

Analytische Studie des Morbus Fabry*

J. Roth, E. Schulze, G. Raabe und G. Waldmann

Pathologisches Institut der Friedrich-Schiller-Universität Jena
(Direktor: Prof. Dr. sc. med. F. Bolck)

Eingegangen am 13. April 1974

Analytical Study of Fabry's Disease

Summary. Fabry's disease is a rare glycosphingolipid lipidosis due to an inherited enzyme defect. It is a syndrome of clinical and morphological disorders characterized by disseminated affection of the skin, and systemic manifestations of pathological changes in kidney, heart and blood vessels as well as in the central and peripheral nervous system and in the RES. The autopsy findings of three cases in one family are reported in detail, particularly the rare diagnosis of Fabry's disease in a female. The typical lipidosis was demonstrated histochemically and by electron microscopy of ultrathin sections as well as by freeze-etch technique. The stored substances were shown to have the ultrastructural characteristics of lipids; trihexoside ceramide and dihexoside ceramide, which are typical for Fabry's disease, were identified by histochromatography.

This rare disease represents hereditary defect of the X chromosome with marked androtropy of dermic changes. It is therefore of great interest that the visceral changes were also observed in a female, though without skin involvement, and showed the same morphology as in males.

Key words: Fabry's Disease — Glycosphingolipid Lipidosis — Ceramide: Trihexoside, Dihexoside — Freeze-Etch Technique — Lipid Histochemistry.

Zusammenfassung. Der Morbus Fabry ist eine seltene Lipidspeicherkrankheit, die auf einem familiären erblichen Enzymdefekt beruht. Sie stellt ein Syndrom klinischer und morphologischer Störungen mit charakteristischer Beteiligung der Haut sowie systematischer Manifestation pathologischer Veränderungen an Niere, Herz, Blutgefäßen, in zentralem und peripherem Nervensystem und auch im RHS dar. Die Obduktionsbefunde von 3 Fällen aus einer Familie wurden eingehend beschrieben, insbesondere wurde berichtet über das seltene Vorkommen der Erkrankung beim weiblichen Geschlecht. Die Lipidspeicherung wurde histochemisch und elektronenmikroskopisch, vor allem mit der Gefrierätztechnik, untersucht. Dabei konnte ultrastrukturell die Lipidnatur der gespeicherten Substanzen (myelinartige Membranstrukturen) dargestellt werden. Die Speicherung der für die Krankheit typischen Lipide Trihexoseceramin und Dihexoseceramin wurde mittels Histochemie nachgewiesen. Zusammengefaßt handelt es sich bei der beschriebenen, sehr seltenen Erkrankung um ein x-chromosomal recessiv vererbbares Leiden mit ausgesprochener Androtropie der Hautveränderungen. Jedoch treten die viszeralen Veränderungen auch beim weiblichen Geschlecht, ohne Beteiligung der Haut, mit den gleichen morphologischen Erscheinungen wie beim männlichen Geschlecht auf. Die Beobachtung der Erkrankung bei einer Frau erscheint daher von besonderem Interesse.

Unabhängig voneinander haben Fabry (1898) und Anderson (1898) ein Krankheitsbild mit „angiomatösen“ Hautveränderungen beschrieben, das sie als „Purpura haemorrhagica nodularis“ bzw. als „Angiokeratoma corporis diffusum“ bezeichneten. Frühzeitig wurde auf das gleichzeitige Vorhandensein anderer

* Herrn Prof. Dr. E. Uehlinger, ehemaligem Direktor des Pathologischen Institutes am Kantonsspital, Universität Zürich, zum 75. Geburtstag gewidmet.

Störungen wie Herzvergrößerung (Weicksel, 1925), Proteinurie (Fabry, 1898, 1915; Steiner u. Voerner, 1909), lipidspeichernde Zellen im Urinsediment (Sibley, 1918), Hornhauttrübung (Weicksel, 1925) und krampfartige Extremitäten-schmerzen (Steiner u. Voerner, 1909) hingewiesen. Erst Ruiter *et al.* (1939, 1947) und Pompen *et al.* (1947) stellten den Zusammenhang zwischen den systematisierten „angiomatösen“ Hautveränderungen und einem kardiovaskulären Symptomenkomplex bei der Autopsie dreier erkrankter Brüder fest und faßten den M. Fabry als eine „Systemerkrankung“ auf.

Die Annahme einer Lipoidspeicherung (Ruiter *et al.*, 1947) wurde durch Hornboschel *et al.* (1950) und Scriba (1951) bewiesen. Von weiteren Untersuchern konnten ein Trihexoseceramid und ein Dihexoseceramid (Sweeley u. Klionsky, 1963; Christensen Lou, 1966; Sweeley *et al.*, 1970) sowie ein Hexasaccharidceramid (Wherrlett u. Hakomori, 1973) aus den Gewebeproben Erkrankter extrahiert werden; die chemische Konfiguration der abgelagerten Substanzen ist inzwischen aufgeklärt worden (Bensaude *et al.*, 1971; Clarke *et al.*, 1971; Hakomori *et al.*, 1971; Li u. Li, 1971; Miyatake u. Ariga, 1972). Der zugrundeliegende Stoffwechseldefekt besteht in dem Mangel an einer Glykolipidhydrolase (Brady *et al.*, 1967), die die terminale galaktosidische Bindung des Trihexoseceramids hydrolysiert und die später als α -Galactosidase identifiziert wurde (Kint, 1970; Mapes *et al.*, 1970; Crawhall *et al.*, 1972; Wood u. Nadler, 1972). Dieser Enzymdefekt besteht bereits antenatal (Brady *et al.*, 1971). Die familiär gehäuft auftretende Krankheit wird x-chromosomal recessiv vererbt (Opitz *et al.*, 1965; Beutler u. Kuhl, 1971; Grzeschnik *et al.*, 1972; Romeo *et al.*, 1972; Desnik *et al.*, 1973) und ist durch eine ausgeprägte Androtropie gekennzeichnet. Bei Müttern Erkrankter konnten jedoch die charakteristischen Glycosphingolipidablagerungen an Biopsienmaterial trotz fehlender Hautveränderungen ebenfalls festgestellt werden (Colley *et al.*, 1958; Wallace, 1958; Wise *et al.*, 1962; Lehner u. Adams, 1968).

Wir berichten über autoptische, histologisch-histochemische, elektronenmikroskopische und histochromatographische Befunde von zwei an M. Fabry erkrankten Brüdern und deren Mutter.

Material und Methoden

Lichtmikroskopie

Folgende Färbungen wurden an formaldehydfixiertem Gewebsmaterial ausgeführt:

Hämatoxylin-Eosin, PAS, Sudan III, Sudanschwarz-B, Luxol-Fast-Blue, Phosphomolybdänsäure, Baker's saures Hämatin, Thioflavin, Kongorot. Polarisationsmikroskopie an ungefärbten Gefrierschnitten.

Elektronenmikroskopie

Kleine Stückchen formaldehydfixierten Nierengewebes wurden in 2% OsO₄ — 0,1 M Cacodylatpuffer (pH 7,4) für zwei Stunden bei 4° C nachfixiert. En-bloc-Nachkontrastierung mit 1,0% Phosphowolframsäure und 0,5% Uranylacetat in 70% Aceton für 45 min. Vestopal W-Einbettung.

Gefrierätzung

Kleine Stückchen formaldehydfixierten Nierengewebes wurden für eine Stunde in 30% Glycerin — 0,9% NaCl-Lösung immersiert und anschließend in Fridohna F 12 bei — 150° C eingefroren. Gefrierätzpräparation mit der Anlage BA 360 M (Balzers AG., Liechtenstein). Abtrennung der Objektreste von den Kohle-Platin-Abdrücken mit heißer konzentrierter Salpetersäure.

Elektronenmikroskopische Aufnahmen mit dem Elektronenmikroskop SEM 3-1 (VEB Werk für Fernsehelektronik Berlin-Oberschöneweide).

Histochromatographische Untersuchungen

Formaldehydfixiertes Herz- und Nierengewebe, Lobus frontalis und Gyrus hippocampi cerebri sowie entsprechendes Gewebe von gleichaltrigen Verstorbenen ohne M. Fabry wurden nach den üblichen Vorschriften für die Gewebshistochromatographie (Stahl, 1962; Breiteneker u. Holczabek, 1966) untersucht.

Gefrierschnitte von 5×10 mm Kantenlänge und $15 \mu\text{m}$ Dicke wurden auf 20×20 cm messende Glasplatten aufgezogen. Beschichtung mit Kieselgel-G (Merck, Darmstadt), Laufmittelgemisch Chloroform-Methanol-Eisessig-Wasser (25:15:4:2), Laufzeit 30 min in feuchter Kammer, Entwicklung durch reichliches Besprühen mit Brommethyleneblau. Densitometrische Auswertung der Histochromatogramme mit dem Densitometer (Fa. Vitadron, Dieren, Holland).

Befunde

Fall 1 (Sekt.-Nr. 133/53, Path. Inst. Jena)

29jähriger Mann. Zahlreiche rotbräunlich gefärbte, leicht erhabene „Pünktchen“ an der Haut des Rumpfes und der Streckseiten der Beine. Deutliche „Herzhypertrophie“ und kugelige Dilatation der Herzventrikel. Gelbliche Färbung des Myokards. Nierenschrumpfung beiderseits und weißgelbliche Färbung des Nierenparenchyms.

Histologie

Haut. Subepidermal gelegene ektatische Capillaren. Verbreiterung der Muskelfasern der Media kleinerer Arterien und Arteriolen infolge Ablagerung hyalinartiger Substanzen. Nachweis von Lipoiden in der Gefäßmedia.

Herz. Mäßige Schwellung der Herzmuskelfasern. Unauffällige Gefäße.

Niere. Verbreiterung der Media der Arterien und Arteriolen mit Verbreiterung der Muskelfasern infolge Ablagerung hyalinartiger Substanzen. Glomerulumcapillare verbreitert, mit Synechien. Hyaline Umwandlung zahlreicher Glomerula. Lipoidspeicherung in Tubulusepithelien.

Pankreas, Milz. Verbreiterung der Media der kleinen Arterien und Arteriolen infolge vacuoliger Aufreibung der Muskelfasern durch Lipoidablagerungen.

Großhirn. Mäßige Verbreiterung der Media der Arterien und Arteriolen infolge Aufreibung der Muskelfasern durch hyalinartige Substanzen.

Im Polarisationsmikroskop wurde Doppelbrechung der abgelagerten Substanzen in den aufgeführten Organen nachgewiesen.

Fall 2 (Sekt.-Nr. 932/73, Path. Inst. Jena)

44jähriger Mann. Zahlreiche kleine dunkelrote, zwischen 0,5 und 2,0 mm große, erhabene „Pünktchen“ an der Haut, vorzugsweise in der Abdominal- und Lendenregion und an den Oberschenkeln (Abb. 1a). An der Mundschleimhaut gleichartige Effloreszenzen. Deutliche „Hypertrophie“ und Dilatation des Herzens, Herzgewicht 530 g. Fleckige Gelbfärbung des Myokard (Abb. 2a). Feinhöckerige Nierenschrumpfung beiderseits (klin. Urämie). Weiß-gelbliche Farbe des Nierenparenchym. Grobfleckige, landkartenähnliche, gelbliche Intimabeete der Aorta und der großen Körperarterien. Gelbliche Intimabeete der Hirnbasisarterien und

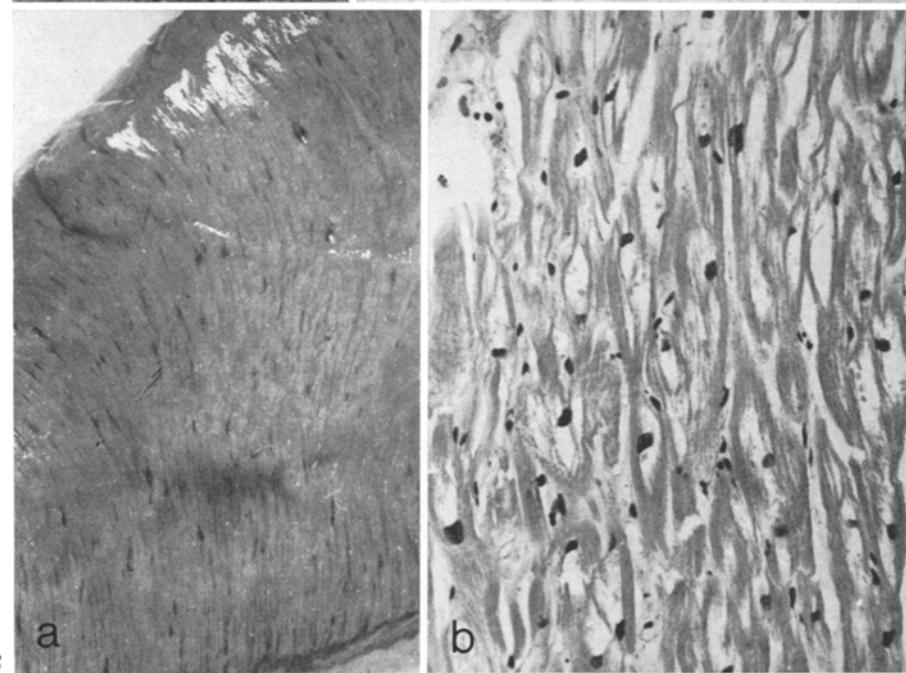
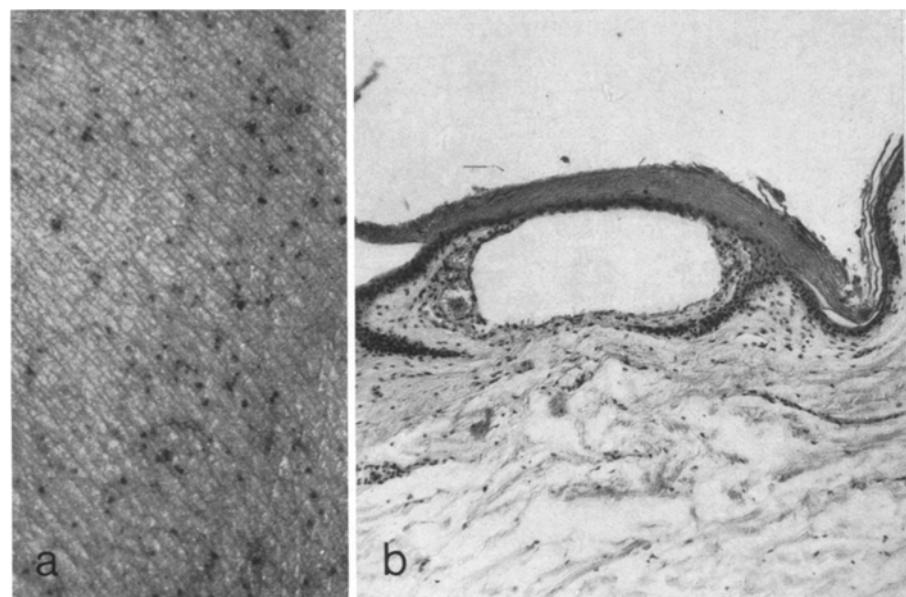


Abb. 1 a u. b. Fall 2. a Zahlreiche erhabene „Pünktchen“ an der Haut der Lendengegend
b Unmittelbar subepidermal gelegene Capillarektasie und herdförmige Hyperkeratose der
Epidermis. HE. Vergr. 80×

Abb. 2 a u. b. Fall 2. a Fleckförmige Zeichnung des Myokardanschnittes. b Vacuolige Auf-
treibung der Herzmuskelfasern. HE. Vergr. 200×

der Coronararterien. Je eine linsengroße, cystische Erweichung im Claustrum rechts und in der linken Ponshälfte.

Histologie

Haut. Deutliche Ektasie unmittelbar subepidermal gelegener Capillaren und herdförmige Hyperkeratose (Abb. 1 b). Lacunäre Venektasien in der Subcutis. Ablagerungen von doppeltbrechenden Substanzen in der Media und in den Endothelien der Arteriolen und Arterien des Coriums und in den Musculi arrectores pilorum. PAS-positives, scholliges Material in der Gefäßmuskulatur.

Die histologisch-histochemische, elektronenmikroskopische und histochromatographische Untersuchung der anderen Organe ergab bei Fall 2 und 3 (s. dort) gleiche Befunde.

Fall 3 (Sekt.-Nr. 989/73, Path. Inst. Jena)

73jährige Frau ohne Hautveränderungen. Deutliche „Herzhypertrophie“ (Herzgewicht 600 g) und -dilatation. Fleckige, graugelbliche Färbung des Myokards. Unauffällige Nieren. Schwere allgemeine Arteriosklerose. Mehrere bis kirschgroße Rindenerweichungen im Parietooccipitalhirn rechts.

Histologie (Fall 2 und 3)

Herz. Verbreiterung der Muskelfasern der Media von Arterien und Arteriolen mit Verbreiterung der Media infolge Ablagerung doppeltbrechender Substanzen. Vacuolisierung der Herzmuskelfasern mit Deformierung der Zellkerne (Abb. 2 b) infolge Ablagerung von doppeltbrechenden Lipoiden.

Niere. Verbreiterung der Media aller Gefäße (Abb. 3) infolge Auftreibung der Muskelfasern und vakuoliger Umwandlung des Sarkoplasma durch doppeltbrechende Lipide. Einzelne Glomerula sind normal, die meisten jedoch partiell oder vollständig hyalin umgewandelt und sklerosiert. Vakuolisierung des Cytoplasma der Endothelien und Epizyten partiell erhaltener Glomerula (Abb. 4a), der Tubulusepithelien und desquamierter Epithelien im Tubuluslumen mit Nachweis doppeltbrechender Lipide (Abb. 4c). Lipoidspeichernde Histiocytien im Interstitium.

Zentralnervensystem. Ballonartige Auftreibung der Ganglienzellen (Abb. 5a) im Gyrus parahippocampi, im Pons, in der Medulla oblongata, im Nucleus supraopticus et paraventricularis infolge Ablagerung doppeltbrechender Lipide.

Ablagerung doppeltbrechender Lipide in der Media der leptomeningealen und intracerebralen Arterien und Arteriolen des Groß- und Kleinhirns (Abb. 5b).

Vegetatives Nervensystem. Vacuolige Auftreibung der Ganglienzellen des Plexus myentericus und submucosus des Oesophagus (Abb. 6a), des Magens und des Darms, der Ganglienzellen des Nebennierenmarkes und verschiedener peripherer sympathischer Ganglien durch Ablagerungen doppeltbrechender Lipide (Abb. 6c).

Die histologische und histochemische Untersuchung verschiedener Abschnitte der Aorta und großer Körperarterien sowie des Pankreas, der Milz, der Prostata, der Zunge, der Schilddrüse, des Auges, der Lungen und des Magen-Darm-Traktes erbrachte die bereits oben beschriebenen Veränderungen der Gefäßmuskulatur und ferner Ablagerungen von Lipiden in der glatten Muskulatur des Magen-

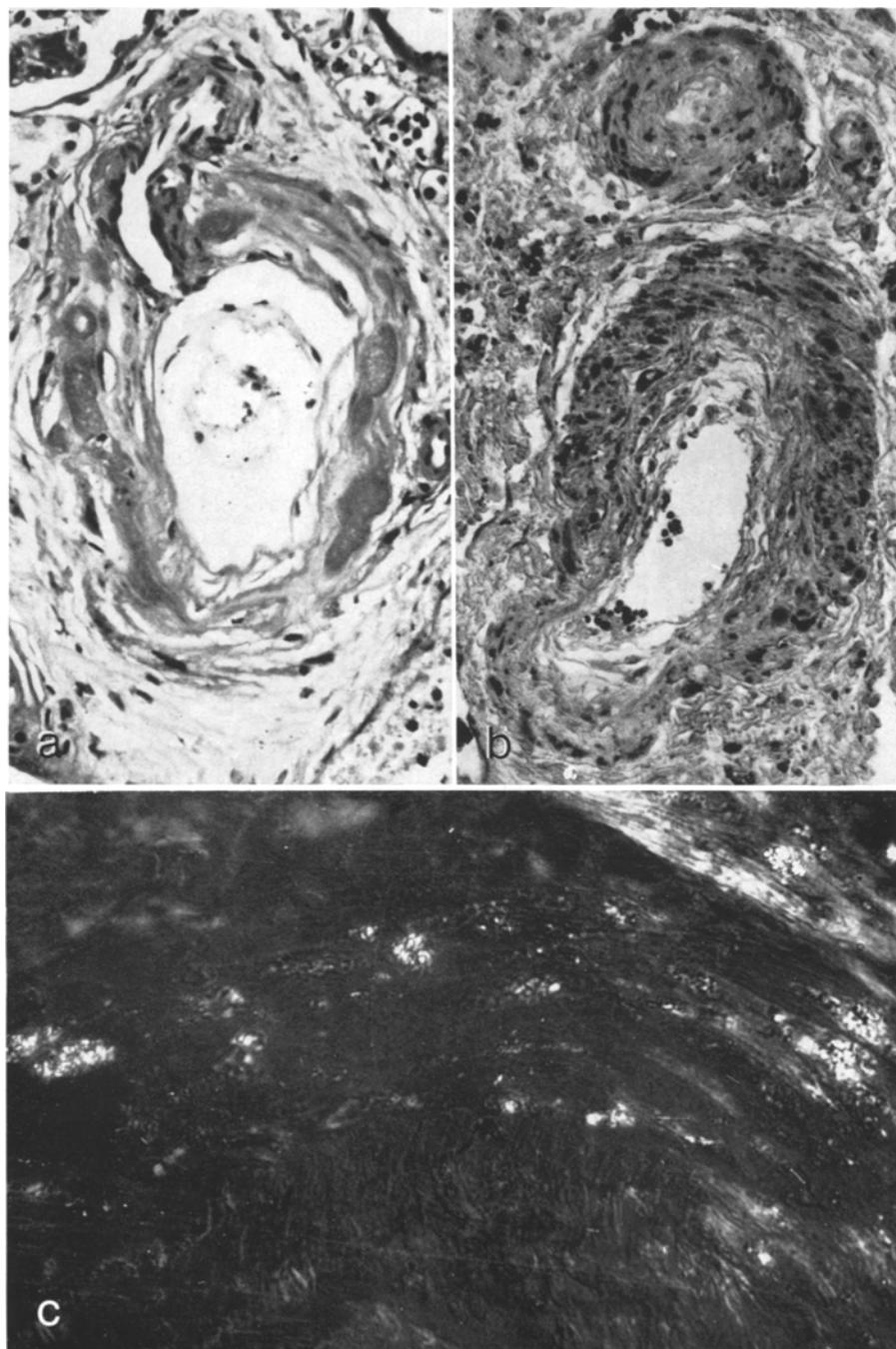


Abb. 3a—c. Fall 2. a Aufreibung der Muskelfasern einer kleinen Nierenarterie durch PAS-positives Material. PAS. Vergr. 300 \times . b Ablagerung von Lipoiden in der Mediamuskulatur kleiner Nierenarterien. Sudan-Schwarz B. Vergr. 200 \times . c Polarisationsmikroskopischer Nachweis doppeltbrechender Lipoide in der Mediamuskulatur einer kleinen Nierenarterie. Vergr. 500 \times

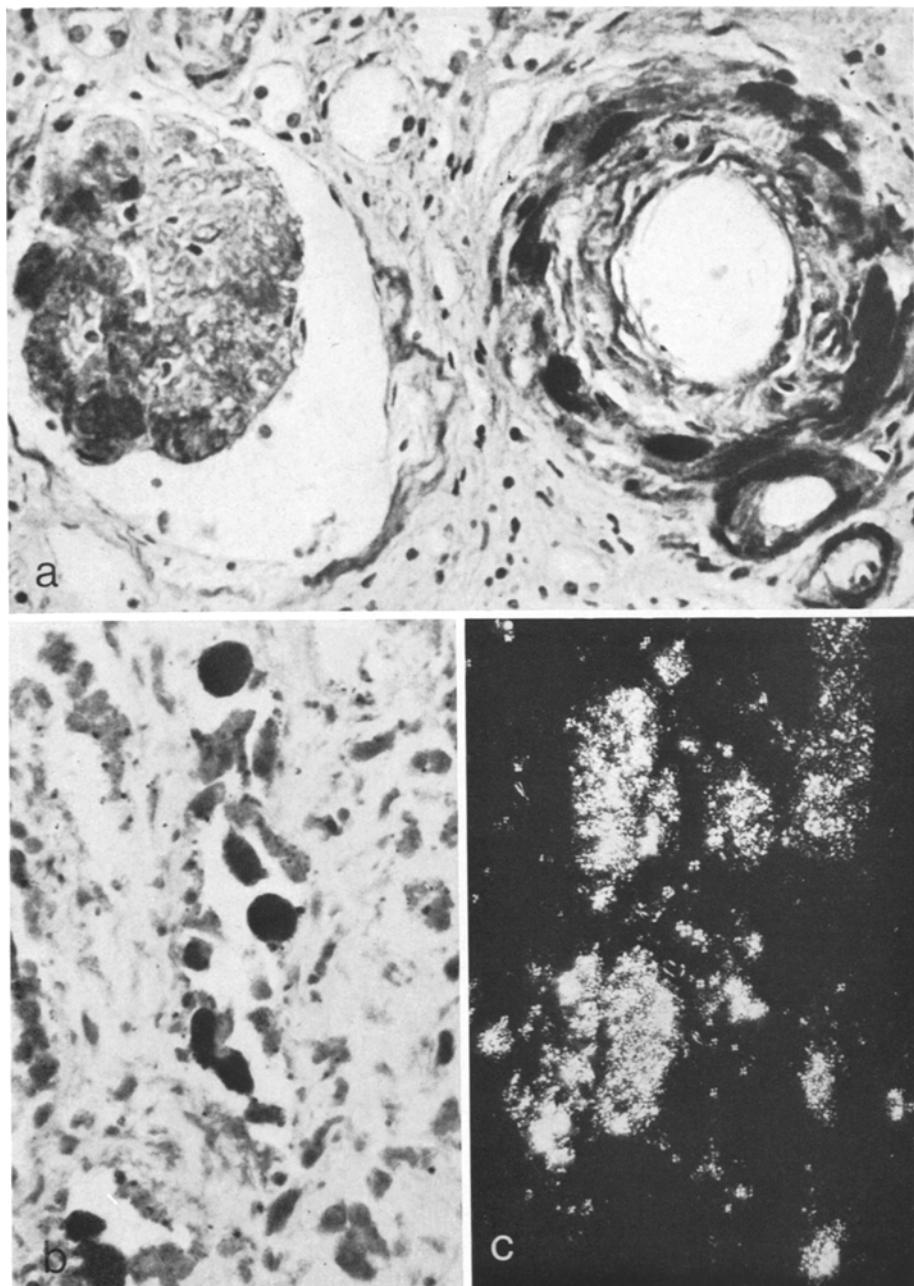
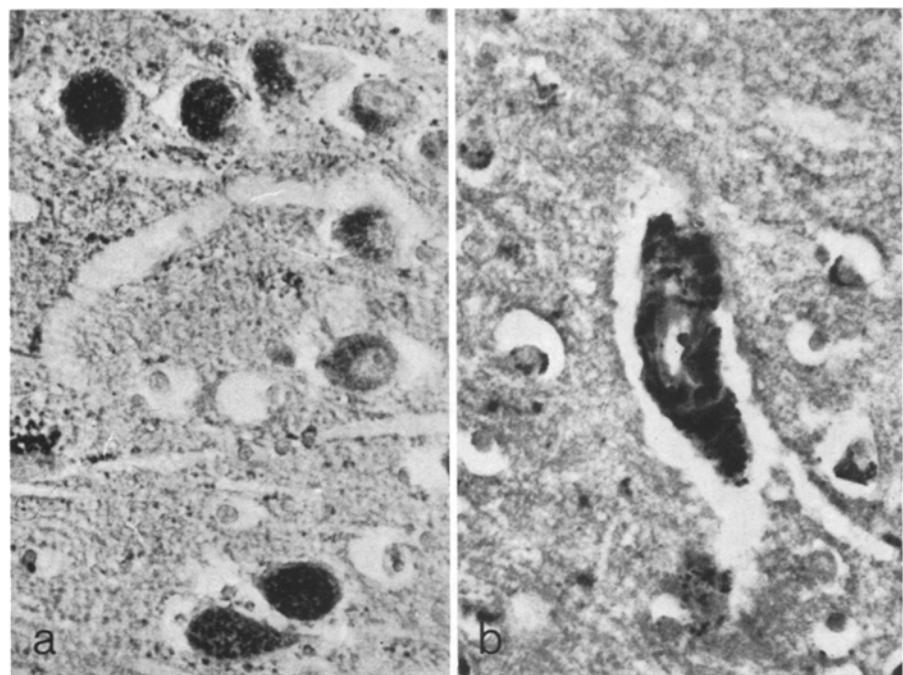
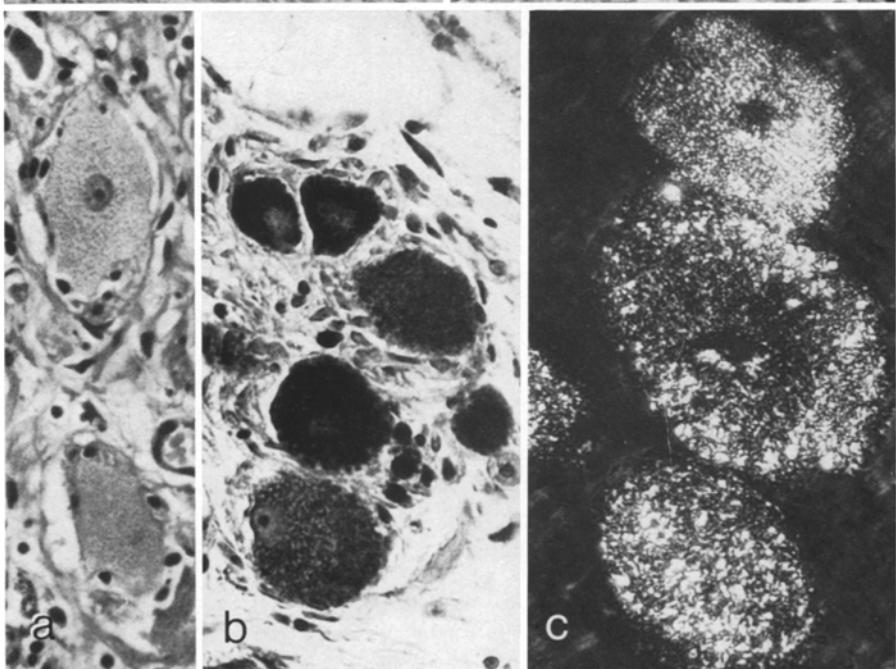


Abb. 4a—c. Fall 2. a Herdförmige Lipoidablagerungen in einem stark veränderten Glomerulum sowie in der Media einer kleinen Nierenarterie. Luxol-Fast-Blue. Vergr. 300 \times . b Lipoidbeladene desquamierte Nierentubulusepithelien. Sudan-Schwarz B. Vergr. 300 \times . c Polarisationsmikroskopischer Nachweis von doppeltbrechenden Lipoiden in den Nierentubulusepithelien. Vergr. 300 \times



5



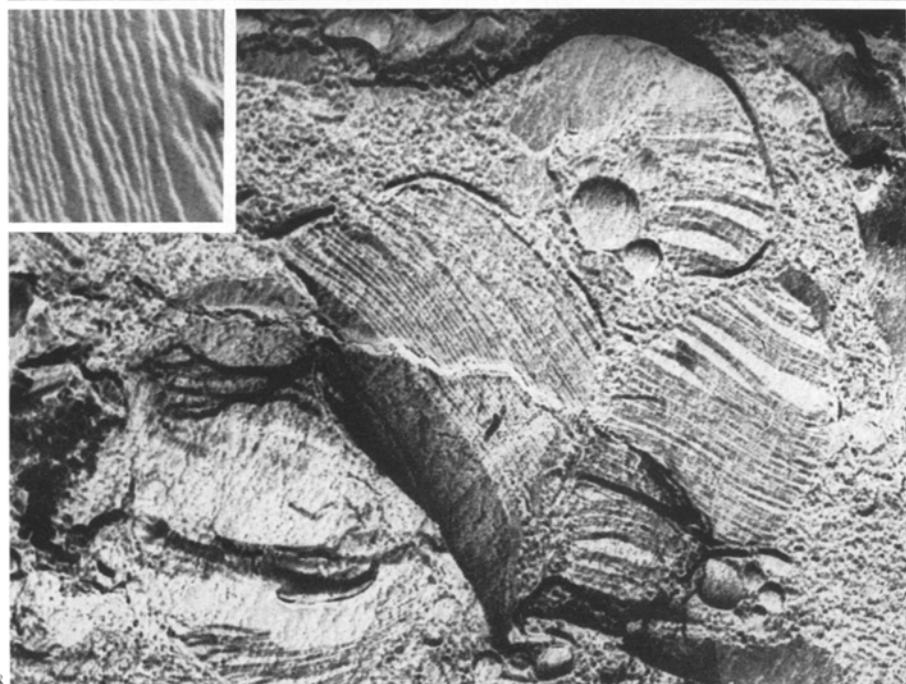
6

Abb. 5a u. b. Fall 2. Ablagerung von Lipoiden in Ganglionzellen des Nucleus lentiformis (a) und in kleinen intracerebralen Arterienästen (b). Sudan-Schwarz B. Vergr. 300× (a, b)

Abb. 6a — c. Fall 3. a Vacuolisierung des Cytoplasmas von Ganglionzellen des Plexus myentericus. Oesophagus. HE. Vergr. 300×. b Ablagerung von Lipoiden in vegetativen Ganglionzellen. Pankreas. Sudan-Schwarz B. Vergr. 300×. c Polarisationsmikroskopischer Nachweis doppeltbrechender Lipide in Ganglionzellen des Plexus myentericus. Oesophagus. Vergr. 600×



7



8

Abb. 7. Zahlreiche Myelinfiguren in einer Muskelfaser einer kleinen Nierenarterie. Vergr. 31000 \times . Inset: Die Myelinfiguren bestehen aus abwechselnd elektronendichten und elektronendurchlässigen Lamellen. Vergr. 92000 \times

Abb. 8. Fall 3. Gefrierätzpräparation der Niere. Stapelförmige, vielschichtig lamelläre Anordnungen, die von einer Hüllmembran umgeben sind. Vergr. 41000 \times . Inset: Auf den Spaltflächen sind keine Partikel (d.h. Proteine) sichtbar. Vergr. 91000 \times

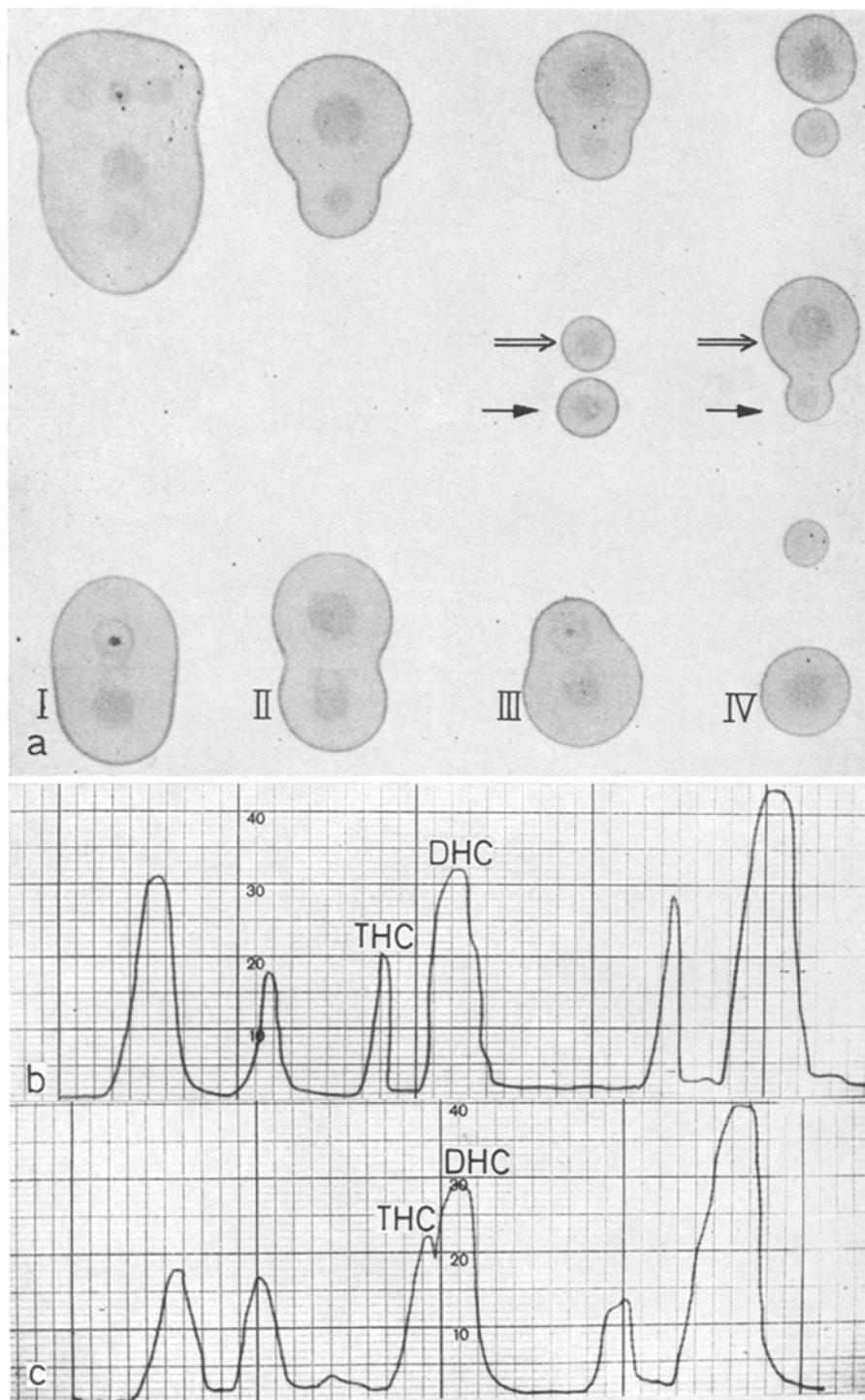


Abb. 9.

Darm-Traktes. In den Lymphknoten fanden sich lipoidbeladene Speicherzellen. Am Knochenmark keine pathologischen Befunde.

Elektronenmikroskopische Befunde. In der Gefäßmuskulatur der Nieren sind zahlreiche unterschiedlich große Myelinfiguren in Form vielschichtig lamellärer, konzentrisch und exzentrisch oder stapelförmig angeordneter Membransysteme nachweisbar (Abb. 7, Inset). In der Regel sind mehrere Myelinfiguren dicht zusammengelagert (Abb. 7).

Gleichartige Befunde lassen sich auch an den Tubulusepithelien erheben. Ferner finden sich Myelinfiguren in hyalinen Zylindern.

Bei der Gefrierätzpräparation sind in der Niere ebenfalls lamelläre Anordnungen nachweisbar (Abb. 8). Flächenbrüche solcher lamellär-vielschichtiger Systeme zeigen eine glatte Membranspaltfläche (Abb. 8, Inset).

Histochemical methods

Im Vergleich zu den Kontrollen können sowohl im Herz- und Nierengewebe als auch in den anderen untersuchten Geweben Tri- und Dihexoseceramid nachgewiesen werden (Abb. 9). Die Befunde von Fall 2 und Fall 3 sind qualitativ identisch.

Bei Berücksichtigung des gesamten Chromatographiebefundmaterials ergibt sich in den Nieren ein Überwiegen von Dihexoseceramid, im Herzen dagegen von Trihexoseceramid.

Diskussion

Der M. Fabry beruht auf einem Mangel an α -Galactosidase, der zur Ablagerung des Glycosphingolipidsubstrates in der Gefäßmuskulatur, im Myokard, in den Nieren, im RHS und in verschiedenen Abschnitten des Nervensystems führt und mit „angiomatosen“ Hautveränderungen verbunden ist. Bei beiden männlichen Individuen der von uns untersuchten Familie waren die Hautveränderungen und das typische klinische Bild mit einem kardio-vaso-renalen Symptomenkomplex infolge der Lipoidablagerungen ausgeprägt. Der Krankheitsverlauf wurde durch die Nierenveränderungen bestimmt. Die Lipoidablagerungen in den Nierengefäßen und den Glomerula führten zur Zerstörung der Nephrone (McNary u. Loewenstein, 1965; Colley *et al.*, 1958) und bedingten eine Niereninsuffizienz. Die Urämie bei Schrumpfnieren stellt nach der Literatur die häufigste Todesursache beim M. Fabry dar (Pompen *et al.*, 1947; Wallace, 1958; Falck u. Weicksel, 1957). Die schweren Gefäßveränderungen führten bei beiden Erkrankten ferner zu Encephalomalacien und zur Hemiplegie. Sowohl die histochemischen und polarisationsmikroskopischen als auch die elektronenmikroskopischen Untersuchungen an Ultradünnschnitten und mit der Gefrierätzung zeigten Ablagerungen von Lipoiden in den verschiedenen Organen. Die nach der Gefrierätzpräparation beobachteten lamellären Anordnungen charakterisieren eine bestimmte Phase

Abb. 9a—c. Histochemical methods of heart and kidney tissue. a I normal kidney tissue, II normal heart tissue, III M. Fabry, heart tissue. Demonstration of tri- (arrow) and dihexoseceramide (double arrow). IV M. Fabry, kidney tissue. Demonstration of glycosphingolipid storage. Running direction in the vertical plane. Densitograms of thin-layer chromatography of heart- (b) and kidney tissue (c). THC Trihexoseceramid, DHC Dihexoseceramid

flüssig-kristalliner Systeme. Sie werden durch den Gefrierbruch als Lamellen deutlich dargestellt. Das Fehlen von Partikeln auf den Spaltflächen der Lamellen weist aus, daß ähnlich den Befunden an Myelinscheiden proteinarme bzw. proteinfreie Substanzen vorliegen. Es handelt sich in Analogie zu den Befunden an künstlichen (Fluck *et al.*, 1969; Ruska, 1969; Deamer *et al.*, 1970) und natürlichen (Roth *et al.*, 1972, 1973) Phospholipid-Wasser-Systemen hierbei um Lipoide. Somit ergibt sich mit der Gefrierätzung ein weiterer Hinweis auf die Lipoidnatur der abgelagerten Substanzen beim M. Fabry. Unsere histochromatographischen Untersuchungen wiesen die typischen Tri- und Dihexoseceramidablagerungen in den verschiedenen Geweben der Erkrankten nach.

Bei der Mutter waren weder typische Hautveränderungen noch entsprechende klinische Symptome aufgetreten. Die Untersuchung der inneren Organe erbrachte jedoch die charakteristischen Befunde eines M. Fabry mit kardio-vaso-renalen Veränderungen, bedingt durch Glykosphingolipidablagerungen. Beweisend für den M. Fabry war der histochromatographische Nachweis von Di- und Trihexoseceramidablagerungen in verschiedenen Organen. Zum anderen waren elektronenmikroskopisch und mit der Gefrierätzung typische Myelinfiguren in der Niere nachweisbar. Bislang sind nur einzelne Fälle eines M. Fabry bei der Frau bekannt geworden (Colley *et al.*, 1958; Wallace, 1958; Wise *et al.*, 1962; Lehner u. Adams, 1968; De Groot, 1964).

Unsere Beobachtung stellt den ersten Autopsiebericht mit histochromatographischen und elektronenmikroskopischen Untersuchungen bei einer Frau dar. Hierbei zeigte sich, daß trotz fehlender „angiomatöser“ Hautveränderungen bei der Frau eine systematisierte Tri- und Dihexoseceramidablagerung mit kardio-vaso-renalen Veränderungen im Sinne des M. Fabry auftreten kann.

Klinisch manifestieren sich die Folgen des Enzymdefektes in der Kindheit oder der Jugend zunächst im Auftreten der Hauterscheinungen, wie auch bei den beiden hier untersuchten männlichen Individuen. Die neurologischen Veränderungen, wie krampfartige Extremitätenschmerzen und Parästhesien, Empfindlichkeit gegenüber Temperaturwechsel und Anhidrose, sind wahrscheinlich Folge der Glykosphingolipidablagerungen in spinalen und sympathischen Ganglien (Miyatake u. Ariga, 1972; Scriba, 1951) und waren bei unserem Fall 2 besonders ausgeprägt. In allen drei Beobachtungen wurde der Krankheitsverlauf durch die Veränderungen an den Nieren und am Herzen, wie auch am Gehirn bestimmt. Es trat eine deutliche Herzvergrößerung mit konsekutiver Insuffizienz auf, die mit EKG-Veränderungen verbunden war. Die Frau starb infolge eines Herzversagens.

Die intravitale Diagnose eines M. Fabry kann sowohl auf Grund der Hautveränderungen als auch durch morphologische und biochemische Untersuchungen an Biopsiematerial und an Zellkulturen gestellt werden. In Haut- und Nierenbiopsien konnten polarisationsmikroskopisch doppeltbrechende Lipoide und histochimisch Glykosphingolipide nachgewiesen werden (Lehner u. Adams, 1968; Pittelkow, 1957; Jensen, 1968; u.a.), die sich elektronenmikroskopisch als unterschiedlich gestaltete Myelinfiguren darstellten (Caulet *et al.*, 1967; Perrelet *et al.*, 1969; Mullem u. Ruiter, 1966, 1970; Tondeur u. Resibois, 1969; Perrot *et al.*, 1973). Die eigenen elektronenmikroskopischen und erstmals durchgeföhrten Gefrierätzungsuntersuchungen bestätigen und erweitern diese Befunde.

Quantitative und qualitative Analysen der abgelagerten Substanzen sind mit der Dünnschichtchromatographie und der Infrarotspektroskopie möglich (Christensen Lou, 1966). Sowohl die Glykosphingolipidablagerungen als auch der Enzymdefekt sind in kultivierten Fibroblasten von Hautbiopsien Erkrankter (Crawhall u. Banfalvi, 1972; Dawson *et al.*, 1972; Matalon *et al.*, 1969) und in peripheren Leukozyten (Kint, 1970; Clarke *et al.*, 1971) nachweisbar. Hinsichtlich einer möglichen Therapie durch Enzymsubstitution (Brady *et al.*, 1973; u.a.) oder Nierentransplantation (Phillipart *et al.*, 1972; u.a.) ist die enzymatische Diagnose von Hemizygoten und Heterozygoten sowie von genetischen Varianten mit M. Fabry bedeutungsvoll (Desnick *et al.*, 1973).

Literatur

- Anderson, N.: A case of "angio-keratoma". *Brit. J. Derm.* **10**, 113—117 (1898)
- Bensaude, J., Callahan, J., Phillipart, M.: Fabry's disease as an α -galactosidosis: Evidence for a α -configuration in trihexosylceramide. *Biochem. biophys. Res. Commun.* **43**, 913—918 (1971)
- Beutler, E., Kuhl, W.: Biochemical and electrophoretic studies of α -galactosidase in normal man, in patients with Fabry's disease, and in Equidae. *Amer. J. hum. Genet.* **24**, 237—249 (1972)
- Brady, R. O., Gal, A. E., Bradley, R. M., Martensson, E., Warshaw, A. L., Laster, L.: Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramidetrihexosidase deficiency. *New Engl. J. Med.* **276**, 1163—1167 (1967)
- Brady, R. D., Tallmann, J. F., Johnson, W. G., Gal, A. E., Leaky, W. R., Quirk, J. M., Dekaban, A. S.: Replacement therapy for inherited enzyme deficiency. Use of purified ceramidetrihexosidase in Fabry's disease. *New Engl. J. Med.* **289**, 9—14 (1973)
- Brady, R. O., Uhlendorf, B. W., Jacobson, C. B.: Fabry's disease: antenatal detection. *Science* **172**, 174—175 (1971)
- Breitenecker, L., Holczabek, W.: Dünnschichtchromatographie der Gewebeschnitte. *Histochemistry* **7**, 291—296 (1966)
- Canlett, R., Germain, R., Adnet, C., Hopfner, C., Pluot, M.: Deus cas familial de maladie de Fabry. Etude structurale et ultrastructurale. *Ann. Anat. Path.* **12**, 49—70 (1967)
- Christensen-Lou, H. O.: A biochemical investigation of angiokeratoma corporis diffusum. *Acta path. microbiol. scand.* **68**, 332—342 (1966)
- Clarke, J. T. R., Knaack, J., Crawhall, J. C., Wolfe, S.: Ceramide trihexosidosis (Fabry's disease) without skin lesions. *New Engl. J. Med.* **284**, 233—235 (1971)
- Clarke, J. T. R., Wolfe, L. S., Perlin, A. S.: Evidence for a terminal α -D-galactopyranosyl residue in galactosylgalactosylglucosylceramide from human kidney. *J. biol. Chem.* **246**, 5563—5569 (1971)
- Colley, J. R., Miller, D. L., Hutt, M. S. R., Wallace, H. J., deWardener, H. E.: The renal lesions in angiokeratoma corporis diffusum. *Brit. med. J.* **1958 I**, 1266—1268
- Crawhall, J. C., Banfalvi, M.: Fabry's disease: differentiation between two forms of α -galactosidase by myoinositol. *Science* **177**, 527—528 (1972)
- Dawson, G., Matalon, R., Dorfman, A.: Glycosphingolipids in cultured human skin fibroblasts II. Characterization of metabolism in fibroblasts from patients with inborn errors of glycosphingolipid and mucopolysaccharide metabolism. *J. biol. Chem.* **247**, 5951—5958 (1972)
- Deamer, D. W., Leonard, R., Tardieu, A., Branton, D.: Lamellar and hexagonal lipid phases visualized by freeze-etching. *Biochim. biophys. Acta (Amst.)* **219**, 47—60 (1970)
- Desnick, R. J., Allen, K. Y., Desnick, S. J., Raman, M. K., Bernlohr, R. W., Kravit, W.: Fabry's disease: Enzymatic diagnosis of hemizygotes and heterozygotes, α -galactosidase activities in plasma, serum, urine, and leucozytes. *J. Lab. clin. Med.* **81**, 157—171 (1973)
- Fabry, J.: Ein Beitrag zur Kenntnis der purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa haemorrhagica Hebrae). *Arch. Derm. Syph. (Berl.)* **48**, 187—200 (1898)

- Fabry, J.: Über einen Fall von Angiokeratoma circumscriptum am linken Oberschenkel. *Derm. Z.* **22**, 1—4 (1915)
- Falck, H., Weicksel, A.: Angiokeratoma diffusum Fabry mit vasorenalem Symptomenkomplex. *Sammel. selt. klin. Fälle* **13**, 20—28 (1957)
- Fluck, D. J., Henson, A. F., Chapman, D.: The structure of dilute lecithin-water systems revealed by freeze-etching and electron microscopy. *J. Ultrastruct. Res.* **29**, 5—6 (1969)
- Groot, W. P. de: Angiokeratoma corporis diffusum Fabry. *Dermatologica (Basel)* **128**, 321—349 (1964)
- Grzeschik, K. H., Grzeschik, A. M., Bauhof, S.: X-linkage of human α -galactosidase. *Nature (Lond.) New Biol.* **240**, 48—50 (1972)
- Hakomori, S., Siddiqui, B., Li, Y. T., Li, S. C., Hellerquist, C. G.: Anomeric structure of globoside and ceramide trihexoside of human erythrocytes and hamster fibroblasts. *J. biol. Chem.* **246**, 2271—2277 (1971)
- Hornbostel, H., Spier, N., Koch, H., Scriba, K.: Angiokeratoma corporis diffusum Fabry mit cardio-vaso-renalem Symptomenkomplex als Allgemeinerkrankung auf dem Boden einer Thesaurismose. *Hautarzt* **1**, 183—184 (1950)
- Jensen, E.: On the pathology of angiokeratoma corporis diffusum (Fabry). *Acta path. microbiol. scand.* **68**, 313—331 (1966)
- Kint, J. A.: Fabry's disease: α -galactosidase deficiency. *Science* **167**, 1268—1269 (1970)
- Lehner, T., Adams, C. W. M.: Lipid histochemistry of Fabry's disease. *J. Path. Bact.* **95**, 411—415 (1968)
- Li, Y. T., Li, S. C.: Anomeric configuration of galactose residues in ceramide trihexidoses. *J. biol. Chem.* **246**, 3769—3771 (1971)
- Mapes, C. A., Anderson, R. L., Sweeley, C. C.: Trihexosyl ceramide: galactosyl hydrolase in normal human serum and plasma and its absence in patients with Fabry's disease. *FEBS Letters* **7**, 180—182 (1970)
- Matalon, R., Dorfman, A., Dawson, G., Sweeley, C.: Glycolipid and mucopolysaccharide abnormality in fibroblasts of Fabry's disease. *Science* **164**, 1522—1523 (1969)
- McNary, W., Loewenstein, L. M.: A morphological study of the renal lesion in angiokeratoma corporis diffusum universale. *J. Urol. (Baltimore)* **93**, 641—648 (1965)
- Miyatake, T., Ariga, T.: Sphingoglycolipids in the nervous system in Fabry's disease. *J. Neurochem.* **19**, 1911—1916 (1972)
- Mullem, P. J. van, Ruiter, M.: Elektronenmikroskopische Untersuchung der Haut bei Angiokeratoma corporis diffusum. *Arch. klin. exp. Derm.* **226**, 453—456 (1966)
- Mullem, P. J. van, Ruiter, M.: Fine structure of the skin in angiokeratoma corporis diffusum (Fabry's disease). *J. Path. Bact.* **101**, 221—226 (1970)
- Opitz, J. M., Stiles, F. C., Wide, D.: The genetics of angiokeratoma corporis diffusum, and its linkage with Xg (a) wans. *Amer. J. hum. Genet.* **17**, 325—342 (1965)
- Perrelet, A., Fassmann, W. G., Franceschetti, A. T., Rouiller, C.: A study of Fabry's disease. II. Light and electron microscopy. *Dermatologica (Basel)* **138**, 222—237 (1969)
- Phillipart, M., Franklin, S. S., Gordon, A.: Reversal of an inborn sphingolipidosis (Fabry's disease) by kidney transplantation. *Ann. intern. Med.* **77**, 195—200 (1972)
- Pittelkow, R. B., Kierland, R. R., Montgomery, H.: Polaroscopic and histochemical studies in angiokeratoma diffusum. *Arch. Derm.* **76**, 59—63 (1957)
- Pompen, A. N. M., Ruiter, M., Wijers, H. J. G.: Angiokeratoma corporis diffusum (universale) Fabry, as a sign of an unknown internal disease; two autopsy reports. *Acta med. scand.* **128**, 234—255 (1947)
- Romeo, G., Childs, B., Migeon, B. R.: Genetic heterogeneity of α -galactosidase in Fabry's disease. *FEBS Letters* **27**, 161—166 (1972)
- Roth, J., Meyer, H. W., Winkelmann, H.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen an der Säugetierlunge mit der Gefrierätztechnik. II. Morphologische Befunde zum Stoffwechsel des „Surfactant“. *Exp. Path. (Jena)* **6**, 291—302 (1972)
- Roth, J., Winkelmann, H., Meyer, H. W.: Electron microscopic studies in mammalian lungs by freeze-etching IV. Formation of the superficial layer of the surfactant system by lamellar bodies. *Exp. Path. (Jena)* **8**, 354—362 (1973)
- Ruska, C.: Phasenbildung von Lysolecithin bei Gefrierätzung. *Naturwissenschaften* **56**, 637—638 (1969)

- Ruiter, M., Pompen, A. W. M.: Angiokeratoma corporis diffusum universale mit kardiovarem Symptomenkomplex bei 3 Brüdern. Arch. Derm. Syph. (Berl.) **179**, 165 (1939)
- Ruiter, M., Pompen, A. W. M., Wijers, M. J. G.: Über interne und pathologisch-anatomische Befunde beim Angiokeratoma corporis diffusum (Fabry). Dermatologica (Basel) **94**, 1—12 (1947)
- Scriba, K.: Zur Pathogenese des Angiokeratoma corporis diffusum Fabry mit kardio-vasorenalem Symptomenkomplex. Verh. dtsch. path. Ges. **34**, 221—226 (1951)
- Sibley, W. K.: Case for diagnose (demonstration). Brit. J. Derm. **30**, 103—112 (1918)
- Stahl, E.: Dünnschichtchromatographie. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1962
- Steiner, L., Voerner, H.: Angiomatosis miliaris. Eine idiopathische Gefäßerkrankung. Dtsch. Arch. klin. Med. **96**, 105—116 (1909)
- Sweeley, C. C., Klionsky, B.: Fabry's disease: classification as a sphingolipidosis and partial characterization of a novel glycolipid. J. biol. Chem. **238**, 3148—3150 (1963)
- Sweeley, C. C., Snyder, P. D., Griffin, C. E.: Chemistry of glycosphingolipids in Fabry's disease. Chem. Phys. Lipids **4**, 393—408 (1970)
- Tondeur, M., Resibois, A.: Fabry's disease in children. An electron microscopic study. Virchow's Arch. Abt. B **2**, 239—254 (1969)
- Wallace, H. J.: Angiokeratoma corporis diffusum. Brit. J. Derm. **70**, 354—360 (1958)
- Weicksel, J.: Angiokeratosis universalis (Demonstration). Dtsch. med. J. **1**, 585 (1925)
- Wherrett, J. R., Hakomori, S. I.: Characterization of a blood group B glycolipid, accumulating in the pancreas of a patient with Fabry's disease. J. biol. Chem. **248**, 3046—3051 (1973)
- Wise, D., Wallace, H. J., Jellinek, E. H.: Angiokeratoma corporis diffusum. A clinical study of eight affected families. Quart. J. Med. **31**, 177—206 (1962)
- Wood, S., Nadler, H. L.: Fabry's disease: Absence of an α -galactosidase isoenzyme. Amer. J. hum. Genet. **24**, 250—255 (1972)

Dr. med. J. Roth
Dr. med. E. Schulze
Dr. med. G. Raabe
Doz. Dr. med. habil. G. Waldmann
Pathologisches Institut der
Friedrich-Schiller-Universität Jena
DDR-6900 Jena
Ziegelmühlenweg 1
Deutsche Demokratische Republik