



## ***Kurzinformation zur humangenetischen Untersuchung:***

### **Progressive pseudorheumatoide Arthropathie des Kindesalters infolge einer Mutation im WISP3-Gen**

Wynne-Davies et al. und Spranger et al. beschrieben 1982 bzw. 1983 eine im Alter von etwa 3-8 Jahren beginnende, autosomal rezessiv vererbte Arthropathie mit progressiver Versteifung der Gelenke (Wynne-Davies et al. 1982. J. Bone Joint Surg. Br. 64: 442-445; Spranger et al. 1983. Am. J. Med. Genet. 14: 399-401). Erste Symptome waren Gangschwierigkeiten, rasche Ermüdbarkeit und Muskelschwäche. Morgensteifigkeit und die eingeschränkte Mobilität der Gelenke ließen eine juvenile rheumatoide Arthritis vermuten, die jedoch auf Grund von Laboruntersuchungen (normale Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit, normales CRP, keine Leukozytose, negativer Rheuma-Faktor) ausgeschlossen werden konnte. Auffallend waren ossäre Distensionen am Ende der proximalen und mittleren Phalangen, die zu einem „Anschwellen“ der betroffenen Interphalangeal-Gelenke führten. Röntgenuntersuchungen wiesen weitere Symptome einer nicht-erosiven, spondylo-epiphysären Knochendysplasie nach. So waren die Wirbelkörper abgeflacht und wiesen einen anterioren Ossifikationsdefekt auf (Plattwirbel; Platyspondylie). Dementsprechend wurde die Diagnose einer rheumatoiden Arthritis mit Scheuermann-Krankheit gestellt. Die Betroffenen sprachen jedoch nicht auf antirheumatisch wirkende Medikamente an. Histologische Untersuchungen zeigten eine charakteristische, Nest-ähnliche Ansammlung von Chondrozyten im ruhenden und wachsenden Knorpel bei gleichzeitigem Verlust der normalen, säulenförmigen Anordnung der Zellen in der Wachstumszone. Dies ließ vermuten, dass es sich hierbei primär um eine Erkrankung des Gelenkknorpels handelt (Spranger et al. 1983. Eur. J. Pediatr. 140: 34-40).

Die auch progressive pseudorheumatoide Dysplasie (PPD) bzw. spondylo-epiphysäre Dysplasia tarda mit progressiver Arthropathie (SED-PA) genannte Erkrankung ist mit einer geschätzten Prävalenz von 1:1 Million wahrscheinlich sehr selten. Insbesondere Bewohner des östlichen Mittelmeer-Randes (Syrien, Libanon, Jordanien, Palästina), des Mittleren Ostens (Saudi-Arabien, Iran) und des Maghreb (Marokko, Tunesien und Algerien) scheinen betroffen zu sein, während die PPAC bei Europäern bislang nur sehr selten diagnostiziert wurde. Charakteristisch ist eine bilaterale, symmetrische spondylo-epiphysäre Dysplasie, die zu Schmerzen, Versteifungen und Schwellungen multipler Gelenke (insbesondere Hüft-, Knie-, Ellbogen-, Hand- und Fingergelenke), einer Osteoporose und einer Verschmälerung der Gelenkspalten führt. Die betroffenen Gelenke sind weder gerötet noch überwärmt. Im Bereich der Wirbelsäule kann sich eine lumbale Lordose, eine thorakale Kyphose oder eine Skoliose entwickeln. Das Becken kann zum Teil sehr große, auch asymmetrische Hohlräume (sog. Geoden) aufweisen. Im Laufe der Zeit kommt es zu einem progressiven Verlust an Knorpel und dadurch zu destruktiven Knochenveränderungen, die die Beweglichkeit einschränken, das Gelenk deformieren und einen Gelenkersatz notwendig machen können. Ursache der Erkrankung sind Mutationen im WISP3-Gen, das zur CCN- und NOV-Genfamilie gehört. Diese Gene kodieren für Cystein-reiche, sezernierte Proteine, die eine Rolle im Zellwachstum und in der Zelldifferenzierung spielen. WISP3 inhibiert BMP- und WNT-Signaltransduktionswege durch Bindung an die Ko-Rezeptoren LRP6 bzw. "frizzled". Folge der der PPAC zugrundeliegenden Mutationen ist dementsprechend eine verminderte Hemmung dieser Signalkaskaden, was letztlich in einer gestörten Knorpelstruktur resultiert.

**Material:** 0,5 - 2 ml EDTA-Blut, Mundschleimhautabstrich, DNA (normaler Postversand)

**Methode:** Nach Isolierung der Patienten-DNA werden die Protein-kodierenden Exons des auf Chromosom 6q21 gelegenen WISP3-Gens mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) amplifiziert und anschließend sequenziert.

**Zeitdauer:** ca. ein bis zwei Wochen