

Farbersche Krankheit

Pathologisch-anatomische Befunde

GISELA MOLZ

Pathologisches Institut der Universität Zürich (Direktor: Prof. E. UEHLINGER)

Eingegangen am 8. Dezember 1967

Pathological Studies of Farber's Disease

Summary. A report is made of the macroscopic, microscopic and histochemical findings in Farber's disease. The material studied was obtained from the autopsy of a first-born, male infant, whose Italian parents were healthy, and not bloodrelated. The infant became clinically ill at the end of the neonatal period and died at age 7 months.

Farber's disease is chemically characterized by the formation and accumulation of an abnormal glycolipid in the liver and kidneys. Acid mucopolysaccharides are increased in the kidneys and brain and an increased level of hexosamine is found in kidneys, brain and spleen. Aside from the known involvement of the skin and nervous, skeletal, respiratory, and digestive systems, this observation reports an unusual and intense deposition of glycolipids in the arterial vascular system and in the kidneys, liver, and thymus. Besides the known cellular and granulomatous storage, an additional storage without reaction could be detected. The mucopolysaccharides and abnormal glycolipids are present in the lesions, whereas in the ganglion cells the glycolipid seems to predominate. Farber's disease shows features resembling those of gargoyleismus and lipidosis cutis et mucosae (RÖSSLER-URBACH-WIETHE). Its etiology is unknown. At present it seems impossible to prove a relationship between a disorder of mucopolysaccharide metabolism and that of lipid metabolism.

Zusammenfassung. Bericht über makroskopische, mikroskopische und histochemische Befunde bei Farberscher Krankheit. Sie betrifft das erstgeborene, männliche Kind gesunder, nicht blutsverwandter, italienischer Eltern, das am Ende der Neugeborenenperiode klinisch erkrankt und im 7. Lebensmonat gestorben ist.

Nach der chemischen Analyse finden sich ein besonderes Glykolipoid in Leber und Niere und vermehrt saure Mucopolysaccharide in Niere und Gehirn, erhöhte Hexosaminwerte zeigen Niere, Gehirn und Milz.

Histopathologisch zeigt sich neben dem bisher bekannten Befall des Nerven- und Skeletsystems, der Haut, des Respirations- und Verdauungstrakts zusätzlich eine ungewöhnliche und starke Speicherung im arteriellen Gefäßsystem, in Niere, Leber und Thymus. Darüber hinaus wird auch erstmals neben der bisher bekannten cellulären und granulomatösen Speicherung eine reaktionslose beobachtet. In den Krankheitsherden kommen die Mucopolysaccharide und das abnorme Glykolipoid meist gemeinsam vor, in den Ganglienzellen scheint das Glykolipoid zu überwiegen.

Die Farbersche Krankheit lässt verwandte Züge zum Gargoyleismus und zur Lipidosis cutis et mucosae (RÖSSLER-URBACH-WIETHE) erkennen. Die Ätiologie ist unbekannt. Ebenso lässt sich aus dem heutigen Stand der Ergebnisse keine sichere Aussage machen über die Zusammenhänge zwischen der Lipoïd- und Mucopolysaccharidstoffwechselstörung.

Nach Angaben des zeitgenössischen amerikanischen Pädiaters FARBER ist die disseminierte Lipogranulomatose klinisch gekennzeichnet durch angeborene Heiserkeit, Schwellungen der großen und kleinen Gelenke, subcutane Knotenbildungen, Gedeihstörung, progredienten Verlauf und tödlichen Ausgang im 1. oder 2. Lebensjahr.

Über pathologisch-anatomische Befunde bei Farberscher Krankheit haben bisher FARBER, ABUL-HAJ und BIERMAN berichtet: FARBER an Hand seiner drei Beobachtungen, ABUL-HAJ und BIERMAN an Hand je einer Beobachtung. Der vorliegende Bericht stützt sich auf Ergebnisse, die bei der Obduktion und feingeweblichen Untersuchung eines 7 Monate alt gewordenen Säuglings gewonnen sind, dessen Krankheitsgeschichte, klinische und biochemische Untersuchungsbefunde RAMPINI und CLAUSEN dargelegt haben.

R., Stefano, ist das erste Kind nicht blutsverwandter, italienischer Eltern. Am Ende der Neugeborenenperiode sind klinisch die Symptome einer Farberschen Erkrankung in Erscheinung getreten, zum Zeitpunkt des Todes haben Skelettsystem, Haut und Zentralnervensystem charakteristische Befunde geboten.

Die *Obduktion* (SN 2303/64) ergibt: Farbersche Krankheit. Speicherung eines abnormen Glykolipoids mit *feinkörniger intracellulärer* Lagerung in zentralen, peripheren und vegetativen Ganglienzellen, Reticulumzellen des Thymusmarkes, Alveolar-, Leber- und Nierenepithelien. *Schollig-reaktionslose*, größtenteils extracelluläre Lagerung im Interstitium der Zunge, Epiglottis und echten Stimmbändern, in der Tela submucosa des Dickdarmes und in den Glissonschen Leberfeldern, intramural in Arterien vom elastischen Typ (Aorta, Carotiden, Arteria pulmonalis) und muskulärem Typ (Coronarien). *Granulomartige Lagerung* in Sehnen und Kapseln der großen Gelenke, Patella, Sternum mit Chondrolyse und in der Aortenwand. Vermehrtes Vorkommen von Mucopolysacchariden (saure oder/ und neutrale) in Leber, Niere und Thymus, Tela submucosa des Dickdarmes und stellenweise in der Arterienwand.

Konzentrische Hypertrophie der linken Herzkammer mit geringer Vorhofendokardfibrose. Ödeme der Unterschenkel, Handrücken und Augenlider, linksseitige Hydrocele testis, Perikarderguß (50 cm³) Lungendystelektase, Desquamativkatarrh und fibröse Pleuritis links. Hydrocephalus internus mit Status nach ventriculo-atrialer Drainage.

Die wesentlichen Obduktionsbefunde sind: Körperlänge 60 cm, Körpergewicht 5100 g.

Gelenkschwellungen bestehen an Hand- (Umfang 9 cm), Ellenbogen- und Kniegelenken (Umfang je 13 cm), teigige Polster über Hand- und Fußrücken, derbe Ödeme an den Knöcheln, prätilial und Augenlidern. Das Scrotum ist mandarinengroß, prall elastisch aufgetrieben, die äußere Harnröhrenöffnung ödematos gewulstet. In der Haut sind keine Knötchen nachweisbar¹.

Ellenbogen- und Kniegelenke sind in Beugestellung fixiert, ihre Konturen erscheinen plump und vergröbert, die Haut straff gespannt und derb, das Unterhautgewebe schwielig.

Der Sagittalschnitt durch das linke *Kniegelenk* zeigt regelrechten Aufbau der knöchernen und knorpeligen Anteile, schmalen Gelenkspalt, gradlinige Knorpel-Knochengrenzen und altersgemäß große Knochenkerne in den Epiphysen von Femur und Tibia. Deutlich verändert sind die bindegewebigen Anteile: Die Gelenkkapsel ist glatt, jedoch 3–4 mm dick und von grüngelblichen Streifen durchsetzt, während die intrakapsulären Bänder faserig aufgerauht und gelblich gefleckt sind. Die Gelenkfläche der Patella wird von schweiflig-gelben Auflagerungen bedeckt. In den gelenknahen und an der Gelenkkapsel ansetzenden Sehnen liegen bis erbsgroße, derbe Knoten von leuchtend gelber Farbe. Die gleiche Farbe fällt auch an den grobmaschigen Spongiosabälkchen der langen Röhrenknochen auf, während das Femurmark gelb-rötlich verfärbt ist. Die angrenzende Ober- und Unterschenkelmuskulatur zeigt wachs-

¹ Die vorhanden gewesenen Knötchen sind unmittelbar nach dem Tode für elektronenoptische Untersuchungen entnommen worden. Das Untersuchungsmaterial hat leider aus technischen Gründen keine befriedigenden und verwertbaren Ergebnisse geliefert.

gelben Farbton. Die *Hüftgelenke* bieten gleichartige Befunde, die *Wirbelsäule* hat eine engmaschige Spongiosa und das *Sternum* gelblich gefleckte Knorpelzwischenstücke.

Schädelsektion. Der Kopfumfang mißt 42 cm, die große Fontanelle 2:3,5 cm. Das rechte Schläfenbein trägt ein Pudenz-Heyer-Ventil, in das auf äußeren Druck von der Hirnseite her klare Flüssigkeit aufsteigt. Das *Gehirn* wiegt 500 g. Die Gyri im Bereich der Konvexität und Schläfenlappen sind eng, die Schläfenpole taschenartig in die Tiefe eingestülpt. Auf der Schnittfläche erscheinen stark ausgeweitete Hirnkammern, eine schmale Hirngewebschicht (8 mm) und abgeflachte Stammganglien, die ebenso wie die Hirnschenkel auffallend hart und porzellanweiß verfärbt sind.

Herzgefäßsystem. Der Herzbeutel enthält 50 cm³ bernsteingelbe, klare Flüssigkeit, die obere Hohlvene den regelrecht liegenden Katheterschlauch der ventriculo-atrialen Drainage. Das foramen ovale ist geschlossen, der Ductus arteriosus BOTALLI für eine 1 mm dicke Sonde glatt durchgängig.

Herzmasse. Herzbasis-Spitzenabstand 45 mm, Herzspitze von links gebildet. Wanddicke der Vorhöfe: rechts 2, links 4 mm, Herzkammer rechts 4—5, links 10—11 mm. Durchmesser der Arteria Pulmonalis über ihrem Abgang 10 mm, Aorta 12 mm; innerer Umfang der Tricuspidalis 45 mm, Mitrals 35 mm. Herzklappen, Sehnenfäden und Kammerendocard sind zart, der linke Vorhof hat ein weißliches, derbes, 1 mm hohes Endokard. Das linke Herzohr wird subepikardial von einigen bis stecknadelkopfgroßen, gelblichen Knötchen durchsetzt, Lungenveneneinmündungen sind frei.

Die *großen Arterien* wirken wie starre Rohre und haben eine eigentümlich verdickte Wand (Abb. 2). Es scheinen dort speckig-gelbe Massen fest abgelagert zu sein, besonders stark betroffen ist die Media. Die Wanddicke der Aorta beträgt 4 mm, diejenige der Arteria Pulmonalis und Carotiden je 2 mm. Die Intima der Aorta ist von einzelnen faserigen Auflagerungen bedeckt und enthält auch einzelne stecknadelkopfgroße gelbliche Polster. Die Abgangsstellen der Coronararterien sind schwielig verdickt und eingeengt. Die Kranzarterien treten als geschlängelte weiße Stränge hervor und haben eine glasig-derbe Gefäßwand. Der Herzmuskel zeigt auf der Schnittfläche blaßgelbliche, streifenförmige Verfärbungen.

Respirationstrakt. Am Kehlkopf fallen an der Epiglottisunterfläche ein gut linsengroßer, glatter, derber, gelblicher Knoten auf und in jedem Stimmband in der Mitte ein knapp linsengroßes, saffrangelbes Knötchen. Die Lichtung der Stimmritze wird hierdurch deutlich eingeengt und im hinteren Teil sogar vollkommen verlegt. Tracheal- und Bronchiallichtungen sind frei. Die *Lungen* sind fest, schwer, dunkelrot und auf der Schnittfläche von einzelnen rosettenartig stehenden blaßgelblichen Herdchen durchsetzt. Die Pleurablätter über der linken Lunge sind stumpf lösbar miteinander verklebt.

Verdauungstrakt. Die Speiseröhren- und Dickdarmwand erscheinen glasig verdickt, ihre Schleimhaut ist weißlich und glatt. Die *Leber* ragt 3 cm unter dem rechten Rippenbogen hervor, wiegt 250 g, mißt 14:9:3 cm und hat eine netzig-gelbliche Schnittflächenzeichnung. Gallenblase, ableitende Gallenwege und Pankreas sind unauffällig. Die Magenschleimhaut ist grau-bräunlich verfärbt, die Pyloruswand glasig und 1 mm dick. Die Dünndarmwand ist schlaff und grauweißlich verfärbt, der Darminhalt flüssig und übelriechend.

Urogenitaltrakt. Die *Nieren* messen je 5,3:2,5:1,5 cm und wiegen zusammen 50 g. Die Rindenschicht ist 2 mm breit und braungelb verfärbt. Der *linke Hoden* ist pflaumengroß (5:3 cm) und die Tunica mit grünlicher Flüssigkeit gefüllt, während der rechte Hoden normal groß ist (2 cm).

Lymphatisches Gewebe. Die Milz, 30 g schwer, mißt 8:4:2 cm und zeigt eine glatte Schnittfläche. Mesenteriale Lymphknoten sind bis knapp erbsgroß, weißlich-gelb und haben eine glatte Schnittfläche, paratracheale Lymphknoten spärlich und nicht über haselnußgroß. Der *Thymus* ist 5frankenstückgroß und 10 g schwer, Kapsel und Schnittfläche sind unauffällig.

Endokrine Organe wie Schilddrüse, Pankreas, Nebenniere und Hypophyse sind unauffällig.

Mikroskopische Untersuchung

Zentralnervensystem. Das feingewebliche Bild der *Großhirnrinde* ist charakterisiert durch Zellarmut, Zellschwund, Lückenfelder und Astrocytenvermehrung in den Rindenschichten sowie Fasergliose und Makrogliavermehrung in der subcorticalen Marksubstanz. Als Schädigung der *Kleinhirnrinde* finden sich Ödemnekrosen der Molekularschicht, teilweiser Ausfall

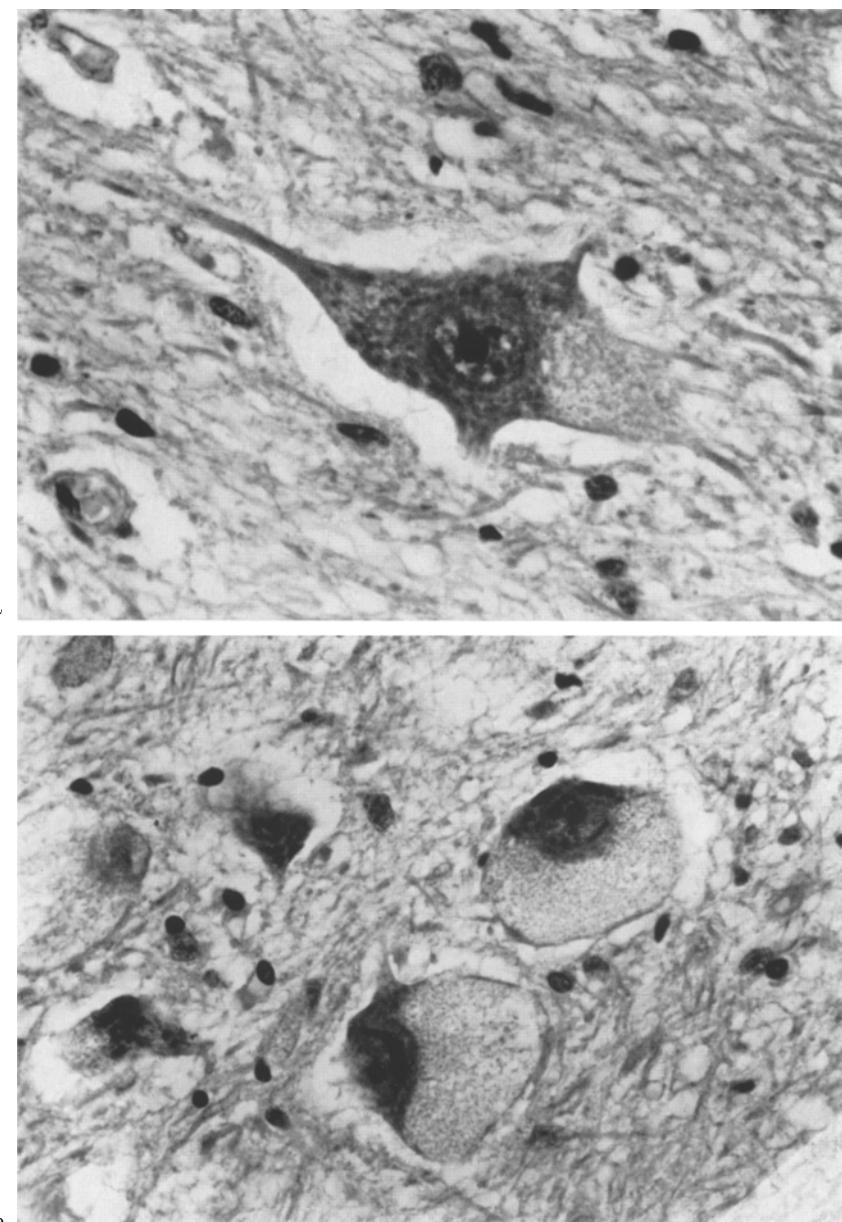


Abb. 1 a u. b. Farbersche Krankheit. Großhirnganglienzellen. a Sektorförmiger Zellplasmaschwund bei beginnender cellulärer Glykolipoidspeicherung. Maßstab 650:1. b Wandständige Zellkerne bei fortgeschrittener Speicherung. Maßstab 400:1. R., Stefano, 7/12 (SN 2303/64)

der Purkinjeschen Zellen und häufig auch eine zellverarme Körnerschicht. Im *Mittelhirn* fallen zahlreiche Ganglienzellen der Substantia nigra und Occulomotoriuskerne durch einen erheblich vergrößerten Zelleib auf. Die Nissl-Substanz ist weitgehend geschwunden und das Zellplasma mit einer feinkörnigen Substanz gefüllt, die sich mit Hämalaun und in der PAS-Reaktion (nach McMANUS für neutrale Mucopolysaccharide) schwach rötlich anfärbt.



Abb. 2. Farbersche Krankheit. Supravalvulärer Querschnitt durch die Aorta (links) und Arteria pulmonalis (rechts). Hochgradige Wandverdickung bei intramuraler Glykolipoidspeicherung.
Maßstab 4:1. R., Stefano, 7/12 (SN 2303/64)

Negativ fallen hingegen die Alcian blue-Reaktion (saure Mucopolysaccharide), Sudan Black B (allgemeine Lipide), Sudan III und IV (Neutralfette), Copper-Phtalocyaninreaktion (Cholin und phosphathaltige Lipide), Amyloidreaktion nach DAHLIA, gekoppelte Tetrazoniumreaktion (Proteine mit aromatischen Aminosäuren) und die Bestsche Carminfärbung (Glykogen) aus². Ebenfalls negativ sind die alpha-Naphtholreaktion (nach MOLISCH in der Modifikation von DIEZEL) zur Darstellung der in den Glykolipoiden vorhandenen Kohlenhydrate und die Orcin-Schwefelsäurerreaktion (nach BRÜCKNER in der Modifikation von DIEZEL) zum Nachweis von Cerebrosiden und Gangliosiden.

An einzelnen Ganglienzellen fällt auf, daß die Speichersubstanz nur sektorförmig vom Zellrand gegen den regelrecht liegenden Zellkern gelagert ist (Abb. 1a). Deutlich hebt sich hier in der HE-Färbung ein farbloser Streifen von dem umgebenden eosinophilen Zellplasma ab. In den meisten Zellen ist die Eosinophilie des Plasmas weitgehend geschwunden, der Zellkern gegen den apikalen Dendriten abgedrängt (Abb. 1b) und der Zelleib vergrößert, gerundet und mit Speichersubstanz aufgefüllt. Die Purkinjeschen Zellen der Kleinhirnrinde sind ebenfalls mit Speichersubstanz vollgestopft, gesamthaft jedoch weniger aufgetrieben. Im *peripheren Nervensystem* zeigen die Ganglienzellen eine gleichartige, unterschiedlich starke Speicherung. Die Mantzelzellen liegen unregelmäßig, und die Blutcapillaren sind von scholligen, in der HE-Färbung schwach basophilen Ablagerungen umsäumt. Das Endoneurium der Nervenfasern erscheint breit, etwas aufgequollen durch schlierenartige Einlagerungen, die sich zwischen den Fasern entlangziehen. Im *vegetativen Nervensystem* sind die Ganglienzellen der Herznerven und des Auerbachschen Plexus des Darms deutlich vergrößert, ihr Zelleib mit der gleichartigen Speichersubstanz aufgefüllt, während die Zellkerne klumpig und meist an der Zellwand liegen.

Herzgefäßsystem. Die Muskelfasern der linken Herzkammer sind teilweise hyalin aufgequollen, ihre Zellkerne plump, kubisch oder pyknotisch bizarr. Das interstitielle und das perivasale Bindegewebe sind stellenweise locker verbreitert. Im Bereich des Sulcus coronarius ist das Epikard durch dichtliegende kollagene Fasern inselartig verbreitert. Im Randgebiet liegen zwischen aufgesplitteten Fasern einzelne große Zellen mit feinvacuolisiertem Plasma, Makrophagen und histiocytäre Zellen, die sich gelegentlich gruppenartig formieren.

² Die histochemischen Untersuchungen des Gehirns hat freundlicherweise Herr Oberassistent Dr. med. J. ULRICH, Forschungsabteilung der Neurologischen Universitäts-Klinik und Poliklinik Zürich, übernommen, für diese Unterstützung danke ich vielmals.



Abb. 3. Farbersche Krankheit. Querschnitt der Aortenwand: Granulomatöse Glykolipidspeicherung (schwarz) in Intima und äußerer Media. Maßstab 25:1. R., Stefano, 7/12 (SN 2303/64)

Die *Coronararterien* (Abb. 4) zeigen besonders in ihrem Anfangsteil einen tiefgreifenden Wandumbau. Intima und Media sind durch mucoide oder zellige Einlagerungen erheblich verbreitert. Von der Elastica interna und den elastischen Fasernetzen der Media finden sich nur noch einzelne Splitter. Die Muskelfasern der Media sind weitgehend hyalin aufgequollen, fragmentiert oder sogar aufgelöst. Besser erhalten, jedoch zusammengedrängt sind, die elastischen und bindegewebigen Faserzüge der Adventitia. Zellinfiltrate finden sich in der Media ganz spärlich, auffallend ist ein gewisser Capillarreichtum. Das Übersichtsbild der *Aorta* (Abb. 3) zeigt regelrecht angeordnete, jedoch stark verbreiterte Wandschichten, besonders breit erscheinen Intima und äußere Media. Das Gefäßendothel ist unauffällig, das elastische Fasernetz der subendothelialen Schicht hingegen zerstört. Zwischen den aufgesplittenen Fasern sind feinkörnige, zum Teil sudanophile Substanzen bandartig oder auch halbmondförmig abgelagert. Kleine granulomatartige Intimapolster haben sich an Stellen mit dichter Zellinfiltration gebildet, am Übergang zur Media ist die Intima mitunter abgerissen. Die Textur der inneren Media ist regelrecht, hingegen wechseln in der äußeren Media zeldichte und zellarme Abschnitte einander ab. In diesen polsterartigen Aufreibungen sind die elastischen Fasernetze zwar noch größtenteils vorhanden, ihre Fasern jedoch plump, kurz, gestreckt und weit auseinander gedrängt, Muskelfasern stellen sich kaum noch dar. Zwischen den elastischen Faserfragmenten findet sich eine feinkörnige Substanz, die sowohl cellulär (Schaumzellen) als auch frei abgelagert ist. Färberisch ist sie schwer zu fassen: In der Hämalaunfärbung wirkt sie perlgrau und in der PAS-Reaktion (nach McMANUS für neutrale Mucopolysaccharide) leuchtend rot. Schwach positiv und auch wechselnd sind die Ergebnisse der Prüfung auf saure Mucopolysaccharide: eine schwache Blaufärbung tritt ein nach Färbung mit kolloidalem Eisen (RINEHART und ABUL-HAJ), während die Alcian blue-Reaktion stets negativ ausfällt. Ebenso negativ sind die Reaktionen auf schwefelhaltige Mucopolysaccharide (Aldehydfuchsinreaktion nach ABUL-HAJ und RINEHART) und allgemeine Lipide (Sudan Black B). Die Zellinfiltrate bestehen aus reticulo-histiocytären Zellen, einzelnen Schaumzellen und eosinophilen Granulocyten, zwischen denen Zell- und Kerentrümmer liegen. Kleine Rundzellinfiltrate finden sich gelegentlich um Vasa vasorum, deren Wand gering

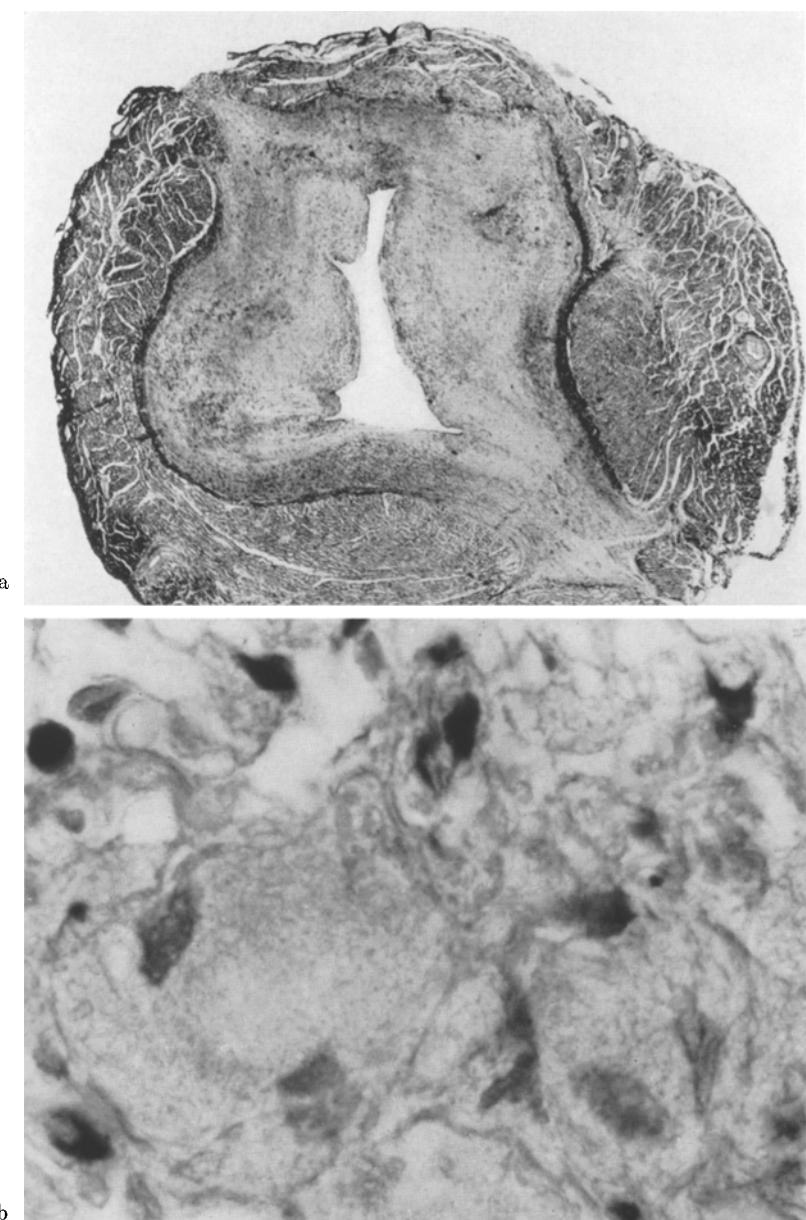


Abb. 4a u. b. Farbersche Krankheit. Abgangsstelle der linken Coronararterie. a Weitgehend reaktionslose intramurale Glykolipoidspeicherung. Maßstab 12:1. b Ausschnitt aus der Gefäßwand. Zwischen elastischen Fasern extracellulär liegende Speichersubstanz. Maßstab 1000:1.
R., Stefano, 7/12 (SN 2303/64)

fibrös verdickt ist. Gleichartig, im Ausmaß jedoch geringer, sind die Wandveränderungen der *Arteria pulmonalis* und der *Carotiden*.

Die *Niere* bietet das Bild der membranösen Glomerulonephritis (Typ Ellis II). An den Glomerulaschlingen ist die Basalmembran verdickt und aufgesplittert und der entstandene

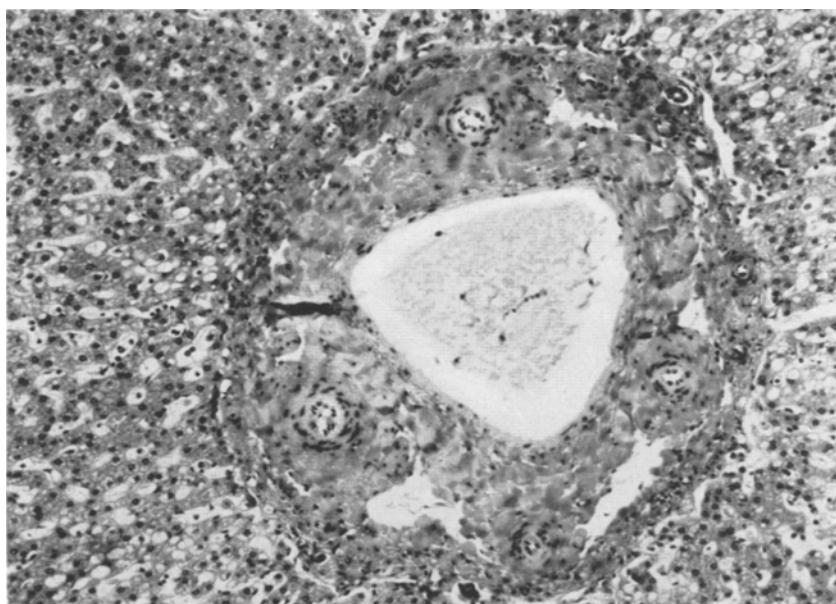


Abb. 5. Farbersche Krankheit. Leber: Glissonsches Feld mit perivasaler scholliger Glykolipoidablagerung. Maßstab 100:1. R., Stefano, 7/12 (SN 2303/64)

Spalt mit körniger, pas-positiver Substanz angefüllt. Die Reaktionen auf saure Mucopolysaccharide fallen auch hier nur schwach positiv aus. Die zentralen Anteile der Glomerulenschlingen scheinen stärker durchtränkt als die peripheren, verödeten oder mit PAS-positiven Schollen verklumpte Schlingen bilden die Endstadien, in denen entzündliche Veränderungen fehlen. Die Nierenpolgefäß sind nur bei vorgeschrittener Zerstörung mitbetroffen und hyalin aufgequollen. Die Tubulusepithelien zeigen ein vacuolisiertes Zellplasma, das feinste PAS-positive Granula enthält. Gelegentlich finden sich innerhalb der Lichtung abgelöste und prall gefüllte Epithelzellen.

Die Veränderungen in der Leber betreffen sowohl das Bindegewebe als auch das Parenchym: So finden sich in zahlreichen periportalen Feldern schollige Massen, die die arteriellen Gefäße wie einen breiten Mantel umsäumen (Abb. 5). Sie färben sich nach Alkoholfixierung in der Bestschen Glykogenfärbung schwach rötlich an, reagieren in der PAS-Reaktion (nach McMANUS für neutrale Mucopolysaccharide) mit rotvioletter Farbe, während in der Probe auf saure Mucopolysaccharide (RINEHART und ABUL-HAJ) nur ein schwach blaugrüner Farbton zum Vorschein kommt. Negativ ist das Ergebnis der alpha-Naphtholreaktion (nach MOLISCH in der Modifikation von DIEZEL) zum Nachweis der im Glykolipoid vorhandenen Kohlehydrate. Während sich die Leberepithelien deutlich rotviolett anfärben, bleiben die scholligen Massen farblos und zeigen die gleiche Farbreaktion auch in der Alcian blue-Reaktion und in der Sudanfärbung (Neutralfette). Demgegenüber wirkt das Farbbild der Leberepithelien bunt: Die im Zelleib liegenden feinkörnigen Substanzen reagieren leuchtend rot in der PAS-Reaktion und lebhaft blaugrün in der kolloidalen Eisenreaktion (nach RINEHART und ABUL-HAJ). Stellenweise haben sich Leberepithelien aus dem Zellverband gelöst und liegen in den mäßig erweiterten Sinusoiden. Die Kupfferschen Sternzellen sind unauffällig.

Im Bindegewebsgerüst der Zunge finden sich ebenfalls perivasale Ablagerungen, die morphologisch und färberisch mit den in den Glissonschen Leberfeldern beschriebenen übereinstimmen. Auch die Nervenfasern werden von homogenem Material umsäumt, zum Teil scheint auch das Endoneurium aufgequollen (Abb. 6).

An der Schleimhaut des Dickdarms ist die Tela submucosa erheblich verbreitert, während die übrigen Schichten normal hoch sind. Zwischen aufgesplitteten Bindegewebs- und elastischen Fasern der Submucosa liegt ein scholliges, strukturloses Material, das sich in der

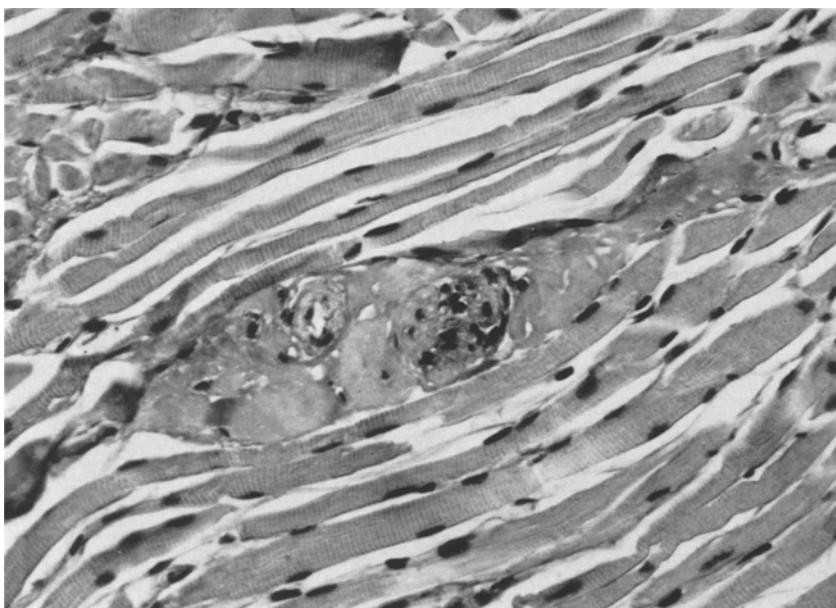


Abb. 6. Farbersche Krankheit. Zunge: Perivasale schollige und reaktionslose Glykolipoidablagerung. Maßstab 450:1. R., Stefano, 7/12 (SN 2303/64)

Hämalaunfärbung schwach eosinophil, in der PAS-Reaktion leuchtend rot anfärbt, während die Reaktion auf saure Mucopolysaccharide (Alcian blue) auch hier negativ ausfällt. Die Ganglienzellen des Auerbachschen Plexus fallen durch ihre Größe auf, die Lymphknoten sind strotzend mit Zellen gefüllt und zeigen gelegentlich Keimzentren. Das Sarcoplasma der Muskelfasern ist stellenweise auffallend grobkörnig. In den übrigen Darmabschnitten sind die Veränderungen wesentlich geringer, lediglich am Oesophagus ist die Tela submucosa mäßig verbreitert.

Der Knoten des Stimmbandes erweist sich als kompakte, aufeinander geschichtete Masse einer homogenen Substanz, die sich unter dem Epithel zwischen Bindegewebs- und Muskelfasern abgelagert hat. Celluläre Reaktionen sind nicht zu erkennen, schattenhaft sind die Umrisse der Gefäße, während Capillaren nicht mehr erkennbar sind. Die Farbreaktionen bringen die gleichen Ergebnisse wie in Leber und Zunge beschrieben, der Kehlkopfknorpel ist weitgehend unauffällig.

Die Lunge zeigt in erweiterten Bronchioli respiratorii und Alveolen zahlreiche große Zellen, die mit einer fast farblosen, körnigen Substanz prall gefüllt sind. Ihre Zellkerne sind pyknotisch, meist gegen die Zellwand verschoben und enthalten gelegentlich kleinste Vacuolen. Die Herkunft dieser Zellen von dem Alveolarepithel läßt sich an den ablösenden Nischenzellen gut erkennen. Entzündliche Veränderungen fehlen, auch dort, wo die Alveolarsepten aufgequollen und die Capillaren stark erweitert sind.

Endokrine Organe sind unauffällig. Lediglich treten am endokrinen Anteil des Pankreas größere Zellen in Erscheinung, deren Plasma feinkörnig und nur schwach anfärbar ist. Es läßt sich jedoch nicht sicher entscheiden, ob diese Zellen innerhalb der Capillaren liegen.

In den Lymphknoten finden sich nur einzelne größere Reticulumzellen, die innerhalb der Tonsille gelegentlich in Gruppen zusammengeschlossen sind. Die Milz ist unauffällig. Im Thymus sind die Reticulumzellen der Markschicht durch Speichersubstanzen aufgetrieben. Im Zellplasma finden sich reichlich grobkörnige, stark PAS-positive Einschlüsse, so daß das Plasma ein etwas schaumiges Aussehen gewinnt. Die Zellen ziehen in breiten Bändern durch die Markschicht, Hassalsche Körperchen sind nur vereinzelt sichtbar (Abb. 7).

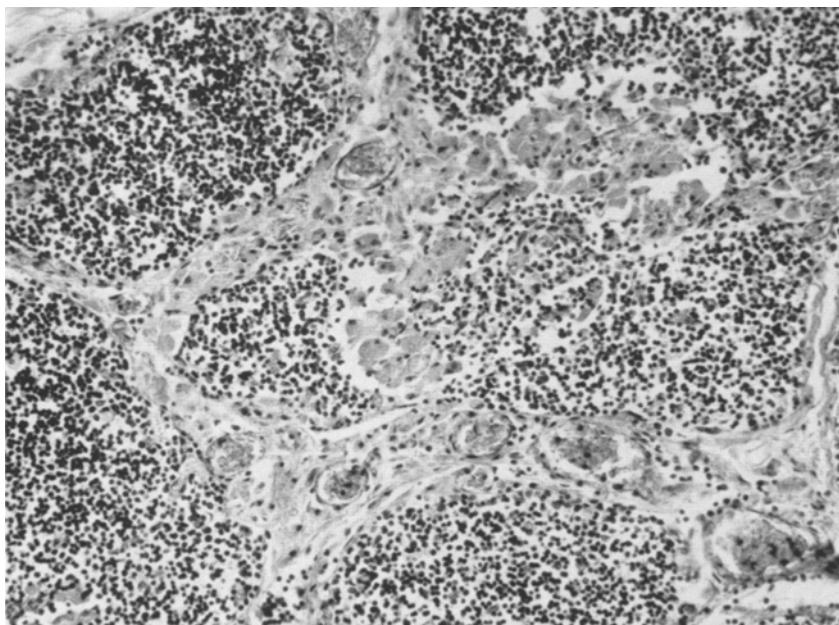


Abb. 7. Farbersche Krankheit. Thymus: Mit PAS-positiven Substanzen aufgetriebene Reticulumzellen. Maßstab 125:1. R., Stefano, 7/12 (SN 2303/64)

Knochensystem. Die Gelenkkapsel des rechten Femurkopfes weist erhebliche Strukturänderungen auf: So liegen zwischen den kollagenen Fasern breite Zellinfiltrate, die sich gegen die Sehnenansätze hin zu grobknotigen Strukturen zusammenschließen (Abb. 8). Bauelemente dieser Knoten sind kleinere Zellinfiltrate, die eine gewisse Ähnlichkeit mit Rheuma-granulomen haben. Um kleinere Capillaren liegen saftreiche und dünne Fibrocyten, die sich gegen die Randzone hin zu pseudoepithelialen Zellverbänden formieren. Die Grundsubstanz fiedert sich in schmale Bündel und zieht geflechtartig zwischen den Zellen hindurch. Die Randzone ist stärker als das Zentrum capillarisirt. Am Perichondrium bilden die Zellinfiltrate kleine Randwülste, die mitunter eingerissen sind, so daß Pseudogelenkspalten entstehen. Die enchondrale Ossifikation ist ungestört.

Das Kapselgewebe des *linken Kniegelenkes* zeigt die gleichen granulomartigen Zellinfiltrate. Die Veränderungen greifen jedoch auf das Periost über ohne den Knochen zu sprengen. Die enchondrale Ossifikation ist in Mitleidenschaft gezogen: Die Zellreihen des Säulen- und Blasenknorpels sind hoch, unregelmäßig angeordnet und zeigen gelegentlich Querbalkchenbildung.

Einen eindrücklichen Befund bietet das *Sternum*: Zwischen den Bindegewebefasern der Membrane sterni hat sich ein zelldichtes Gewebe abgesiedelt, das in einer capillarreichen Grundsubstanz große Schaumzellen einlagert. Gegen den Knorpel vorrückend, hat es die kollagenen Fasern teilweise demaskiert und zu parallel verlaufenden Fasern ausgezogen. Die Knorpelzellen sind teilweise aufgelöst, während in den tieferen Lagen im Knorpelgewebe schmale Spalten vorhanden sind.

Besprechung

Die pathologisch-anatomische Untersuchung bestätigt in vollem Umfang die klinische Diagnose einer Stoffwechselstörung und legt eindrucksvoll dar, daß sämtliche Organe — außer der Milz und den endokrinen Organen — in das

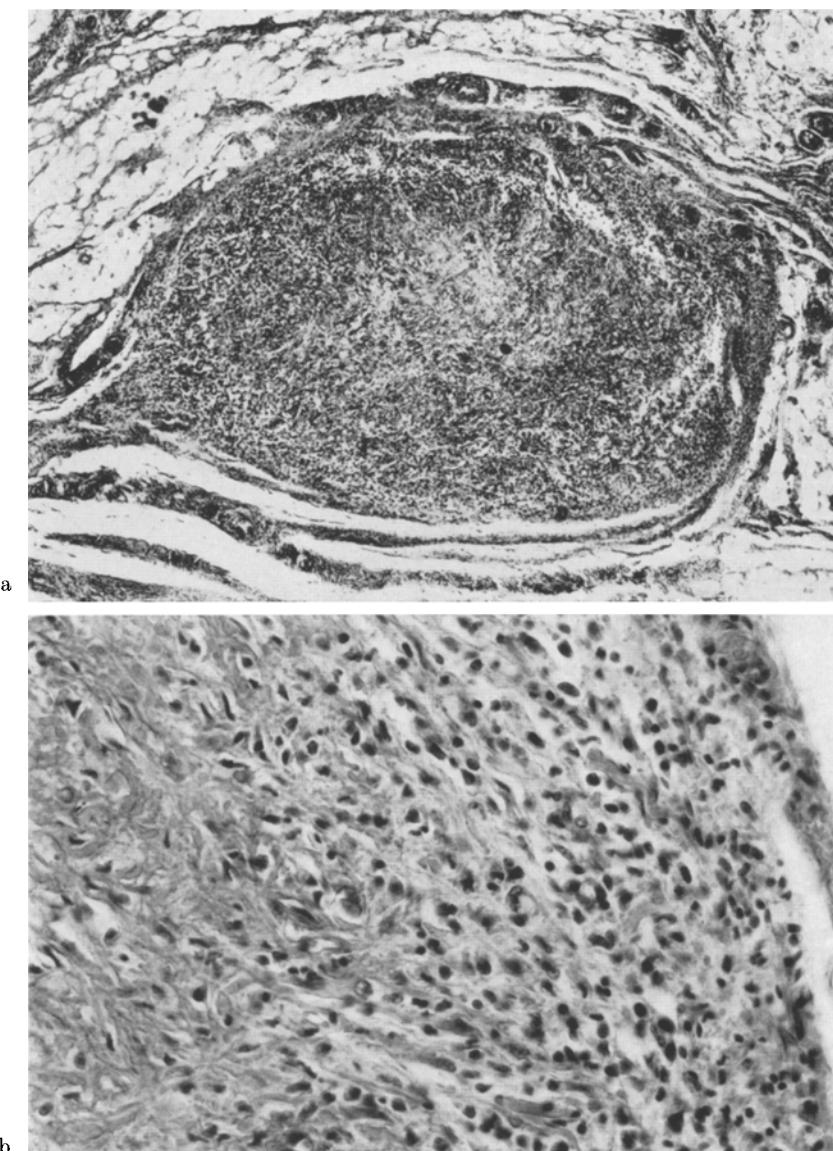


Abb. 8 a u. b. Farbersche Krankheit. Rechter Femurkopf: Granulomatöse Glykolipoidspeicherung in der Gelenkkapsel. a Übersicht. Maßstab 40:1. b Randzone mit Fiederung der Grundsubstanz und pseudoepithelialer Zellagerung. Maßstab 250:1. R., Stefano, 7/12 (SN 2303/64)

Krankheitsgeschehen einbezogen sind. Ebenso lassen sich die klinischen Befunde mit den pathologisch-anatomischen koordinieren: So ist die geistige Retardierung die Folge der Ganglienzellerkrankung. Die Gelenkversteifungen sind bedingt durch die Knotenbildung in der Subcutis und in den Gelenkkapseln. Während die Heiserkeit und die Aphonie auf die Stimmibandverdickungen zurückzuführen

sind, ist die respiratorische Insuffizienz eine Folge der Alveolarepithelschädigung. Darüberhinaus deckt die Obduktion *weitere Krankheitsherde* auf, die klinisch nur gering oder gar nicht in Erscheinung getreten sind. Aus dem Schweregrad der Veränderungen darf jedoch geschlossen werden, daß sich bei längerer Lebensdauer des Patienten erhebliche Störungen eingestellt hätten. An erster Stelle steht wohl das *Gefäßsystem* mit den umfangreichen und außergewöhnlichen Veränderungen an den elastischen und muskulösen Arterien und den perivasalen Ablagerungen in den Glissonschen Leberfeldern und im Interstitium der Zunge. An zweiter Stelle folgt der *Verdauungstrakt* mit den kompakten Einlagerungen in der Submucosa des Dickdarms und den durch Speicherung vergrößerten Ganglienzellen des Auerbachschen Plexus, während in der Leber sowohl das Interstitium (Glisson-sche Felder) als auch die Epithelzellen geschädigt sind. Der *Urogenitaltrakt* ist beteiligt in Form der unspezifischen, jedoch fortschreitenden Glomerulonephrose, die stellenweise bereits zur Verödung geführt hat. Im *Thymus* sind die Reticulumzellen des Markes stark befallen, ohne daß man jedoch über den Krankheitswert dieser Veränderungen sichere Aussagen machen kann.

Nach der von CLAUSEN durchgeführten chemisch-quantitativen Analyse einiger Leichenorgane zeichnen sich Niere und Gehirn durch erhöhten Gehalt an sauren Mucopolysacchariden (Uronsäurewerte) aus. Ebenso haben Niere, Gehirn und Milz auch einen erhöhten Hexosaminwert. Daneben findet sich in der Nierenrinde und in der Leber ein abnormes Glykolipoid, das Ceramid, Glucose und Galactosamin, aber keine Galaktose und fast keine C 22—C24-Fettsäuren enthält.

Die *histochemische* Untersuchung bestätigt ein reichliches Vorkommen saurer und neutraler Mucopolysaccharide in der Niere, nicht aber in den Ganglienzellen des Mittelhirns. Möglicherweise ist die Formolfixierung des Hirngewebes für den nicht geglückten, übereinstimmenden Nachweis verantwortlich zu machen: nach DIEZEL sind wasserlösliche Mucopolysaccharide nur nach Alkoholfixierung, nicht aber nach Formolfixierung zu fassen. Die scholligen Massen in Leber, Zunge, Stimmband und in der Tela submucosa des Dickdarms sowie die Zellinfiltrate der Gefäßwand bringen in den Reaktionen auf Mucopolysaccharide wechselnd starke Ergebnisse. Auffallend ist jedoch, daß die für saure Mucopolysaccharide spezifische Reaktion (Alcian blue) stets negativ ausfällt, und daß die kolloidale Eisensreaktion (RINEHART und ABUL-HAJ) auch nur an einzelnen Geweben — wie in Leber-, Niere und Thymusepithelien — überzeugend positiv ist. Wesentlich eindrucksvoller als die Mucopolysaccharide tritt die Speichersubstanz in Erscheinung, bei der es sich der chemischen Untersuchung nach um ein abnormes Glykolipoid handelt. Die Substanz ist histochemisch und auch färberisch nicht sicher darzustellen. Nach dem *histomorphologischen* Verhalten kann geschlossen werden, daß die Substanz feinkörnig im Zellplasma der Ganglienzellen, Nieren- und Leberepithelien, Alveolar- und Thymusreticulumzellen erscheint, grob-dispers-schaumig in den Zellen der granulomartigen Infiltrate der Gelenksehnen, Subcutis und Gefäßwände sowie homogen-schollig und vorwiegend extracellulär in den Glissonschen Leberfeldern, echten Stimmbändern, im interstitiellen Bindegewebe der Zunge und in der Submucosa des Darmes vorkommt.

Vergleicht man das vielfältige Krankheitsmuster mit den bisher mitgeteilten Untersuchungsergebnissen, so zeigt sich, daß weder die Veränderungen der Gefäß-

wände, Glissonschen Leberfeldern, Nieren- und Leberepithelien noch die schollige Ablagerung bei Farberscher Krankheit beobachtet worden sind. Lediglich FARBER erwähnt große Makrophagen ohne Granulombildung in der Submucosa des Colons und des Duodenums bei seinem zweiten Patienten.

Aus diesem Unterschied stellt sich die Frage, ob die aufgedeckten außergewöhnlichen Veränderungen als neue und wesentliche Befunde der Farberschen Krankheit gedeutet werden dürfen, oder ob sie das histopathologische Substrat einer anderen Stoffwechselstörung sind.

ABUL-HAJ vertritt die Ansicht, daß sich die Farbersche Krankheit vom Gargoylismus durch das Fehlen von Parenchymzellschäden unterscheide. Die vorliegende Beteiligung der Leber und Niere könnte daher für eine Pfaundler-Hurlersche Krankheit sprechen. Ebenso sind die Gefäßveränderungen (kardiovaskuläre Sklerose, COTTIER) und die Chondrolyse durch destruktiv wirkendes Bindegewebe (HIENZ) beim Gargoylismus keineswegs ungewöhnlich. Gegen den Gargoylismus können angeführt werden der frühe Erkrankungsbeginn, die Beteiligung der Stimmbänder und die schollige Ablagerungsform der Speichersubstanz.

Diese drei letztgenannten Merkmale treffen aber auf eine andere Stoffwechselstörung zu: Die als Lipidosis cutis et mucosae (RÖSSLER, URBACH und WIETHE) bezeichnete Lipoproteinose beginnt nicht nur im Säuglingsalter mit einer eigenständlichen Heiserkeit oder Trachealstenose, sondern die Stimmbandverdickungen erweisen sich auch als homogene Massen einer Speichersubstanz, die eine weitgehende Ähnlichkeit mit dem Stimmbandknoten der eigenen Beobachtung hat. Reaktionslose Ablagerungen finden sich auch in der Grundsubstanz der Zungenmuskulatur, unter der Mundschleimhaut, und kleinere Arterien zeigen eine Imbibition der Gefäßwand und perivasale Umscheidung. Gegen die Identität der eigenen Beobachtung mit einer Lipidosis cutis et mucosae dürften jedoch die Beteiligung des Nerven- und Skeletsystems sowie der foudroyante Verlauf sprechen.

Die aufgedeckten verwandten Züge der Farberschen Krankheit sowohl zum Gargoylismus als auch zur Lipidosis cutis et mucosae erlauben jedoch keine Aussage über die Ätiologie der Farberschen Krankheit, die weiterhin unklar ist. Die Schlußfolgerung von ABUL-HAJ und BIERMAN, daß der Farberschen Krankheit primär eine Mucopolysaccharidstoffwechselstörung zugrunde liegt, die Lipoidablagerung erst sekundärer Natur sei, erscheint insofern anfechtbar, als ABUL-HAJ keine chemische Analyse, sondern nur histochemische Untersuchungen durchgeführt hat, und BIERMAN bei der chemischen Erforschung der Speichersubstanz nur auf Mucopolysaccharide und nicht auch auf abnorme Lipoide gefahndet hat. Aus der eigenen chemischen Analyse geht zwar hervor, daß sowohl Störungen im Mucopolysaccharid- als auch im Lipoidstoffwechsel vorliegen — aber es dürfte nach wie vor schwer sein, die Zusammenhänge zwischen den vielfältigen Erscheinungen sicher zu beweisen.

Zusammenfassend handelt es sich bei der Farberschen Krankheit wahrscheinlich um eine enzymatisch bedingte Stoffwechselstörung, die zur Bildung eines unverdaulichen Zwischenproduktes führt, das durch Schädigung des Produzenten und durch Speicherung in weiteren Organen das klinische Bild verursacht.

Literatur

- ABUL-HAJ, S. K., D. G. MARTZ, W. F. DOUGLAS, and L. J. GEPPERT: Farber's disease. Report of a case with report on its histogenesis and notes on the stored material. *J. Pediat.* **61**, 221 (1962).
- BIERMAN, ST. M., TH. EDGINGTON, V. D. NEWCOMER, and C. M. PEARSON: Farber's disease: A disorder of mucopolysaccharide metabolism with articular, respiratory and neurologic manifestation. *Arthr. and Rheum.* **9**, 620 (1966).
- COTTIER, H.: Infantile kardiovaskuläre Sklerose beim Gargoylismus. *Schweiz. Z. Path.* **20**, 745 (1957).
- DEBUCH, H., u. M. CLARA: Handbuch der Histochemie, Bd. V, S. 224. Stuttgart: Gustav Fischer 1965.
- DIEZEL, P. B.: Histochemische Untersuchungen an primären Lipidosen. *Virchows Arch. path. Anat.* **326**, 89 (1954).
- FARBER, S., J. COHEN u. L. UZMAN: Lipogranulomatosis. A new lipo-glyko-protein "storage" disease. *J. Mt Sinai Hosp.* **24**, 816 (1957).
- HIENZ, H. A.: Die Pfaundler-Hurlersche Krankheit. *Ergebn. allg. Path. path. Anat.* **40**, 1 (1960).
- RAMPINI, S., u. J. CLAUSEN: Farbersche Krankheit (Disseminierte Lipogranulomatose). Klinisches Bild und Zusammenfassung der chemischen Befunde. *Helv. paediat. Acta* **22**, 500 (1967).
- RINEHART, J. F., and S. K. ABUL-HAJ: An improved method for histologic demonstration of acid mucopolysaccharides in tissues. *Arch. Path.* **52**, 189 (1951).
- RÖSSELE, R.: Dystrophia pachydermia cutis et mucosae progressiva hereditaria. — Ein Beitrag zur Kenntnis der angeborenen geweblichen Hyperergien. *Arch. Sci. med.* **50**, 155 (1927).
- URBACH, E., and C. WIETHE: Lipidosis cutis et mucosae. *Virchows Arch. path. Anat.* **273**, 285 (1929).

Priv.-Doz. Dr. GISELA MOLZ
Pathologisches Institut der Universität
CH-8006 Zürich/Schweiz, Schmelzbergstr. 12