

# Zeitschrift für Rheumatologie

Elektronischer Sonderdruck für  
C. Fiehn

Ein Service von Springer Medizin

Z Rheumatol 2014 · 73:374–377 · DOI 10.1007/s00393-013-1316-5

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

C. Fiehn · C. Goerke

## Ungewöhnliche Ursache einer scheinbaren Oligoarthrititis

Ein Schritt zurück und ein neuer Blick

Diese PDF-Datei darf ausschließlich für nichtkommerzielle Zwecke verwendet werden und ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen – hierzu zählen auch soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Austauschplattformen.

# Ungewöhnliche Ursache einer scheinbaren Oligoarthritis

## Ein Schritt zurück und ein neuer Blick

### Redaktion

U. Müller-Ladner, Bad Nauheim  
 U. Lange, Bad Nauheim

### Anamnese und Diagnostik

Die 60-jährige deutsche Patientin wurde den Autoren vorgestellt mit der Anamnese einer undifferenzierten Oligoarthritis: „HLA-B27-negative Spondyloarthritis mit peripherem Gelenkbefall“. Diese war 10 Monate vorher auswärts diagnostiziert worden. Die Erkrankung manifestierte sich durch Schmerzen und Schwellungen v. a. der Sprunggelenke beidseits rechts (re.) > links (li.) sowie starken, zum Teil morgendlichen, teilweise aber auch belastungsabhängigen tiefsitzenden Rückenschmerzen.

Die laborchemischen Entzündungswerte waren mit einem Wert des C-reaktiven Proteins von 17,1 mg/l (Normalwert: >5) erhöht. Die Patientin litt jedoch auch an einer chronischen Bronchitis durch Nikotinkonsum. Die Werte von HLA-B27, Rheumafaktor, Anti-CCP und ANA waren negativ. Neben dem klinischen Befund einer mutmaßlichen entzündlichen Schwellung des linken oberen Sprunggelenks (OSG) war der Befund eines 3-Phasen-Skelettszintigramms mit deutlicher Frühspeicherung in den Sprunggelenken re. > li., im Kalkaneus (V. a. Entesitis) und den Daumensattelgelenken maßgeblich für die Diagnose einer Oligoarthritis (▣ Abb. 1a, b).

Im konventionellen Röntgenbild zeigten sich außer einer Rhizarthrose und degenerativen Veränderungen der Wirbelsäule unauffällige Befunde ohne Hinweis auf Iliosakralgelenk(IS)-Arthritis oder

erosive Veränderungen der peripheren Gelenke.

Es war eine Therapie mit Prednison initial 20 mg/Tag in absteigender Dosis begonnen worden. Zusätzlich erhielt die Patientin Sulfasalazin 2 g/Tag als DMARD-Therapie. Unter diesen therapeutischen Maßnahmen verbesserte sich die Symptomatik der Patientin jedoch nicht, sondern es bestanden persistierende gegen Analgetika resistente Schmerzen. Nachdem auch eine allmählich zunehmende erhebliche Immobilisierung hinzukam, wurde die Patientin stationär eingewiesen.

Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme war die Patientin (167 cm, 98 kg) infolge von Schmerzen in beiden auch leicht geschwellenen OSG, aber auch durch eine erhebliche muskulärer Schwäche beider Beine bettlägerig. Eine Muskelatrophie bestand nicht und eine eindeutige synovitische Schwellung der Gelenke war nicht nachweisbar. Die Wirbelsäule und das Beckenskelett zeigten sich diffus klopfschmerzhaft. Der Wert des C-reaktiven Proteins und die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) waren erneut leicht erhöht. Der Kreatinkinase-

wert und die rheumaserologischen Parameter waren negativ.

Nachdem eine Sonographie der Sprunggelenke trotz der dort besonders starken Schmerzen und leichten Schwellungen ebenfalls keine Synovitis und keinen Erguss zeigte, veranlassten die Autoren Magnetresonanztomographie(MRT)-Untersuchungen dieser Gelenke. Dabei fand sich der Befund von multiplen Insuffizienzfrakturen der linken Tibiametaphyse, der distalen Tibia und des Kalkaneus rechts (▣ Abb. 2). Die Knochendichte nach der DXA-Methode („dual-energy-x-ray-absorptiometrie“) zeigte einen T-Score am linken Femur von –2,8 SD, somit den Befund einer Osteoporose.

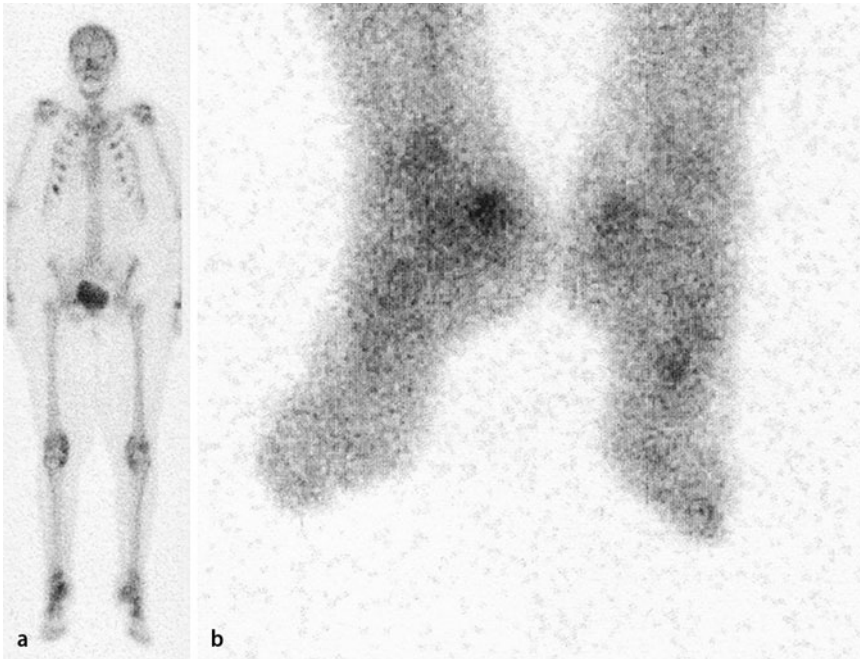
Die weitere Abklärung zeigte auffällige Knochenstoffwechselfparameter (▣ Tab. 1):

- ▬ erheblicher 25-OH-Vitamin-D-Mangel mit leichtem sekundären Hyperparathyreoidismus,
- ▬ deutliche Erhöhung der alkalischen Phosphatase und
- ▬ Hypophosphatämie.

Eine Messung der Phosphatausscheidung im Urin wurde nicht durchgeführt.

**Tab. 1** Parameter des Knochenstoffwechsels bei Erstvorstellung

Parameter im Serum	Ergebnis	Norm
Alkalische Phosphatase	629 U/l (79% Knochen-AP)	50–136
25-OH-Vitamin D3	<4,0 ng/ml	30–100
Parathormon	10,5 pmol/l	1,8–7,7
Phosphat	1,85 mg/dl	2,5–4,8
Kalzium	2,3 mmol/l	2,15–2,58



**Abb. 1** ▲ Skelettszintigraphie vor Therapie. **a** Ganzkörperdarstellung. **b** Projektion der Füße, beides in der Frühphase. Es zeigen sich Mehrspeicherungen im oberen Sprunggelenk re. > li. und Kalkaneus re. Außerdem am Tibiaplateau, der Femurkondyle re. > li. und multiple Mehrspeicherungen der Rippen



**Abb. 2** ◀ MRT des rechten Sprunggelenks mit Insuffizienzfraktur des Kalkaneus in der T1-Aufnahme. Pfeil T1

## Wie lautet Ihre Diagnose?

Als Ursache der starken Schmerzsymptomatik mit mäßiger Schwellung der Sprunggelenke waren daher keine Arthritiden, sondern multiple Insuffizienzfrakturen und Stressphänomene der gelenknahen Knochen zu finden. Diese hatten sich in dem im Vorfeld durchgeführten 3-Phasen-Skelettszintigramm als Fröhspeicherungen dargestellt, die die Fehlinterpretation einer Arthritis in den benachbarten Gelenken provoziert hatte. Bei einer Wiederholung des Skelettszintigramms (nicht gezeigt) zeigten sich dann auch zusätzlich verschiedene Looser-Umbauzonen, u. a. auch in der Beckenregion.

Wie sich bei der Messung der Knochenstoffwechselfparameter (■ Tab. 1) zeigte, waren die Insuffizienzfrakturen durch eine Osteomalazie bedingt, die mit einem erheblichen Vitamin-D-Mangel einherging. Begleitet wurde die Symptomatik durch eine erhebliche Muskelschwäche, wie sie unter anderem für den schweren Vitamin-D-Mangel typisch ist und bei der Patientin zur Immobilität geführt hatte.

Eine Ursache des Vitamin-D-Mangels ließ sich zunächst nicht finden, insbesondere zeigte eine Gastroduodenoskopie und Iliokoloskopie keine Hinweise für eine gastrointestinale Erkrankung, die

eine Resorptionsstörung erklären könnte. Lichtmangel ließ sich anamnestisch nicht erfragen. Die Hypophosphatämie erklärten die Autoren durch den mäßigen sekundären Hyperparathyreoidismus.

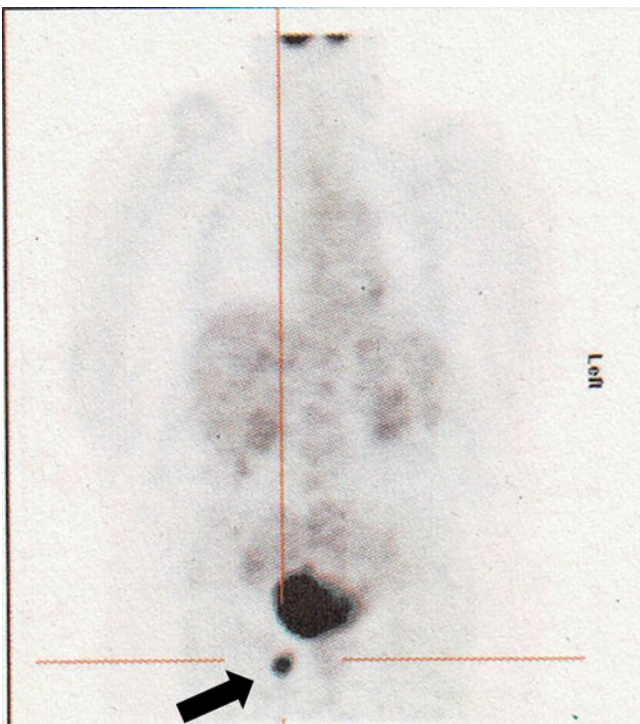
## Diagnosestellung mit Therapie und Verlauf

Die Autoren leiteten daher eine hochdosierte 25-OH-Vitamin-D-Substitution in einer Dosis von 100.000 E alle 2 Wochen intramuskulär in Kombination mit 1,5 g Kalzium/Tag ein. Daraufhin verspürte die Patientin zunächst eine sehr rasche Besserung ihrer Muskelschwäche. Die Patientin wurde mit dieser Therapie nach Hause entlassen. Dort kam es dann aber wieder zu einer allmählichen Verschlechterung des klinischen Befindens mit Knochenschmerzen und Myopathie der Beine und 5 Monate später wurde die Patientin erneut eingewiesen.

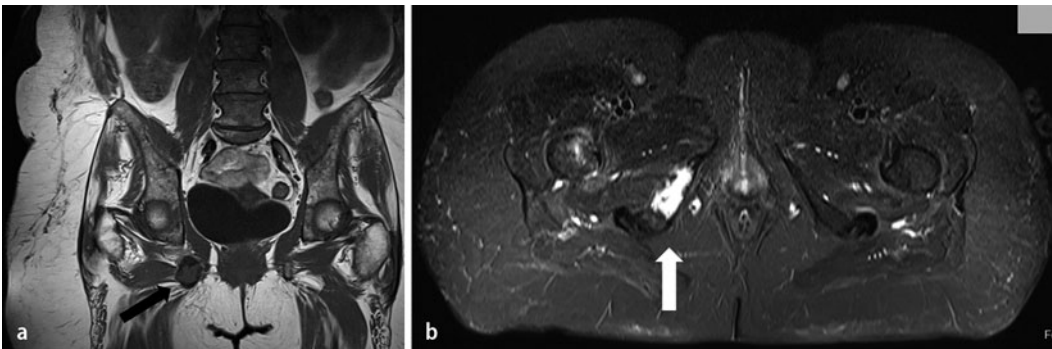
## » Diagnose: hypophosphatämische, onkogene Osteomalazie

Zum Zeitpunkt dieser Aufnahme fiel erneut eine ausgeprägte Hypophosphatämie von 1,75 mg/dl auf, obwohl sich der Wert für 25-OH-Vitamin-D3 unter Vitamin-D-Substitution inzwischen normalisiert hatte.

Unter dem Leitbefund der hypophosphatämische Osteomalazie veranlassten die Autoren darauf hin eine weitere Tumorsuche, da diese Erkrankung als onkogene Form durch endokrin-aktive mesenchymale Tumore hervorgerufen wer-



**Abb. 3** ◀ FDG-Ganzkörper PET mit Nachweis eines stoffwechselaktiven Herdes am Beckenring rechts (Pfeil)



**Abb. 4** ◀ MRT des Beckens mit Nachweis eines osteolytischen Tumors im Os ischii (Pfeile), der zur Aufreibung des Sitzbeins führt (a, T1-koronar) und (b, STIR-Sequenz) kräftig leuchtet

**Tab. 2** Verlauf von „fibroblast growth factor-23“ (FGF-23) und Phosphat im Serum vor und nach Operation des mesenchymalen Tumors am Sitzbein

	FGF-23 im Serum	Phosphat im Serum
Präoperativ	215 kRU/l (N:26–110)	1,75 mg/dl (N:2,5–4,8)
Postoperativ	116 kRU/l	4,1 mg/dl

den kann. Ein FDG-Ganzkörper-PET zeigte schließlich eine Mehrspeicherung im rechten Sitzbein (■ Abb. 3), die sich im Skelettszintigramm nicht gezeigt hatte. Das MRT des Beckens bestätigte den Befund eines osteolytischen Tumors des rechten Sitzbeins (■ Abb. 4). Bei einer daraufhin veranlassten Biopsie zeigte sich histologisch ein hochdifferenzierter mesenchymaler Tumor. Als parakrines, die hypophosphatämische Osteomalazie verursachendes Hormon ließ sich im Serum „fibroblast growth factor-23“ (FGF-23) erhöht nachweisen (■ Tab. 2).

## Diskussion

Die Diagnose lautete daher hypophosphatämische, onkogene Osteomalazie durch einen FGF-23-produzierenden benignen Tumor des Sitzbeins.

Onkogene Osteomalazien sind Paraneoplasien, die durch meist benigne [1], selten aber auch durch maligne [2] Tumoren verursacht werden. Diese produzieren sogenannte Phosphatonine [1], von denen der Faktor FGF-23 am häufigsten beschrieben wird und der bei den betroffenen Patienten im Serum erhöht gemessen werden kann [3, 4]. Phosphatonine bewirken eine reduzierte proximal-tubuläre Phosphatreabsorption und damit eine vermehrte Phosphatausscheidung. Das führt zu einer Hypophosphatämie. Darüber hinaus bewirken sie eine Reduzierung des aktiven 1,25-Dihydroxy-Vitamin D. Ein Leitsymptom ist neben den Folgen der Osteomalazie mit Insuffizienzfrakturen v. a. die ausgeprägte muskuläre Schwäche, wie sie bei der beschriebenen Patientin zu völliger Immobilität geführt hat.

Die Therapie besteht aus der Entfernung des auslösenden Tumors. Da diese oft klein und schwer zu lokalisieren sind, wird auf die Notwendigkeit der Ganzkör-

perbildgebung hingewiesen, wobei sich das FDG-PET besonders bewährt hat [5].

## Weiterer Verlauf

Bei der beschriebenen Patientin wurde wegen schwieriger Operabilität zunächst eine orale Substitution mit Phosphat und Alfacalcidol (Calcitriolanalogon) versucht, die jedoch keine ausreichende Besserung erbrachte. Schließlich wurde eine partielle Resektion des rechten Sitzbeins vorgenommen, die histologisch einen zellreichen mesenchymalen Tumor bestätigte. Leider handelte es sich um eine RI-Resektion mit in den knöchernen Präparaterand hineinreichendem Tumorrestgewebe. Komplizierend entwickelte sich postoperativ eine passagere, kutane Fistelung mit rezidivierender blutiger Sekretion.

Wie in ■ Tab. 2 dargestellt fiel die FGF-23-Konzentration im Serum jedoch postoperativ rasch auf nur noch minimal erhöhte Werte ab und das Serumphosphat stieg ohne weitere Substitution in den Normbereich an. Das bedeutet, dass das Tumorrestgewebe nur minimal gewesen sein kann, denn die Normalisierung des Serumphosphats gilt als Zeichen der kompletten Tumorresektion. Auch klinisch stellte sich eine erhebliche Besserung mit weitgehendem Abklingen der Schmerzsymptomatik und Zunahme der Muskelkraft ein, sodass die Patientin wieder ohne Hilfsmittel aufstehen, gehen und Treppen steigen konnte.

## Fazit für die Praxis

- Multiple Insuffizienzfrakturen können das klinische Bild einer Oligoarthritis vortäuschen.
- Eine Frühspeicherung in der 3-Phasen-Skelettszintigraphie kann dabei durch die geringe räumliche Auflösung der Methode Fehlinterpretationen provozieren.
- Eine onkogene Osteomalazie durch einen FGF-23 produzierenden mesenchymalen Tumor kann die Ursache für die Insuffizienzfrakturen sein.
- Leitbefunde für diese Erkrankung sind neben der Osteomalazie die ausgeprägte muskuläre Schwäche und eine trotz Vitamin-D-Gabe refraktäre Hypophosphatämie.

- Die Entfernung des Tumors, der oft sehr schwer zu lokalisieren ist, ist von herausragender Bedeutung und stellt die einzige kurative Therapie dar.

## Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. C. Fiehn**

ACURA-Rheumazentrum Baden-Baden  
Rotenbachtalstr. 5, 76530 Baden-Baden  
c.fiehn@acura-kliniken.com

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** C. Fiehn und C. Goerke geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Alle Patienten, die über Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts zu identifizieren sind, haben hierzu ihre schriftliche Einwilligung gegeben. Im Falle von nicht mündigen Patienten liegt die Einwilligung eines Erziehungsberechtigten oder des gesetzlich bestellten Betreuers vor.

## Literatur

1. Woznowski M, Quack I, Stegbauer J et al (2008) Oncogenic osteomalacia, a rare paraneoplastic syndrome due to phosphate wasting – a case report and review of the literature. *Clin Nephrol* 70:431–438
2. Leaf DE, Pereira RC, Bazari H, Juppner H (2013) Oncogenic osteomalacia due to FGF23-expressing colon adenocarcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 98:887–891
3. Nelson AE, Bligh RC, Mirams M et al (2003) Clinical case seminar: fibroblast growth factor 23: a new clinical marker for oncogenic osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab* 88:4088–4094
4. Endo I, Fukumoto S, Ozono K et al (2008) Clinical usefulness of measurement of fibroblast growth factor 23 (FGF23) in hypophosphatemic patients: proposal of diagnostic criteria using FGF23 measurement. *Bone* 42:1235–1239
5. Chong WH, Yavuz S, Patel SM et al (2011) The importance of whole body imaging in tumor-induced osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab* 96:3599–3600