

## Seltener Gendefekt mit vielfältigen Folgen

# Der schwarze Knochen – Spät diagnose Alkaptonurie

Bettina Johannson, dipl. Ärztin; Dr. med. Martina Müller

Klinik für Orthopädie, Hand- und Unfallchirurgie, Stadtspital Triemli, Zürich

### Hintergrund

Die Alkaptonurie wird durch einen autosomal-rezessiven Gendefekt der Homogentisinsäureoxidase verursacht. Diese spielt eine wichtige Rolle im Abbauvorgang der Aminosäuren Phenylalanin und Tyrosin. Der Defekt führt zu einer Anhäufung der Homogentisinsäure im Körper. In Kombination mit alkalischen Flüssigkeiten oder in Kontakt mit Sauerstoff kommt es zur Bildung eines dunkelbraunen bis schwarzen pigmentähnlichem Polymers. Dieser lagert sich im Knorpel und Bindegewebe des Körpers ab und führt zur Schwächung des Bindegewebes mit Bildung von Knorpelflakes und -frakturen. Dies hat chronische Inflammation und Arthritis zur Folge [1]. Mit einer Häufigkeit von bis zu 1:250 000 Menschen weltweit [1, 2] ist die Erkrankung sehr selten.

Häufige Erstmanifestationsformen sind Dunkelfärbungen des Urins sowie der Skleren und des Knorpels, Arthritis der Knie- und Hüftgelenke, Spondylarthritis, Herzklappenstenosen wie auch Nierensteine [4].

Eltern fällt oft bereits im Säuglingsalter eine dunkle Verfärbung des Urins in den Windeln betroffener Kinder als erstes Anzeichen der Erkrankung auf. Dieses Symptom führte zur Bezeichnung der Krankheit im englischsprachigen Raum als «black urine disease». Im weiteren Kindes- und Jugendalter sind die meisten Betroffenen symptomfrei. Um die zweite bis dritte Lebensdekade können dunkle Stellen in den Bindehäuten sowie an Nasen- und Ohrknorpel entstehen. Dieses Phänomen wird als Ochronose bezeichnet. In der Spätphase der Erkrankung stehen die arthrotische Zerstörung der grossen Gelenke und Stenosingen im Bereich der Herzklappen im Vordergrund. Auch Sehnen wie die Achillessehne oder das vordere Kreuzband können betroffen sein und weisen ein erhöhtes Risiko für Ruptur auf. Manifestationen in den oberen Extremitäten sind insgesamt nur selten in der Literatur beschrieben. Hierbei bleibt unklar, ob diese Körperregionen seltener betroffen sind oder nur seltener als Folge der Alkaptonurie erkannt werden [1].

Die Diagnose kann bestätigt werden durch erhöhte Mengen der Homogentisinsäure im Urin oder über spezifische Genuntersuchungen, die Defekte in der

Homogentisinsäureoxidase detektieren können. Radiologische Zeichen sind die Gelenkspaltverschmälerung in betroffenen Gelenken sowie subchondrale Sklerosierung.

Wir präsentieren den Fall eines 70-jährigen Patienten mit Diagnose einer Alkaptonurie im fortgeschrittenen Alter bei intraoperativ erwiesener Ochronose in verschiedenen Gelenken.

### Fallbericht

#### Anamnese

Der 70-jährige Patient stellte sich in unserer handchirurgischen Sprechstunde vor mit Schmerzen im rechten Daumen sowie Kraftminderung beider Hände. Er berichtete, bei Überkopparbeiten zwei Monate zuvor erstmals einschliessende Schmerzen in die Daumen bemerkt zu haben. Die Kraft in beiden Händen war subjektiv vermindert, und das Strecken der Finger III und IV zunehmend erschwert. Zudem schilderte er Krämpfe in den Fingern und ein «Einschlafen» der Finger, insbesondere tagsüber. Der Patient war Rechtshänder und weiterhin als Koch tätig.

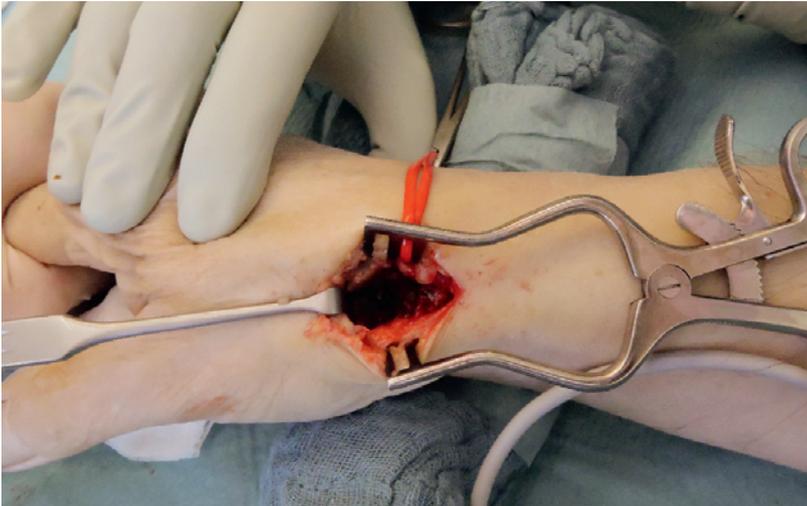
In der Vorgeschichte bestand ein Zustand nach vierfachem Koronarbypass sowie zweimaligem Herzklappenersatz. Aufgrund ausgeprägter symptomatischer Arthrose mussten bereits beide Kniegelenke sowie das rechte Hüftgelenk durch Vollprothesen ersetzt werden.

#### Status

Inspektorisch zeigten sich keine äusseren Infektzeichen. Im klinischen Untersuchungsbefund fand sich eine Einschränkung der Fingerextension bei knapp durchführbarem Faustschluss beidseits. Auch die Handgelenksbeweglichkeit war gesamthaft eingeschränkt, vor allem die Flexion und die Supination. Das Hoffmann-Tinel-Zeichen war positiv über dem rechten Karpaltunnel und auch über beide Sulci ulnares. Im Bereich des rechten Daumensattelgelenks war ein Knirschen mit Rotationsschmerz zu vermerken. Auch am proximalen Vorderarm konnte eine Druckdolenz über der Pronatorloge ausgelöst werden. Die Sensibilität der beiden Mittelfinger war eingeschränkt.



Bettina Johannson



**Abbildung 1:** Schwarze Verfärbungen der Handwurzelknochen im intraoperativen Situs.

### Diagnostik

Zur weiteren Diagnostik wurden konventionell-radiologische Aufnahmen angefertigt. Sie zeigten eine vollständige Aufhebung des Gelenkspalts im Bereich des Daumensattelgelenks rechts mit Höhenminderung des Trapezius Eaton Stadium 4. Links war ebenfalls eine Gelenkspaltverschmälerung des ersten Karpometacarpalgelenks zu sehen bei aber noch erhaltener Höhe des Trapezius.

Die ergänzend durchgeführte neurologische Abklärung ergab eine deutliche Verlängerung der distalen Latenz im Bereich des Nervus medianus, passend zu einem mittelschweren Karpaltunnelsyndrom.

### Therapie

Bei dieser ausgeprägten Rhizarthrose mit klinisch relevantem und neurographisch bestätigtem Karpaltunnelsyndrom wurde die Indikation zur operativen Sanierung im Sinne einer Arthroplastik des Daumensattelgelenkes nach Epping und einer Karpaltunnelspaltung gestellt.

Die Operation erfolgte im September 2017. Bereits in der Frühphase des Eingriffs fand sich eine auffallende grün-schwarz Verfärbung des Trapezius sowie der umgebenden Knochen (Abb. 1). Während der weiteren Präparation zeigte sich eine vollständige Verfärbung sowohl der anderen Handwurzelknochen als auch des umgebenden Weichteilmantels. Auch die Sehne des Musculus (M.) flexor carpi radialis, die nur noch rudimentär zu finden war, war gänzlich schwarz gefärbt. Es erfolgte ein ausgedehntes Débridement. Die Resektate (Abb. 2) wurden zur histologischen Aufarbeitung gegeben. Das Trapezium wurde vollständig entfernt, was nur mühsam gelang aufgrund erheblicher Synos-



**Abbildung 2:** Resektate an den Handwurzelknochen mit dunklen Verfärbungen.

tosen. Bei klinisch stabilem Daumen wurde zum Schluss auf eine Aufhängeplastik verzichtet.

### Verlauf

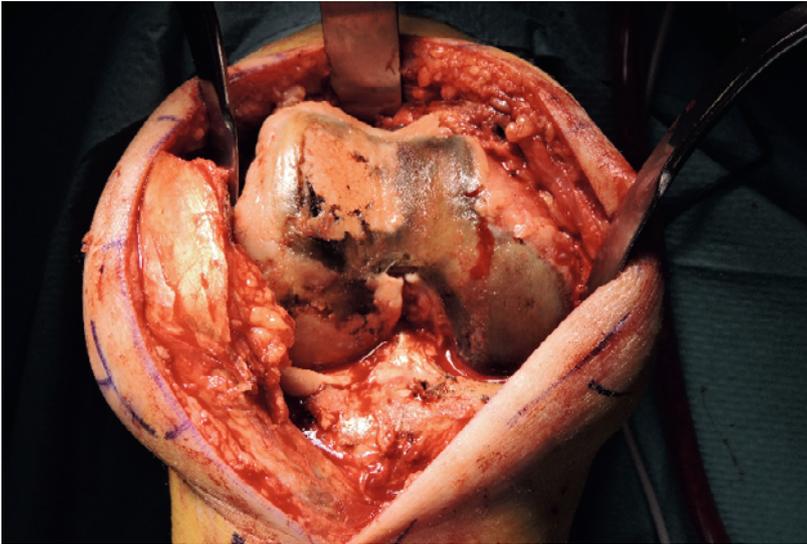
Die histologischen Untersuchungen ergaben Knochen-Knorpelfragmente mit grau-schwarz verfärbtem hyalinen Knorpel. Morphologisch passten die Befunde am ehesten zu einer alkaptonurischen Ochronose. Schon während der Knie- und der Hüftprothesen-Operationen waren ausgedehnte Nekrosen der Gelenksflächen mit schwarzen Verfärbungen nicht nur an den Knochen, sondern auch an der Synovia und den Menisken beobachtet worden (Abb. 3).

Seitens der Handsymptomatik war der Patient in der postoperativen Nachfolgeuntersuchung beschwerdefrei. Aktuell stehen vor allem Lumbalgien im Vordergrund. Es wurden keine weiteren diagnostischen oder therapeutischen Massnahmen hinsichtlich der Alkaptonurie eingeleitet.

Rückblickend berichtet der Patient, dass ihm bereits in jungen Jahren Symptome respektive äusserliche Erscheinungen aufgefallen seien. So etwa schwarze Verfärbungen an Skleren und Ohrknorpel, Nierensteine und Rückenschmerzen. Auch im Rahmen der Herzoperationen fielen dunkle Verfärbungen an den Herzklappen auf. Es wurden aber zu diesem Zeitpunkt keine diagnostischen Massnahmen ergriffen.

### Diskussion

Eine kurative Therapie dieser seltenen Erkrankung ist nicht möglich. Supportive Massnahmen wie Analgetika, lokale Wärmeapplikation und Physiotherapie können die Symptome, insbesondere der Arthritis, lindern [2].



**Abbildung 3:** Ochronose im intraoperativen Befund im Rahmen des Kniegelenkersatzes.

**Korrespondenz:**

Bettina Johansson,  
dipl. Ärztin  
Klinik für Orthopädie,  
Hand- und Unfallchirurgie  
Stadtspital Triemli  
Birmensdorferstr. 497  
CH-8063 Zurich  
bjohansson[at]web.de

Präventive Therapieansätze zielten bisher auf die Reduktion der Bildung des zerstörerischen Farbstoffs oder auf die Unterbindung der Homogentisinsäurebildung. Die Gabe von hochdosiertem Vitamin C wurde als Möglichkeit der Farbstoffreduktion postuliert, wobei Studien lediglich die Reduktion der ausgeschiedenen Homogentisinsäuremenge belegen konnten [1]. Die Säureakkumulation und entsprechende Folgeerscheinungen wurden durch die Therapie nicht beeinflusst [1, 4].

## Das Wichtigste für die Praxis

- Die Alkaptonurie entsteht durch einen seltenen Gendefekt, der durch Anhäufung von Homogentisinsäure zu Zerstörung der Gelenke und der Herzklappen führen kann.
- Die Diagnostik besteht aus der Messung der Homogentisinsäuremenge im Urin. Zudem können spezifische genetische Untersuchungen durchgeführt werden.
- Bei Schwarzfärbung der Knochen und der Weichteile muss an die Möglichkeit einer Alkaptonurie gedacht werden.
- Therapiemöglichkeiten belaufen sich meist auf symptomatische Massnahmen und auf die Behandlung der Folgeerscheinungen, wie etwa durch Gelenkersatz, Wirbelsäulenoperationen oder Herzklappenersatz.
- Neuere Therapieansätze wie das Nitisinone können die Anhäufung von Homogentisinsäure deutlich reduzieren und hierdurch auch ein Vorschreiten der Ochronose verlangsamen.

Ein weiterer Therapieansatz ist die Einnahme von 2-(2-Nitro-4-Trifluormethylbenzoyl)-1,3-Cyclohexanedion, um eine Säurebildung zu verhindern [1]. Neuere Studien belegen, dass das als Nitisinon bekannte Präparat in einer Dosierung von 2 mg pro Tag die Anhäufung von Homogentisinsäure im Blut bis zu 95% reduzieren kann. Hierdurch können der Beginn und das Vorschreiten der Ochronose signifikant verlangsamt werden [5]. Es kann allerdings zu einer Vermehrung von Tyrosin im Blut kommen. Als Gegenmassnahme zu empfehlen ist eine Tyrosin- und Phenylalaninreduzierte Diät [3].

Häufig sind im späteren Verlauf chirurgische Massnahmen wie Gelenkersatzverfahren oder Synovektomien an den betroffenen Gelenken sowie Herzklappenoperationen nötig. Die Lebenserwartung ist nicht eingeschränkt [1].

Insgesamt sind in der Literatur nur wenige Informationen zur ochronotischen Arthritis zu finden. Die Ergebnisse der Gelenkersatzverfahren zeigen in den Fallberichten vergleichbare Resultate zu Patienten mit Osteoarthritis [2].

Fortschritte in der Bildgebung und der Gendiagnostik ermöglichen eine frühere Diagnose. Die weiteren Entwicklungen in der Therapie mit Nitisinon geben Hoffnung, das Fortschreiten der Erkrankung signifikant aufzuhalten.

### Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert

### Literatur

- 1 Keller JM, Macauley W, Nercassian OA, Jaffe IA. New developments in ochronosis: review of the literature. *Rheumatol Int.* 2005;25:81–5.
- 2 Karaoglu S, Karaaslan F, Ugur Mermerkaya M. Long-term result of arthroplasty in the treatment of a case of ochronotic arthropathy. *Acta Orthopadica et Traumatologica Turcica.* 2016;50:584–6.
- 3 Hakim R, Rozen N, Zatkova A, Krausz J, Elmalah I, Spiegel R. Degenerative osteoarthritis with multiple joint arthroplasties due to alkaptonuria: a rare inborn error of tyrosine metabolism. *IMAJ.* 2018;20:260–1.
- 4 Jasper J, Metsaars W, Jansen J. Ochronosis of the knee with secondary osteoarthritis requiring total knee replacement in a patient with cryptogenic organizing pneumonia. *BMJ Case Rep.* 2016;2016:bcr2016215412.
- 5 Ranganath LR. Nitisinone arrests ochronosis and decreases rate of progression of alkaptonuria: evaluation of the effect of nitisinone in the United Kingdom National Alkaptonuria Centre. *Mol Genet Metab.* 2018; 125(1–2):127–34.