliches Geschehen wie beispielsweise eine Rheumatoide Arthritis konnte aufgrund von Klinik und Laborbefunden ausgeschlossen werden. Therapeutisch wurde bei Immobilität und destruiertem Gelenk nach Verbesserung der Nahrungssituation bzw. des Allgemeinzustandes eine zementierte Totalprothese implantiert. Postoperativ gelang unter intensiver stationärer Physiotherapie eine kontinuierliche Mobilisation am Eulenburg, anschliessend wurde der Patient in die weiterführende stationäre Rehabilitation überwiesen.

Kommentar

Die Arthrose ist die häufigste Gelenkserkrankung des Menschen und ist primär charakterisiert durch eine Destruktion des Gelenkknorpels. Für die Zerstörung der Knorpelmatrix sind Proteasen entscheidend. Aufgrund des

Knorpelschadens wird radiologisch eine Gelenkspaltverschmälerung erkennbar, sekundär treten knöcherne Reaktionen wie subchondrale Sklerosierung, Zysten und Osteophytenbildung auf. Die Arthrosen werden allgemein eingeteilt in primäre (Auslöser unbekannt) und sekundäre Formen; zu den sekundären Formen zählen unter anderem die kristallinduzierten Arthrosen. Zu den klinisch relevanten Kristallarthropathien zählen die Gicht (Mononatriumuratkristalle), die Kalziumpyrophosphatarthropathie sowie die Hydroxyapatit-Ablagerungserkrankung. Hydroxyapatitkristalle lagern sich bevorzugt in periartikulären Geweben, gelegentlich aber auch intraartikulär ab. Besonders betroffen sind Sehnenansätze, am häufigsten im Bereich der Schultern. Die Ursache von Hydroxyapatitablagerungen ist unklar, man geht jedoch davon aus, dass lokale Faktoren wie beispielsweise chronische Sehnenüberlastungen oder lokale Engpässe die Ablagerungen begünstigen. Häufig sind diese asymptomatisch und werden zufällig im Rahmen einer Röntgenuntersuchung festgestellt. Bei Auflösung der Kristallablagerungen kann aber eine sehr schmerzhafte, akute Entzündungsreaktion im Sinne einer Periarthropathie mit Tendinitis und Bursitis auftreten, ein bekanntes Beispiel hierfür ist die Tendinitis calcarea (meist Supraspinatussehne). Die apatitassozierte Arthropathie tritt bevorzugt bei Frauen nach dem 70. Lebensjahr auf und kann zu rascher Destruktion eines Gelenkes führen. Klassisches Beispiel hierfür ist die sogenannte Milwaukee-Schulter. Diese wurde erstmals 1981 von McCarty et al. beschrieben [1] und beruht auf der Beobachtung von destruktiver Gonarthrose inklusive Rotatorenmanschettenläsion in Assoziation mit grossen Mengen von intraartikulären Hydroxyapatitkristallen. Im Zusammenhang mit Hydroxyapatiten sind aber auch destruktive Arthropathien von anderen Gelenken, vor allem der Knie- und Hüftgelenke beschrieben.

Trotz obengenannter Tatsachen ist bis heute unklar, ob Hydroxyapatitkristalle als Ursache oder Folge der destruktiven Veränderungen intraartikulär anzutreffen sind. Aufgrund der klinischen Datenlage kann jedoch eine Assoziation zwischen beschleunigter Matrixdegeneration und dem Nachweis von kalziumhaltigen Kristallen angenommen werden, was weiter durch experimentelle Resultate unterstützt wird [2]. So untersuchten beispielsweise Nalbant et al. die Synovialflüssigkeit von 330 Arthrosepatienten und konnten im Verlauf der Erkrankung bei einer zunehmenden Anzahl von Patienten Hydroxyapatitkristalle nachweisen [3]. Zudem zeigte sich eine starke Korrelation zwischen Kristallnachweis und höherem Arthrosegrad. Das pathogenetische Potenzial der Kristalle wird weiter unterstützt durch die Assoziation mit obengenannter, destruktiv verlaufender Milwaukee-Schulter und der Tat-

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag haben.

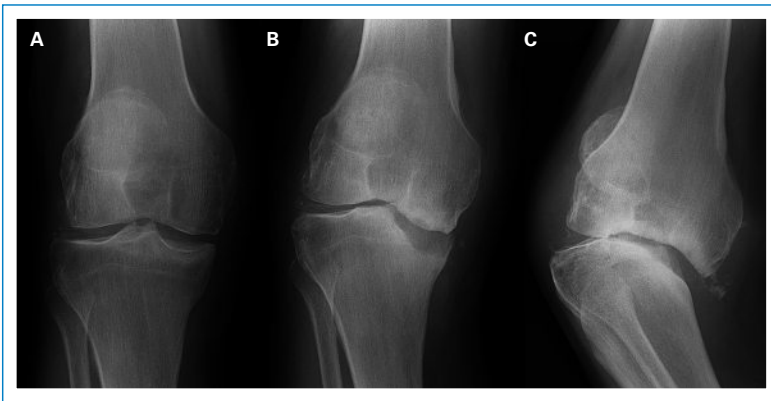


Abbildung 1

Röntgen Knie rechts ap.

A: 1/2006; **B:** 2/2007. Beginnende Destruktion des medialen Tibiaplateaus.

C: 2/2008. Destruiertes mediales Tibiaplateau, Varusfehlstellung.

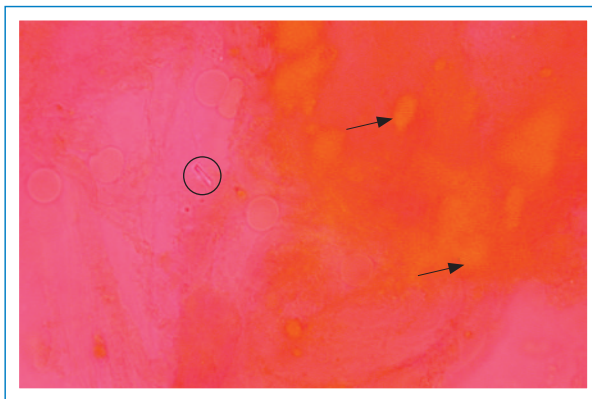


Abbildung 2

Haufen von Hydroxyapatit (Pfeile) und ein einzelner Ca-Pyrophosphatkristall (im Kreis).

sache, dass Hydroxyapatite nur mit der Arthrose in Verbindung stehen. Wären die Kristalle nämlich Folge von Knorpelabbau und Gelenkerstörung, dann würden wir auch die gehäufte Präsenz bei anderen Arthropathien mit destruktivem Verlauf, wie beispielsweise der Rheumatoiden Arthritis, erwarten. Hydroxyapatitkristalle induzieren im Weiteren *in vitro* eine Vielzahl von biologischen Antworten, welche helfen, die Assoziationen mit den pathologischen Befunden *in vivo* zu erklären. Diese beinhalten deren Fähigkeit zur Induktion der Mitogenese in verschiedenen Zelltypen wie Makrophagen und humanen Synovialfibroblasten sowie der Induktion der Synthese von Prostaglandin E₂, Zytokinen und Matrix-Metalloproteinasen [4]. Letztere können extrazelluläre Matrixproteine spalten und konsekutiv zu einer Knorpeldegeneration führen.

Aufgrund diagnostischer Schwierigkeiten werden Hydroxyapatitkristalle in der Routineuntersuchung von Gelenkpunkttaten häufig verpasst. Dies ist auf die Kleinheit der Kristalle zurückzuführen, welche nur im Elektronenmikroskop sicher nachgewiesen werden können. Unter dem Polarisationsmikroskop können die amorph erscheinenden Hydroxyapatite bei fehlender Doppelbrechung nicht nachgewiesen werden. Lichtmikroskopisch sind die Hydroxyapatitkristalle nicht direkt sichtbar, sondern nur in grösseren Ansammlungen bzw. bei Verklumpung als leuchtende, münzenförmige Partikel zu vermuten (so genannte *shiny coins*). Diese Gruppierungen von Hydroxyapatitkristallen lassen sich mittels der Alizarinrot-Färbung

hochsensitiv, aber mit geringer Spezifität nachweisen, wie in unserem Fall in Abbildung 2 sichtbar. Ein Review von Yavorsky et al. gibt einen Überblick über den aktuellen Stand der diagnostischen Möglichkeiten [5].

Bis zum heutigen Zeitpunkt ist keine Methode bzw. Therapie bekannt, um intraartikuläre Verkalkungen zu verhindern. Wenn wir aber davon ausgehen, dass Hydroxyapatite die Knorpeldegeneration begünstigen, dann wäre die Hemmung derer Entstehung oder aber Extraktion vorhandener Kristalle ein therapeutischer Ansatz. Phosphozitrate, natürlich vorkommend in Mitochondrien von Säugetieren oder Leber und Pankreas von Krabben, sind potente mineralisationshemmende Agenzien. So wurde in einem Meerschweinchenmodell gezeigt, dass die Behandlung mit Phosphozitrat das Fortschreiten der Arthrose verhindert und Kalziumablagerungen signifikant reduziert werden können. Da diese Substanz aber bis heute nicht erhältlich ist, können wir die Patienten mit kristallinduzierten Arthrosen wie Patienten mit primärer Arthrose lediglich symptomatisch mit dem Fokus auf Schmerzlinderung, Erhalt von Gelenksfunktion und konsekutiv Verbesserung der Lebensqualität behandeln.

Schlussfolgerung

Basierend auf dem heutigen Kenntnisstand können wir davon ausgehen, dass ein Zusammenhang zwischen der Pathogenese der (rasch progredienten) Arthrose und dem Auftreten von intraartikulären Hydroxyapatitkristallen besteht. Unser Fallbeispiel mit rasch progredienter und destruktiver Gonarthrose in Analogie zur Milwaukee-Schulter unterstützt diese These. Der Nachweis von Hydroxyapatitkristallen in der Synovialflüssigkeit könnte also in Zukunft ein möglicher Prädiktor für einen rasch destruierenden Arthroseverlauf darstellen, woraus sich neue prognostische und therapeutische Ansätze definieren liessen.

Danksagung

Wir danken Frau M. Schmet, Rheumalabor UniversitätsSpital Zürich, für die Bereitstellung des Kristallbildes, der Radiologie am Stadtspital Triemli für Überlassung der Röntgenbilder sowie Herrn Dr. med. A. Krebs (FMH Rheumatologie, Kloten) für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

Korrespondenz:

Dr. med. Marc Erismann
 Departement Innere Medizin
 Abteilung für Rheumatologie/Rehabilitation
 Kantonsspital St. Gallen
 CH-9007 St. Gallen
marc.erismann@kssg.ch

Literatur

- McCarty DJ, Halverson PB, Carrera GF, Brewer BJ, Kozin F. "Milwaukee shoulder": association of microspheroids containing hydroxyapatite crystals, active collagenase, and neutral protease with rotator cuff defects. I: Clinical aspects. *Arthritis Rheum.* 1981;24(3):464–73.
- Ea HK, Lioté F. Advances in understanding calcium-containing crystal disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2009;11:150–7.
- Nalbant S, Martinez JA, Kitumnuaypong T, Clayburne G, Sieck M, Schumacher HR Jr. Synovial fluid features and their relations to osteoarthritis severity: new findings from sequential studies. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2003;11(1):50–4.
- Whelan LC, Morgan MP, McCarthy GM. Basic calcium phosphate crystals as a unique therapeutic target in osteoarthritis. *Front Biosci.* 2005;10:530–41.
- Yavorsky A, Hernandez-Santana A, McCarthy G, McMahon G. Detection of calcium phosphate crystals in the joint fluid of patients with osteoarthritis – analytical approaches and challenges. *Analyst.* 2008; 133(3):302–18.