

Pathologisch-anatomische und radiologische Untersuchungen bei zwei frühgeborenen Geschwistern mit diastrophischem Zwergwuchs und ausgeprägten Wirbelsäulenveränderungen

J. Briner und M. Brandner

Pathologisch-anatomisches Institut (Chefarzt: PD Dr. J. P. Mühlenthaler)
und kinderradiologische Abteilung (Leitender Arzt: Dr. M. Brandner)
des zentralen Röntgeninstitutes des Kantonsspitals Aarau

Eingegangen am 18. April 1974

Pathologic-Anatomic and Radiological Studies of Two Premature Sibs with Diastrophic Dwarfism and Marked Spinal-Column Disturbances

Summary. A detailed description of the pathologic and radiologic features of two premature sibs with diastrophic dwarfism is presented. They were born after 28 and 35 weeks gestation respectively and each survived for only one hour. The parents are first cousins.

Histological investigation revealed a generalized disturbance of the hyaline and elastic cartilage, with vacuolar degeneration of the intercellular substance. Formation of cysts and clefts ensued mainly in the central portions of articular cartilage and led to massive destruction and deformation of the large joints, especially of the hips. Also, the zones of resting, proliferative and columnnating cartilage were shortened and revealed a reduced number of chondrocytes in the vacuolated ground substance. Many of the deformed, shortened tubular bones presented marked bowing of the diaphyses.

The first child had a marked scoliosis that had already developed in the uterus. In both cases the cervical spine was extremely kyphotic, due to hypoplasia of the ventral portion of the vertebral bodies C4—C6. The resulting severe narrowing of the spinal canal and compression of the cord may very likely be responsible for the death of our patients.

Key words: Diastrophic Dwarfism — Chondrodyostrophy — Scoliosis — Compression of the Spinal Cord.

Der diastrophische Zwergwuchs ist eine Sonderform der Chondrodyostrophe und wurde erstmals 1960 von Lamy und Maroteaux beschrieben. Die Krankheit ist charakterisiert durch einen mikromelen (meist rhizomelen) Zwergwuchs, Klumpfuß, Autostopperdaumendeformität, Gaumenspalte, Ohrmuscheldeformität und eine progrediente Skoliose. Bis Mitte 1973 wurden insgesamt über 170 Fälle bekannt, anhand derer die klinischen und radiologischen Befunde eingehend herausgearbeitet wurden. Über pathologisch-anatomische Untersuchungen wurde dagegen nur vereinzelt berichtet (Kaplan, 1961; Salle, 1966; Tonini, 1966; Emr, 1968; Kash, 1974). Sie beschränken sich teilweise außerdem auf Biopsien und Beschreibungen einzelner Knochen.

Wir führten bei zwei frühgeborenen Geschwistern (28. und 35. Schwangerschaftswoche) eine eingehende radiologische und pathologisch-anatomische Untersuchung durch. Diese jüngsten bisher beschriebenen Patienten zeigten eine generalisierte Störung der Knorpelgrundsubstanz und der enchondralen Verknöcherung mit besonders schweren Veränderungen der Wirbelsäule (Skoliose, cervicale

Kyphose, vordere und hintere basiläre Impression). Todesursache war eine Rückenmarkskompression.

Beschreibung der Fälle

Fall 1

V. A., geb. 24. 3. 1971. Die Eltern des Kindes stammen aus Sizilien und sind Cousins 1. Grades. Die Mutter (163 cm, 50 kg) ist 20 Jahre alt, gesund und hat 6 Geschwister. Eine Schwester der Mutter hat 3 gesunde Kinder. Der Vater (163 cm, 60 kg) ist 26 Jahre alt, gesund und hat 6 gesunde Geschwister. In beiden Familien sind keine Mißbildungen bekannt. 1970 gebar die Mutter einen gesunden Knaben (3300 g, 50 cm).

Letzte Periode am 22. 7. 1970, Termin 2. 5. 1971. Erste Kindsbewegungen im November 1970. Am 24. 3. 1971 (d. h. in der 35. Schwangerschaftswoche) wird der Knabe spontan geboren. Geburtsgewicht 1800 g, Länge 34 cm, Apgar 3. Er zeigt lediglich Schnappatmung und stirbt nach 1 Stunde.

Röntgenologische Befunde. Starke Verkürzung der Diaphysen und kolbige Auftreibung der Metaphysen der langen Röhrenknochen (vor allem im Bereich des proximalen Humerus, des distalen Femurs und distalen Radius) (Abb. 1). Antecurvation der Tibia. Hypoplasie und ovale Deformation aller Metacarpalia sowie der Phalangen. Fehlender Knochenkern im Os metatarsale IV. Besonders starke Hypoplasie des Os metacarpale I. Vermehrte Knochenkerne der Tarsalia und Carpalia (je 3). Hochgradige Kyphose der Halswirbelsäule mit Deformation und Hypoplasie von C₅ und C₆. Tomographie und (postmortale durchgeführtes) Luftpolygramm zeigen eine starke Verengung des Wirbelkanals auf dieser Höhe. Dislokation des Dens epistrophei nach vorne unter den Clivus mit annähernd parallelem Verlauf der Längsachse der oberen Halswirbelsäule zur Ebene der Schädelbasis. Vordere und hintere basiläre Impression. Verschmälerung der Wirbelkörper. Keilförmige Deformation der Halswirbelkörper. Schwere thoracolumbare Skoliose (Abb. 3) und lumbosacrale Lordose. Normale Interpeduncularabstände. Hypoplasie und Abrundung des Os ilium, plumpes Os pubis und ischii. Flache Acetabularwinkel und steile Iliacalwinkel. Leichte Verkürzung der Schädelbasis. Rippen und Schulterblätter normal. Eine Zusammenstellung der radiologischen Befunde findet sich bei Brandner (1973).

Autopsiebefunde. Massiver mikromeler *Zwergwuchs* (Körperlänge 34 cm = -3SD) bei normal proportioniertem Kopf und Rumpf. Schwere rhizomale Verkürzung der Extremitäten, mit leichter Innenrotation und ausgeprägter Varusdeformität der Beine.

Stark abduzierte, proximal inserierte, hypermobile Daumen (sog. Autostopperdaumen). Plumpes, ulnardevierte Hände (bei verkürzter Ulna) mit kurzen, annähernd gleich langen Fingern. Ulnardeviation der 2. und 3. Finger, Radialdeviation der 4. und 5. Finger. Radiale Subluxation der 2. und 3. Finger in den Grundgelenken. Unregelmäßig geformte, teils fragmentierte Carpalia (Abb. 4). Bilateraler Klumpfuß (Pes equinovarus adductus). Kurze, plumpes, annähernd gleich lange Zehen mit besonders plumper, proximal inserierter Großzehe und einem weiten Winkel zwischen 1. und 2. Strahl. Fusion der Knorpelkerne zwischen Os capitatum und Os metatarsale V sowie zwischen Os metatarsale IV und der Grundphalanx IV. Fehlender Knochenkern in Os metatarsale IV (Abb. 5). Starke Einschränkung der Beweglichkeit in allen größeren Gelenken.

Schwere Verkürzung aller, besonders aber der langen, *Röhrenknochen* mit plumper, kurzer Diaphyse, verbreiterter, plumper Metaphyse und deformierter, ausladender Epiphyse; massive Deformation besonders von Schenkelhals und Femurkopf (Abb. 6). Der extrem hypoplastische Femurkopf hat die Form eines Kegelstumpfes und besteht lediglich aus einigen kleinen Knorpelfragmenten, die einem stark verkürzten und verbreiterten Schenkelhals aufsitzen. Die unregelmäßige Hüftgelenksfläche wird dadurch nicht nur vom Kopf, sondern auch noch von Teilen des Halses gebildet. Starke Verbreiterung auch der distalen Femurepiphyse mit weitausladenden Condylen. Verkrümmung der Diaphyse aller langen Röhrenknochen, am stärksten im Bereich des Femurs, der Tibia (mit Antecurvation der Unterschenkel), des Humerus, der Metatarsalia und Metacarpalia. Verkürzung der Fibula und Ulna.

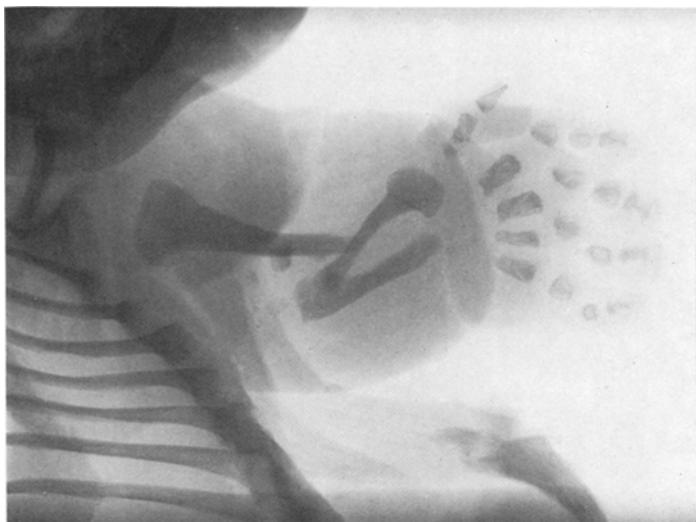


Abb. 1. Arm von Patient 1. Lange Röhrenknochen mit stark verkürzter Diaphyse, plumper, verbreiterter Metaphyse und deformierter, breiter Epiphyse. Luxation im Ellenbogengelenk.
Hypoplasie des Os metacarpale I. Konische Zuspitzung der Endphalanx des Daumens

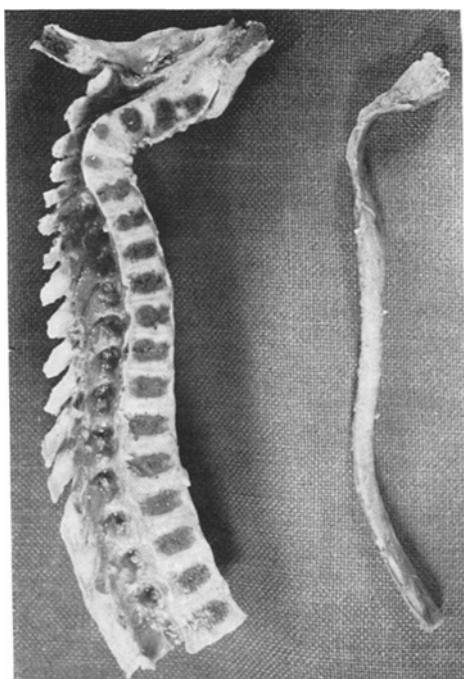


Abb. 2. Sagittalschnitt durch die Hals- und Brustwirbelsäule von Patient 1 mit ausgeprägter Kompression des Halsmarkes

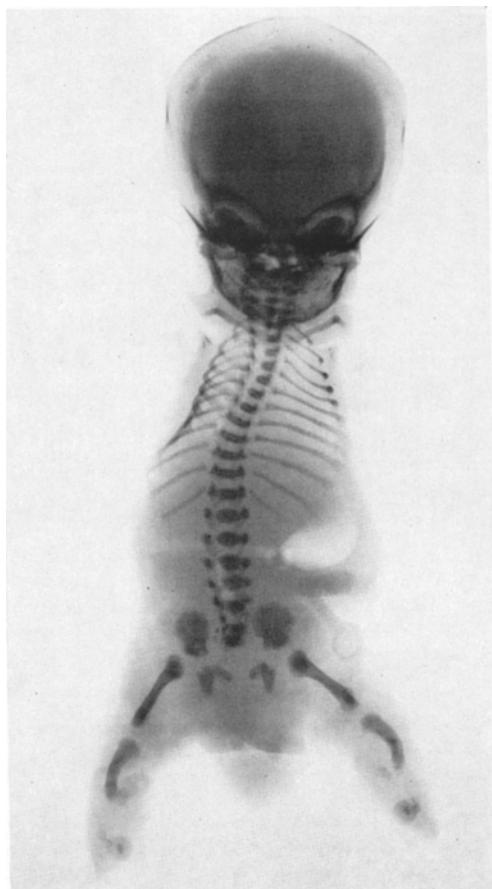


Abb. 3. Röntgenbild von Patient 1 mit S-förmiger Skoliose der Wirbelsäule, schmalem, deformiertem Thorax, hypoplastischem Becken, schwerer Verkürzung der langen Röhrenknochen und deutlicher Verbiegung der Tibiae

Rundlicher *Kopf* (Umfang 31,5 cm frontooccipital) mit kurzer Schädelbasis, breiter abgeflachter Nase und tief angesetzten Ohren. Leichte Hypoplasie der Mandibula und ausgedehnte mediale Spalte des harten und weichen Gaumens.

Deutliche Verkürzung der *Wirbelsäule* durch eine allgemein leichte Abflachung der Wirbelkörper. Ausgeprägte thoracolumbare Skoliose (rechtskonkav im oberen Thoraxbereich, linkskonkav im Lendenwirbelsäulenbereich). Leichte kyphotische Knickung im oberen Lendenwirbelsäulenbereich. Hochgradige Kyphose der Halswirbelsäule im mittleren Abschnitt mit Krümmungsscheitel auf Höhe von C₅ und C₆. Sie ist bedingt durch eine schwere Hypoplasie und fehlende Ossifikation der ventralen Wirbelkörpersegmente von C₅ und C₆ (und in geringerem Maße auch von C₄) und einer daraus resultierenden Keilwirbelbildung (Abb. 2). Massive Verengung des cervicalen Wirbelkanals in der Frontalebene und dachziegelartige Anordnung der verbreiterten, abgeflachten Wirbelbögen, mit Bildung einer *Spina bifida occulta* C₂—C₄. Schwere Kompression des mittleren *Halsmarkes* mit völliger Zerstörung der normalen Struktur. Das Rückenmark besteht hier lediglich noch aus einer ungeordneten Masse von Gliazellen und -fasern sowie proliferierten Kapillaren. Annähernd paralleler Verlauf der Achse der oberen Halswirbelsäule mit der Ebene der Schädelbasis. Trotz lordotischer Krümmung der Längsachse des Dens epistrophei resultiert daraus eine abnorme suboccipital-



Abb. 4. Hand von Patient 1 mit fragmentierten Ossa carpalia, Hypoplasie des Os metacarpale I und radialem Subluxation der Grundphalangen II und III. v. Gieson. Vergr. 4,8 ×

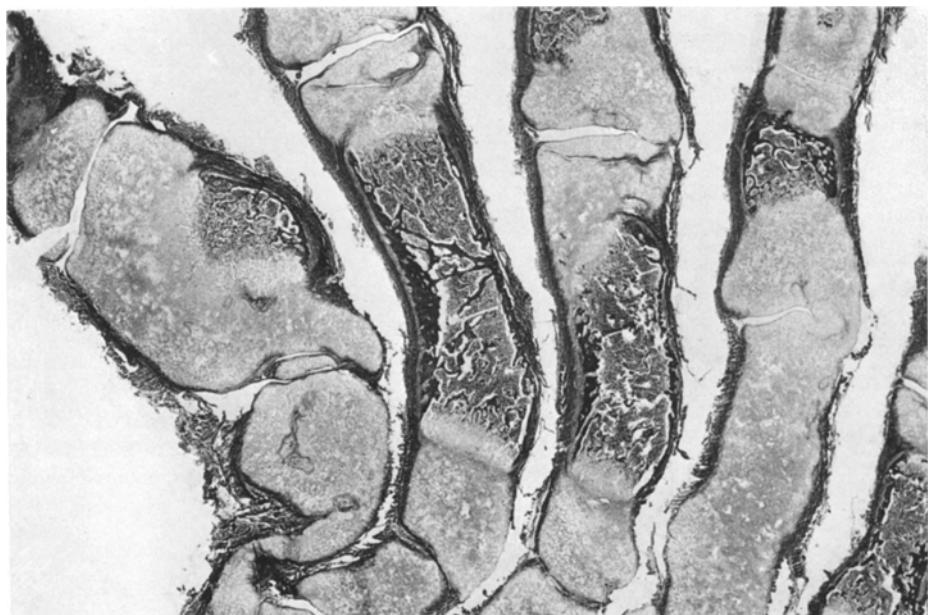


Abb. 5. Fuß von Patient 1. Hypoplasie und Deformation von Os cuneiforme I. Plumpes, verkürztes Os metatarsale I mit exzentrischem Knochenkern. Synchondrose des Os metatarsale IV mit der Grundphalanx und fehlender Knochenkern des Os metatarsale IV. v. Gieson. Vergr. 6,2 ×



Abb. 6. Patient 1. Die extreme Hypoplasie des Femurkopfes (*F*) mit Fibrose, Spaltbildung und verwischter Ossifikationslinie (*O*) kontrastiert auffällig mit dem hyperplastischen Trochantermassiv (*T*). H.E. Vergr. 7,4 ×

occipitale Articulation mit vorderer und hinterer basilärer Impression bei vergrößertem Abstand zwischen vorderem und hinterem Atlasbogen. Dazu besteht eine leichte Verengung und dreieckförmige Deformation des Foramen occipitale magnum.

Verstärkte, fast rechtwinklige lumbosacrale Lordose mit Horizontalstellung der oberen Sacralwirbelsäule und Kippung des Beckens nach ventral. Hypoplastische, gedrungene Beckenschaufeln mit bohnenförmig deformiertem und stark verengtem Beckeneingang. Konisch veränderte, unregelmäßige Acetabula.

Verschmälter, glockenförmiger Thorax. Enger Larynx und deutliche Verschmälerung der Trachea.

Kurze, plumpe, normal angelegte Muskeln. Reichlich überschüssige Haut im Nacken und Inguinalhernien beidseits.

Allgemein mäßige Stauung der Organe mit ausgedehnten Blutungen in den Lungen, kleine Blutungen subserös im linken Leberlappen, im Kleinhirn und im peripelvischen Fettgewebe.

Leichte chronische Dermatitis und Perichondritis im Bereich der Ohrmuscheln. Cataracta beidseits mit Hypoplasie des Corpus ciliare¹.

Histologische Untersuchungen. Histologisch zeigt sich eine generalisierte Störung sowohl des hyalinen wie auch des elastischen Knorpels. Die leicht vergrößerten, abgerundeten Chondrozyten liegen gruppenförmig angeordnet in einer vermehrten Intercellularsubstanz. Diese ist sehr inhomogen und zeigt in der PAS- und Alcianblaufärbung unregelmäßige, bald stark, bald schwach angefärbte Bezirke. Sie enthält außerdem zahlreiche Vacuolen, in denen sich häufig ganze Büschel von unmaskierten, zarten kollagenen Fasern nachweisen lassen (Abb. 8). Durch die Verbindung dieser Vacuolen kommt es vor allem in den zentralen Bezirken des Gelenkknorpels zu größeren Pseudocysten und Spalten. Letztere zerlegen den gelenknahen Knorpel, besonders im Bereich der größeren Gelenke, in zahlreiche Bruchstücke und führen

¹ Wir danken Herrn Prof. E. Landolt, Universitäts-Augenklinik, Zürich für die Untersuchung der Augen unserer beiden Patienten.

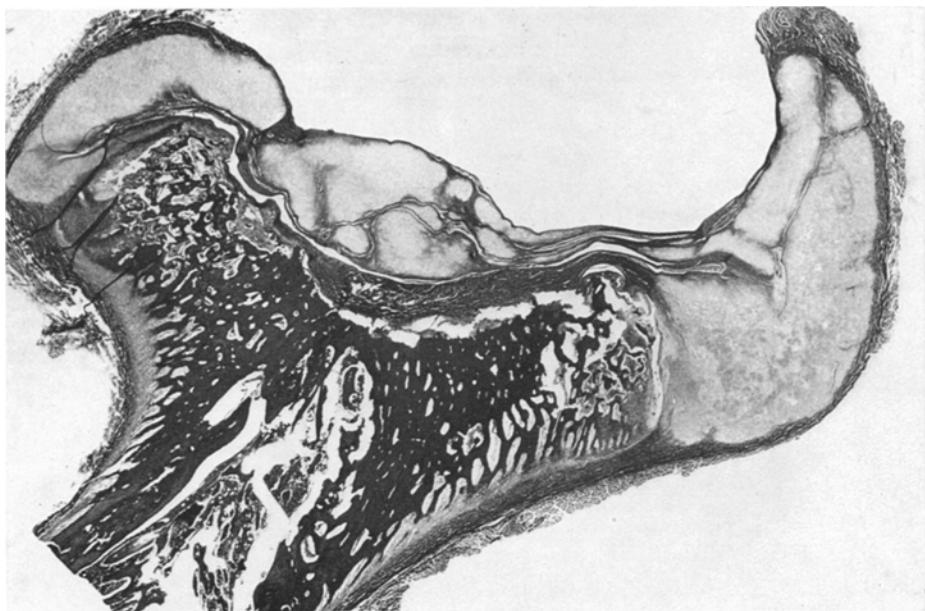


Abb. 7. Schwere Veränderungen des Gelenkknorpels der Fossa olecrani bei Patient 1, mit Verschmälerung und Fragmentation, Fibrose und ausgedehnten Spalten, vor allem in den zentralen Bezirken. v. Gieson. Vergr. 7,5 ×

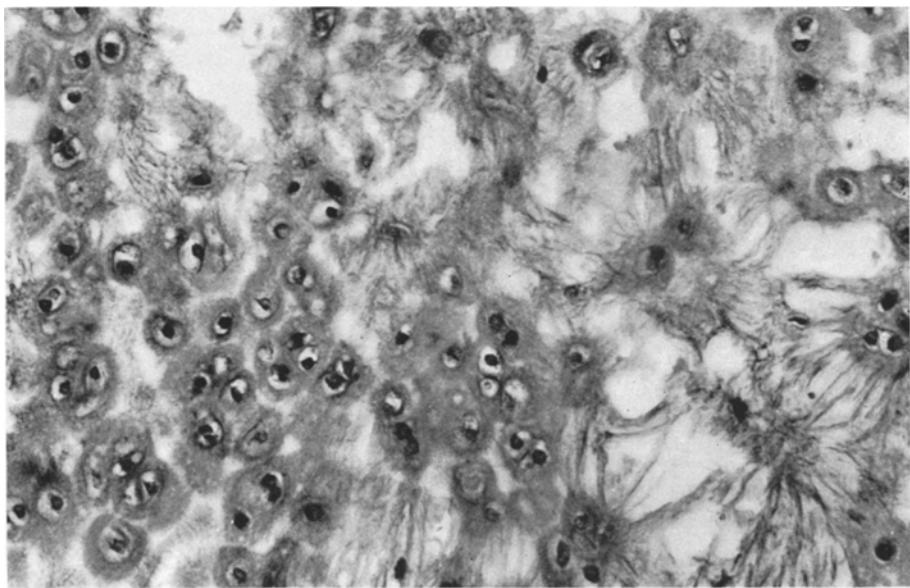


Abb. 8. Ruheknorpel mit Inhomogenität der Grundsubstanz, Vacuolisierung und Pseudostylenbildung. Die unmaskierten kollagenen Fasern treten als strahlenförmig angeordnete Büschel hervor. H.E. Vergr. 320 ×



Abb. 9. Fall 2 mit den typischen Zeichen des diastrophischen Zwergwuchses: extremer mikromeler Zwergwuchs, Autostopperdaumen, Varusdeformität der Beine

zur Bildung unregelmäßiger Gelenkflächen (vor allem im Bereich des Femurkopfes und der Fossa olecrani). In den zentralen Anteilen einiger großer Gelenke (Fossa olecrani, Abb. 7) ist der Knorpel fast völlig zerstört und durch Bindegewebe ersetzt.

Die Störung der *enchondralen Ossifikation* äußert sich in einer leichten Verschmälerung aller Zonen des Knorpels. Die kurzen und plumpen Säulen sind unregelmäßig angeordnet und bestehen aus abgeflachten und kleinen Zellen. Zwischen den Säulen liegt vermehrt Intercellularsubstanz. Die Ossifikationslinien sind oft unregelmäßig, girlandenförmig geschwungen und geknickt. Die neugebildeten Knochenbälllein enthalten sehr häufig zentral noch verkalkte Knorpelreste. Große, zum Teil frei im Mark liegende Knorpelinseln finden sich vor allem in den Lendenwirbelkörpern. In auffälligem Gegensatz zu den schwer veränderten zentralen Gelenkschnitten ist der Knorpel der peripheren Gelenkbezirke hingegen sehr gut erhalten, hypertrophisch, verbreitert und bildet kappenartige Wülste, sog. Zapfenepiphysen.

Fall 2

V., Mädchen, geb. 5. 11. 1971. $7\frac{1}{2}$ Monate nach der Geburt des 1. Patienten bringt die Mutter erneut ein mißgebildetes Kind zur Welt, nach einer Schwangerschaftsdauer von 28 Wochen.

Das Mädchen stirbt unter der Geburt und weist fast alle bei seinem Bruder festgestellten Mißbildungen in gleicher Schwere auf (Abb. 9). Nicht vorhanden sind lediglich die Skoliose der Wirbelsäule, die Hernien und die Gaumenspalte. Die Autostopperdaumendeformität ist noch auffallender ausgebildet, ebenso besteht eine deutliche Mikrognathie. Die totale Körperlänge beträgt 27 cm ($-3,3$ SD), das Körpergewicht 740 g ($-1,5$ SD). Auffallend ist eine sehr große vordere und hintere Fontanelle sowie ein relativ enger Larynx mit einer Weite von etwas über 1 mm. Serienschnitte durch den Larynx lassen einen kräftigen Petiolus erkennen. Auch bei der Patientin ist eine unvollständige Separation der Fußknochen vorhanden, die Ossa metacarpalia IV und V sind mit dem Os capitatum fusioniert. Wie beim Bruder findet man eine Hypoplasie des Cilarkörpers und eine doppelseitige Cataract; dazu kommt außer-

dem noch eine Verdünnung der Sclera sowie eine Persistenz der Tunica vasculosa lentis und der Arteria hyaloidea.

Diskussion

Die klinischen und radiologischen Zeichen des diastrophischen Zwergwuchses wurden anhand von über 170 Beobachtungen von verschiedenen Autoren ausführlich beschrieben. Umfassende Übersichtsarbeiten finden sich bei Walter (1968) und Walker (1972). Seither erschienen weitere Beiträge von Schuermans (1968, 1 Fall), Cittadini (1970, 2 Fälle), Brandt (1971, 2 Fälle), Perheentupa (1972, ca. 20 Fälle) und Taber (1973, 1 Fall).

Pathologisch-anatomische Untersuchungen sind dagegen nur vereinzelt erschienen. Kaplan untersuchte 1961 eine Biopsie aus der distalen Epiphysenlinie der Tibia bei einem 4jährigen Mädchen. Autopsieberufe wurden in der Folge publiziert von Salle, 1968 (bei einem 4 und einem 18 Tage alten Mädchen und einem 3 Tage alten Knaben, ohne Angaben der untersuchten Knochen und an nur zwei gut erhaltenen Ossifikationslinien), Tonini, 1966 (bei einem 60 Tage alten Knaben), Emr, 1968 (bei einem 5jährigen Mädchen, lediglich der Befund am Hüftgelenk wurde publiziert), Taber, 1973 (bei einem 3 Tage alten Knaben) und Kash, 1974 (Veränderungen der Halswirbelsäule und des Halsmarkes bei einem 3½-jährigen Mädchen).

In unseren beiden Fällen führten wir eine vollständige Autopsie durch und untersuchten alle Knochen, insbesondere auch diejenigen der distalen Extremitätsabschnitte und die Wirbelsäule. Dabei konnten wir die von den oben zitierten Autoren erhobenen Befunde weitgehend bestätigen und ergänzen.

Beim diastrophischen Zwergwuchs handelt es sich um eine generalisierte Störung des gesamten Knorpels, sowohl des hyalinen wie des elastischen Knorpels. Hauptläsion ist dabei die Inhomogenität der Intercellularsubstanz. PAS- und Alcianblau-positive Bezirke wechseln ab mit nur sehr schwach angefärbten Arealen. Dazu kommt eine ausgesprochene Vacuolisierung der Grundsubstanz. Im Bereich dieser ovalären bis unregelmäßig konturierten Vacuolen fehlt die Intercellularsubstanz völlig. Es sind nur noch die unmaskierten, anscheinend unveränderten kollagenen Fasern als zarte Büschel zu sehen. Sehr häufig konfluieren einzelne Vacuolen zu größeren Pseudocysten, welche ihrerseits zu Spalten zusammenfließen, deren Ränder aus fibrosiertem Knorpel bestehen. Durch diese Spalten, welche zum Teil bis an die Gelenkoberfläche heranreichen und häufig parallel zu dieser verlaufen, wird der Gelenkknorpel in zahlreiche Fragmente zerlegt. Am stärksten ist diese Fragmentation im Bereich der größeren Gelenke und hier vor allem in den zentralen Segmenten. Sie führt zu einer fast vollständigen Zerstörung des Femurkopfes. In den zentralen Segmenten der gabelförmig deformierten Fossa olecrani kommt es sogar zu einem fast völligen Ersatz des fragmentierten Knorpels durch Bindegewebe.

In einem sehr auffälligen Kontrast zu dieser Verschmälerung und Zerstörung der zentralen Segmente steht die Verbreiterung und Verdickung der lateralen Gelenkbezirke, welche eigentliche Zapfenepiphysen bilden. Auch hier weist die Intercellularsubstanz degenerative Veränderungen auf, die jedoch nicht über die Vacuolisierung hinausgehen. Während die Zapfenepiphysen und die gelenknahen Bezirke des Ruheknorpels bisweilen unmerklich ineinander übergehen, lässt sich zwischen Zapfenepiphysen und tieferen Knorpelschichten (d.h. proliferierendem Knorpel, Säulen- und Blasenknorpel) häufig eine deutliche, kuppel-

förmig gebogene Grenzlinie feststellen, welche aus einem schmalen Streifen proliferierenden Bindegewebes besteht.

Die generalisierte Läsion des Knorpels hat eine Störung der *enchondralen Ossifikation* zur Folge. Alle Knorpelschichten sind verschmälert, wenn auch meist nur in leichtem Ausmaß. Deutlich vermindert ist die Zahl der Chondrozyten im Ruheknorpel und proliferierenden Knorpel. Die Knorpelsäulen sind verkürzt, plump und unregelmäßig und bestehen aus wenigen kleinen Zellen. Zwischen den Säulen liegt reichlich Intercellularsubstanz. Die vasculäre Penetration im Bereich der oft etwas unregelmäßigen, girlandenförmig geschwungenen und geknickten Ossifikationslinie ist normal, ebenso ist das primäre Knochenmark unauffällig. Viele Knochentrabekel enthalten jedoch im Inneren noch größere Reste von verkalktem Knorpel. Die Persistenz solcher Knorpelinseln ist am auffälligsten in den lumbalen Wirbelkörpern, wo sie zum Teil frei im Markraum liegen. Die direkte, desmale Ossifikation ist normal.

Verschiedentlich wurden radiologisch feststellbare *Luxationen und Subluxationen*, meist großer Gelenke, beschrieben. Auch bei unseren Patienten fand man solche Subluxationen der Ellenbogengelenke, Fingergelenke und Hüftgelenke. Pathologisch-anatomisch läßt sich jedoch erkennen, daß es sich dabei nicht um echte Luxationen oder Subluxationen im anatomischen Sinn (d.h. um ein Auseinanderweichen der Gelenkflächen) handelt. Vielmehr stehen die Gelenkflächen untereinander in engem Kontakt, sind aber derart schwer deformiert, verbogen und abgewinkelt, daß die Achsen der am Gelenk beteiligten Knochen nicht mehr im üblichen Verhältnis zueinander stehen.

Eine pathologisch-anatomisch noch nie untersuchte Läsion stellt die *unvollständige Separation gewisser Phalangen, Metatarsalia und Tarsalia* dar. Bei beiden Kindern waren vor allem die Ossa metatarsalia IV und V betroffen. Diese Läsion dürfte dem verschiedentlich radiologisch beschriebenen Symphalangismus entsprechen (Grebe, 1955; Walker, 1968).

Zusätzlich zu der beim diastrophischen Zwergwuchs üblichen Verkürzung und Verplumpfung der Diaphysen der langen Röhrenknochen zeigen auch unsere Patienten noch eine starke Verbiegung des Schaftes (Walter, 1968; Taybi, 1963). Am schwersten verändert ist die Tibia, aber auch Femur und Humerus und sogar Metacarpalia, Metatarsalia und Phalangen sind betroffen. Schon radiologisch ließ sich eine auffallende konzentrische Ausrichtung der Trabekel auf einen Punkt ventral über dem Krümmungsscheitel der Tibia vermuten. Histologisch läßt sich der konvergierende Verlauf der plumpen, verbreiterten Knochenbälkchen sehr schön bestätigen. Auffallend ist dabei auch der starke Knochenumbau. Ventral findet im Bereich der Corticalis ein sehr starker Knochenabbau statt, während dorsal eine kräftige Knochenneubildung vorhanden ist. Interessant ist dieser Knochenumbau vor allem dadurch, daß er auch an Röhrenknochen stattfindet, die vermutlich nur geringer statischer Belastung durch den Muskelzug ausgesetzt waren (z.B. Phalangen). Es erhebt sich die Frage, ob in unseren beiden Fällen möglicherweise auch der Knochen von minderwertiger Qualität war.

Die interessantesten Veränderungen finden sich an der *Wirbelsäule*. Klinisch und radiologisch sind cervicale Kyphosen und Fehlbildungen der Wirbelkörper gut bekannt (Kaplan, 1961; Kanwar, 1963; Langer, 1965; Salle, 1966; Spranger, 1967; Walter, 1968). Pathologisch-anatomische Beschreibungen wurden bisher erst von Kash 1974 publiziert.

Die sehr ausgeprägte Kyphose der mittleren Halswirbelsäule ist bedingt durch eine keilförmige Verschmälerung der ventralen Segmente der Wirbelkörper C₅ und C₆ und in geringerem Maße auch von C₄. Während in den dorsalen Partien dieser Wirbelkörper ein kleiner Knochenkern nachgewiesen werden kann, bestehen die ventralen Partien nur aus hyalinisiertem Knorpel mit der beschriebenen vacuolären Degeneration der Intercellularsubstanz. Auf Höhe des Krümmungscheitels kommt es zu einer ganz massiven Verengung des Wirbelkanals auf 3 mm bis 4 mm in der Sagittalebene. Diese Einengung wird zwar etwas kompensiert durch die Verbreiterung in der Frontalebene, führt aber offensichtlich dennoch zu einer ganz massiven Kompression des Rückenmarkes. In beiden Fällen zeigt das abgeflachte Halsmark eine völlige Zerstörung der normalen Strukturen mit vollständigem Fehlen von Ganglienzellen und Bahnen. Das Rückenmark besteht lediglich noch aus einer undifferenzierten Masse von Gliafasern und -zellen sowie Kapillaren. Diese Läsion muß intrauterin entstanden sein. Sie dürfte am Exitus letalis wesentlich beteiligt gewesen sein, vor allem durch die Zerstörung der für die Zwerchfellatmung verantwortlichen, auf dieser Höhe liegenden motorischen Neurone. Wie zu erwarten, wirkte sie sich auch unmittelbar nach der Geburt aus: Das erste Kind starb unter den Zeichen eines Atemnotsyndroms. Hier verdient festgehalten zu werden, daß die meisten in der neonatalen Periode verstorbenen Patienten respiratorische Störungen aufwiesen (Taybi, 1963; Tonini, 1966; Salle, 1966; Walter, 1968). Es besteht die Möglichkeit, daß auch bei einigen von ihnen eine solche Kompression des Halsmarkes bestand.

Aber nicht nur im Neugeborenenalter verstorbenen Patienten kommt eine solche Rückenmarkskompression vor. Von Kash wurde kürzlich ein Fall eines 3½-jährigen Mädchens publiziert, das identische Veränderungen der Halswirbelsäule und eine gleichartige Kompression des Halsmarkes aufwies, mit Lähmungen der Beine und Entmyelinisierung der entsprechenden Bahnen. Auch die von Langer 1965 erwähnte Parese der oberen Extremitäten und Paralyse der Beine könnte sehr wohl durch eine gleichartige Läsion bedingt sein. Ob die bei unseren Patienten festgestellte vordere und hintere basiläre Impression zusätzlich noch von Bedeutung war, läßt sich nicht sicher angeben. Pathologisch-anatomisch ließ sich keine Schädigung der Medulla oblongata feststellen.

Von Wichtigkeit könnte aber die bei beiden Patienten festgestellte *Stenose des Larynx* sein. Bei unserem 2. Fall war der Larynx nur 1 mm weit und hatte einen relativ großen Petiolus der Epiglottis. Auch die Trachea war eng und der laryngotracheale Knorpel wies die üblichen Veränderungen im Sinne einer Inhomogenität und Vacuolisierung der Grundsubstanz auf. Die daraus resultierende Schwäche der Trachealwand und Komprimierbarkeit der Trachea könnte sehr wohl an der Entstehung des Atemnotsyndroms mitbeteiligt gewesen sein (Taber, 1973). Laryngotracheale Stenosen wurden auch von anderen Autoren gesehen (Walker, 1972; Taber, 1973).

In mehreren Berichten wird betont, daß die *Skoliose der Wirbelsäule* (Lamy, 1960; Mouledous, 1962; Kanwar, 1962; Paul, 1965; Ribierre, 1965; Tonini, 1966; Taber, 1973) bei Geburt nicht nachweisbar sei und erst auftrete, sobald das Kind seine Wirbelsäule belaste, d.h., sitzen und gehen lerne. Mindestens 9 Fälle (Tonini, 1966; Walter, 1968; Taber, 1973) neugeborener Kinder mit bereits ausgebildeter Skoliose sind aber aus der Literatur bekannt und auch unser 1. Patient wies als

Frühgeburt in der 35. Schwangerschaftswoche bereits eine deutliche, fixierte Skoliose auf.

Ein wichtiges diagnostisches Zeichen sind die meist doppelseitigen *Ohrmuscheldeformitäten*. Sie sind die Folge einer z.T. schon bei der Geburt vorhandenen oder in den ersten Tagen bis Wochen auftretenden subcutanen Blasenbildung. Nach Resorption der serösen Flüssigkeit bleibt ein deformierter, oftmals verkalkter und verdickter Ohrknorpel zurück (Lato, 1957; McKusick, 1964; Walter, 1968). Unsere beiden Patienten hatten makroskopisch normale Ohrmuscheln. Histologisch fand man jedoch eine ausgesprochene chronische Perichondritis und Dermatitis, während der elastische Ohrknorpel die üblichen Veränderungen zeigte (inhomogene Grundsubstanz, Vacuolenbildung, abgerundete und vergrößerte Chondrocyten).

Augenveränderungen wurden bisher nur von klinischer Seite publiziert (Stover, 1963) und bestanden in Bildung zahlreicher Stränge des Ligamentum pectinatum zur Iriswurzel. Solche Läsionen waren bei unseren beiden Patienten histologisch nicht nachweisbar, dagegen hatten beide eine Cataract und eine Hypoplasie des Ciliarkörpers. Das Mädchen wies außerdem noch eine Persistenz der Arteria hyaloidea auf und hatte verdünnte Skleren.

Der diastrophische Zwergwuchs ist eine autosomal recessiv vererbte Krankheit; entsprechend sind Erkrankungen von Geschwistern häufig publiziert worden. Consanguinität bestand in 4 Fällen der Literatur (Grebe, 1955; Taybi, 1963; Walter, 1968; Jäger, 1969). In unserem Fall sind Vater und Mutter Cousins 1. Grades.

Die Pathogenese der Krankheit ist noch ungeklärt. Es handelt sich um eine Läsion des hyalinen wie des elastischen Knorpels. Die Inhomogenität der Inter-cellularsubstanz lässt den Verdacht auf eine Störung der Synthese der Mucopolysaccharide aufkommen. Verschiedene, bei mehreren Patienten durchgeführte Bestimmungen der Mucopolysaccharide im Urin ergaben quantitativ wie qualitativ normale Werte (Capotorti, 1966).

Einige Autoren vermuten einen übergeordneten mesenchymalen Defekt (Lamy, 1960; Goidanich, 1966). Dafür sprechen könnten die häufig vorkommenden Hernien (Walker, 1972; Vazquez, 1968; Amuso, 1968), die überschüssige Haut im Nacken, die Augenveränderungen und die klinisch beschriebenen Störungen der Sehnen und Muskeln (Taybi, 1963). Die pathologisch-anatomischen Untersuchungen der Sehnen und Muskeln zeigten aber keine Besonderheiten und die von Tonini (1966) beschriebenen Klümpchen im Fettgewebe waren bei uns nicht sichtbar.

Literatur

- Amuso, S. J.: Diastrophic dwarfism. J. Bone Jt Surg. **50**, 113—122 (1968)
- Brandner, M., Briner, J.: Neugeborene mit diastrophem, thanatophorem Zwergwuchs und pränataler Verbiegung der langen Röhrenknochen. Fortschr. Röntgenstr. **119**, 451—456 (1973)
- Brandt, N. J., Fris-Hansen, B., Melchior, J. C.: Diastrophic dwarfism. Acta paediat. seand. **60**, 243 (1971)
- Capotorti, L., Iannaconne, G., Patanè, E., Lapi, A. S.: Nanismo diastrofico: studio clinico-radiologico e biochimico in un lattante. Riv. Clin. pediat. **78**, 544—561 (1966)
- Cittadini, G. F., Passariello, R.: Il nanismo diastrofico. Radiol. med. (Torino) **56**, 23—36 (1970)

- Emr, J., Herout, V. L.: Die Entwicklungsstörungen des Hüftgelenkes beim diastrophischen Zwergwuchs. *Beitr. Orthop. Traum.* **15**, 671—674 (1968)
- Goidanich, I. F., Lenzi, L.: Il nanismo diastrofico. *Chir. Organi Mov.* **54**, 255—270 (1966)
- Grandi, F., Paoletti, I., Paoletti, G.: Dell'achondroplasia di Parrot. (*Contributo clinico*) *Fracastoro* **53**, 1 (1960)
- Grebe, H.: Chondrodysplasia, vol. I, p. 430. Rom: Ed. dell'Istituto G. Mendel 1955
- Jäger, M., Refior, H. J.: Diastrophic Zwergwuchs. *Z. Orthop.* **106**, 830—840 (1969)
- Kanwar, K.: Morquio's disease. A report of six cases with review. *Indian J. Child Hlth* **11**, 289 (1962)
- Kaplan, M., Sauvageain, J., Hayem, F., Drapeau, P., Maugey, F., Boulle, J.: Etude d'un nouveau cas de nanisme diastrophique. *Arch. franç. Pédiat.* **18**, 981—1001 (1961)
- Kash, I. J., Sane, S. M., Samaha, F. J., Briner, J.: Cervical cord compression in diastrophic dwarfism. *J. Pediat.* **84**, 862—865 (1974)
- Lamy, M., Maroteaux, P.: Le nanisme diastrophique. *Presse méd.* 1977—80, 1960
- Langer, L. O.: Diastrophic dwarfism in early infancy. *Amer. J. Roentgenol.* **93**, 399—404 (1965)
- Lato, M. F. M., Severi, F., Ceccarelli, A.: Considerazioni cliniche su due casi di osteocondrodistrofico dell'accrescimento. *Aggiorn. pediat.* **8**, 189 (1957)
- McKusick, V.A., Milch, R. A.: The clinical behavior of genetic disease: selected aspects. *Clin. Orthop.* **33**, 22—39 (1964)
- Mouledous, P.: Un nouveau cas de nanisme diastrophique. *Toulouse méd.* **63**, 617—633 (1962)
- Paul, S. S., Rao, P. L., Mullick, P., Saigal, S.: Diastrophic dwarfism. A little known disease entity. *Clin. Pediat. (Phila.)* **4**, 95—101 (1965)
- Perheentupa, J.: Kolme periytyvää kasvuhäiriötä. *Duodecim* **88**, 63—65 (1972)
- Ribierre, M., Maroteaux, P.: Observation d'un nanisme diastrophique diagnostiqué le deuxième jour de la vie. *Arch. franç. Pédiat.* **22**, 1228 (1965)
- Salle, B., Picot, C., Vauzelle, J. L., Deffrenne, P., Monnet, P., François, R., Robert, J. M.: Le nanisme diastrophique. A propos de trois observations chez le nouveau-né. *Pediatrie* **21**, 311—327 (1966)
- Schuermans, J.: Le nanisme diastrophique. *Acta orthop. Belg.* **34**, 871—878 (1968)
- Spranger, J., Gerken, H.: Diastrophic Zwergwuchs. *Z. Kinderheilk.* **98**, 227—234 (1967)
- Stover, C. N., Hayes, J. T., Holt, J. F.: Diastrophic dwarfism. *Amer. J. Roentgenol.* **89**, 914—922 (1963)
- Taber, P., Freedman, S., Lackey, D. A.: Diastrophic dwarfism. Progress in Pediatric Radiology, vol. 4: Intrinsic diseases of bones, p. 152—166. Basel: S. Karger 1973
- Taybi, H.: Diastrophic dwarfism. *Radiology* **80**, 1—10 (1963)
- Tonini, A., Giardini, C., Corbetta, S.: Considerazioni su due forme di mesenchimopatia disgenetica del tessuto osteo-cartilagineo (condrodistrofia e osteogenesi imperfetta congenita). *Fol. hered. Path. (Milano)* **15**, 81—100 (1966)
- Vazquez, A. M., Lee, F. A.: Diastrophic dwarfism. *J. Pediat.* **72**, 234—242 (1968)
- Walker, B. A., Maloney, F. P., Scott, C. I.: Diastrophic dwarfism in infant, teenager and adult. *Birth defects: Original article series:* vol. 4, 234—241 (1968)
- Walker, B. A., Scott, C. I., Hall, J., Murdoch, J. L.: McKusick, V.A.: Diastrophic dwarfism. *Medicine (Baltimore)* **51**, 41—59 (1972)
- Walter, H.: Der diastrophische Zwergwuchs. Fortschritte der allgemeinen klinischen Human-genetik, S. 31—107. Stuttgart: Georg Thieme 1968

Dr. J. Briner
 Dr. M. Brandner
 Pathologisches Institut
 des Kantonsspitals Aarau
 CH-5000 Aarau
 Schweiz