

Osteochondrodysplasien – Erkrankung des Skeletts mit vielfältigen Erscheinungsbildern und komplexer Pathologie

Stefan Mundlos

Institut für Medizinische Genetik,
Charité, Berlin
Max-Planck Institut für Molekulare
Genetik, Berlin

Genetische Erkrankungen zeigen häufig eine Mitbeteiligung des Skeletts. Die klinische Variabilität und Vielfalt ihrer Erscheinungsbilder macht eine Diagnostik nicht leicht. Um in die verwirrende Vielfalt eine gewisse Ordnung zu bekommen, werden Skeletterkrankungen im allgemeinen in zwei Gruppen eingeteilt, die Dysostosen und die Dysplasien. Dysostosen sind Fehlbildungen des Skeletts, bei denen nur einzelne Knochen- bzw. Skelettelemente betroffen sind, während der Rest des Skeletts weitgehend normal erscheint. Im Gegensatz hierzu zeichnen sich Dysplasien durch die Beteiligung eines bestimmten Gewebes, also Knorpel oder Knochen aus, sodass mehr oder weniger das gesamte Skelett betroffen ist. Bei der Dysplasie handelt es sich somit um eine Störung der zellulären Organisation und/oder Funktion. Im Gegensatz zur Dysostose ist die initiale Musterbildung normal, aber die Organbildung und/oder das Wachstum sind gestört. Bei der Dysplasie ist das auslösende Gen zum Zeitpunkt der Untersuchung des Patienten noch aktiv. Im Gegensatz hierzu handelt es sich bei den Dysostosen um Fehlbildungen, die entweder auf einen endogenen (vom Embryo ausgehenden) Defekt oder auf exogene Einflüsse zurückzuführen sind und die durch eine Störung der frühen Musterbildung hervorgerufen werden. Solche Gene sind häufig nur während eines kurzen Entwicklungsabschnitts aktiv. Malformationen betreffen die frühe Phase der Embryogenese; die Pathogenese des Defektes ist daher in der Regel

zum Zeitpunkt der Geburt abgeschlossen.

Das Themenheft „Osteochondrodysplasien“ beschäftigt sich schwerpunktmäßig mit Erkrankungen aus der Gruppe der Dysplasien. Osteochondrodysplasien stellen eine genetisch heterogene Untergruppe der hereditären Skeletterkrankungen dar. Diese Erkrankungen sind im Allgemeinen selten und in ihrer klinischen Darstellung äußerst vielfältig. Das klinische Erscheinungsbild variiert von letalen Formen über ausgeprägten Kleinwuchs bis hin zu normalwüchsigen Betroffenen, die aber z.B. eine vorzeitige Arthrose oder Osteopenie aufweisen. Obwohl Osteochondrodysplasien für sich genommen selten sind, stellen sie doch aufgrund der Vielzahl der Einzelerkrankungen insgesamt eine klinisch relevante Gruppe dar. In den überlebenden Patienten sind sekundäre Komplikationen, wie skelettale Deformitäten und Manifestationen in nicht skelettären Organen, die Ursachen für chronische Krankheit, die häufig langwieriger und aufwendiger Therapie bedarf. Das komplexe Erscheinungsbild der Osteochondrodysplasien wurde anhand von verschiedenen klinischen Kriterien in einzelne Erkrankungen bzw. Erkrankungsgruppen eingeordnet. Diese Kriterien basieren auf dem klinischen und radiologischen Erscheinungsbild der einzelnen Erkrankungen, insbesondere unter Berücksichtigung des Verlaufs. Hierbei ist die Radiologie von besonderer Bedeutung, da in den meisten Fällen nur durch die Beurteilung des radiologischen Gesamtein-

drucks eine sichere Diagnose gestellt werden kann (Offiah und Hall 2001). Zur Basisdiagnostik werden Röntgenaufnahmen von Becken a.p., Wirbelsäule seitlich, sowie eine Aufnahme der Hand benötigt. Momentan werden über 200 klinisch distinkte Entitäten unterschieden. In einer im Jahr 2001 erschienenen internationalen Nosologie und Klassifikation der konstitutionellen Erkrankungen des Knochens (Hall et al. 2002) wurde durch eine internationale Expertengruppe eine erneute Klassifikation der Osteochondrodysplasien durchgeführt. Hierbei bemühte man sich, eine Kombination aus klinischen und den neueren molekularen Befunden durchzuführen, um beide Aspekte in Einklang zu bringen. Dieses Konzept basiert auf einer ursprünglich von Jürgen Spranger entwickelten Idee der „Bone Dysplasia Families“ (Spranger 1988).

Basierend auf diesem Konzept konnte allein anhand von klinischen Daten gezeigt werden, dass bestimmte Erkrankungen bezüglich ihres Erscheinungsbildes überlappen und somit ein ganzes Spektrum klinischer Manifestationen darstellen. Zu den damals postulierten Erkrankungsfamilien gehörte die Gruppe der diastrophen Dysplasie, der Dysostosis multiplex, der Osteogenesis imperfecta, der Achondroplasie, sowie der spondyloepiphysalen Dysplasie congenita. Diese allein klinisch basierte Nosologie konnte später durch molekulare Befunde bestätigt werden. So konnte gezeigt werden, dass die einzelnen Erkrankungen einer Familie, die ein weites klinisches Spektrum aufweisen

können, durch Mutationen in demselben Gen hervorgerufen werden. Der unterschiedliche klinische Schweregrad kann in den meisten Fällen erklärt werden durch unterschiedliche Mutationen, die entsprechend stärkere oder schwächere Effekte haben (für eine Übersicht siehe Superti-Furga et al. 2001; Kornak und Mundlos 2003).

Ausgehend von diesem Konzept sind in diesem Themenschwerpunkt die Erkrankungen nicht nach ihren einzelnen Bezeichnungen abgehandelt, sondern in bestimmte phänotypische Spektren eingeordnet. Durch diese Einteilung gelingt es in vielen Fällen, die klinische Vielfalt und die neueren molekularen Erkenntnisse zur Deckung zu bringen. Natürlich können nicht alle Erkrankungen hier dargestellt werden, sodass die besonders häufigen und wichtigen herausgegriffen wurden. Hierzu gehören das Spektrum der FGFR3-Mutationen, der Sulfattransporter-Mutationen, der Kollagen-Typ II-Mutationen, der Kollagen-Typ I-Mutationen, der verschiedenen Osteopetrosen, sowie einer Gruppe von weiteren Erkrankungen, die klinisch und molekulargenetisch für sich stehen und somit nicht einem bestimmten Spektrum zuzuordnen sind.

Osteochondrodysplasien resultieren im Allgemeinen in einem dysproportionierten Kleinwuchs. Dieser kann beträchtlich sein und stellt für die Betroffenen eine außergewöhnliche Bürde dar. Es ist daher schon immer im Interesse der Patienten als auch der behandelnden Ärzte, für diese Patientengruppe gezielte therapeutische und begleitende Maßnahmen zu entwickeln. Dies ist mittlerweile für eine Reihe von Erkrankungen recht gut gelungen, sodass den Betroffenen durch die Therapie Hilfe gewährt werden kann, die teilweise sogar zur Heilung führen kann. Aufgrund dieser neueren Entwicklungen, die natürlich auch für die klinische Genetik von großer Bedeutung sind, wird in diesem Schwerpunktartikel auch auf neuere therapeutische Aspekte der einzelnen Krankheitsgruppen eingegangen. Hierzu gehören die therapeutischen und begleitenden Maßnahmen bei Achondroplasie, neuere Ver-

fahren bei Osteogenesis imperfecta, sowie die Knochenmarkstransplantation bei Osteopetrose. Viele Patienten mit Osteochondrodysplasien haben aufgrund des dysproportionierten Kleinwuchses oder anderer Skelettveränderungen erhebliche orthopädische Probleme. Diese bedürfen einer besonderen Behandlung, die auf die individuelle Problematik, die mit jeder einzelnen Erkrankung und Person verbunden ist, gezielt eingeht. Hier wird in dem Artikel von Herrn Correll exemplarisch dargestellt, wie eine entsprechend kompetente Behandlungsstrategie aussehen kann.

Das Längenwachstum des Menschen ist ein äußerst effizienter und faszinierender Prozess, wird doch hierdurch das komplette Wachstum vom wenige Zentimeter großen Embryo bis zum erwachsenen Menschen bewerkstelligt. Offensichtlich sind für diesen höchst komplexen Prozess eine Vielzahl von Genen notwendig, was wiederum die große Zahl der Erkrankungen und die differenzierten Phänotypen widerspiegelt. Osteochondrodysplasien werden durch Defekte in Genen hervorgerufen, die das Knochenwachstum regulieren, die für Proteine der extrazellulären Matrix kodieren, oder die wichtige Rollen im Stoffwechsel von Knochen und/oder Knorpel haben. Zum Verständnis der Pathologie dieser Erkrankung sind die Grundlagen der Biologie des Skelettwachstums in einem einleitenden Artikel am Anfang dieses Themenschwerpunktes dargelegt.

Erkrankungen des Skeletts sind in ihrer klinischen Vielfalt für den Außenstehenden häufig verwirrend. Es handelt sich hierbei jedoch um klinisch und molekular definierte Entitäten, die in der großen Mehrzahl der Fälle bestimmten Krankheitsbildern zugeordnet werden können. Insbesondere aufgrund der neueren molekularen Erkenntnisse beginnen wir nun, die Pathologie dieser Erkrankungen besser zu verstehen und können Phänotyp und Genotyp zu einem Gesamtkonzept zusammenfügen. Natürlich ist dies erst bei einer Minderzahl dieser Erkrankungen möglich, das vorliegende Heft soll jedoch dazu beitragen, Klinik, molekulare Genetik und auch

Therapie zu einem Konzept zusammenzuführen.

Literatur

- Offiah AC, Hall CM. Radiological diagnosis of the constitutional disorders of bone. As easy as A, B, C? *Pediatr Radiol.* 2003;33(3):153-61.
- Hall CM. International nosology and classification of constitutional disorders of bone (2001). *Am J Med Genet.* 2002; 15;113(1):65-77.
- Kornak U, Mundlos S. Genetic disorders of the skeleton: a developmental approach. *Am J Hum Genet.* 2003; 73(3):447-74.
- Spranger J. Bone dysplasia „families“. *Pathol Immunopathol Res.* 1988;7(1-2):76-80.
- Superti-Furga A, Bonafe L, Rimoin DL. Molecular-pathogenetic classification of genetic disorders of the skeleton. *Am J Med Genet.* 2001; 106(4):282-93.