

Niemann—Picksche Krankheit bei einem 11 $\frac{1}{2}$ Jahre alten Knaben

Von

I. GÁLFI, G. BATA und S. IMHOF

Kinderklinik der Medizinischen Universität, Pécs

(Eingegangen am 1. Oktober 1966)

Im Jahre 1914 teilte NIEMANN den letal ausgegangenen Fall eines 18 Monate alten Säuglings mit, der in vielfacher Hinsicht an die GAUCHERSche Krankheit erinnerte, aber nicht ganz mit ihr übereinstimmte [9]. Die ausführliche pathologische Beschreibung dieses Krankheitsbildes gab PICK im Jahre 1922. Die nach den ersten Beschreibern genannte NIEMANN-PICKsche Krankheit ist durch Hepatosplenomegalie, mentale Retardation und in etwa 60% der Fälle durch einen charakteristischen Augenhintergrundbefund gekennzeichnet. BLOOM und KERN [2] stellten fest, daß sich eine extreme Phospholipoidmenge in den vergrößerten Organen anhäuft. Die Untersuchungen von KLENK [8] stellten klar, daß es sich bei dem gespeicherten Phospholipoid um Sphingomyelin handelt.

In der Literatur hat man bisher etwa 120 Fälle mitgeteilt. Nach den größeren Literaturübersichten [3, 4, 11] progrediert die Krankheit in der Mehrzahl der Fälle rasch und endet tödlich noch vor dem zweiten Lebensjahr.

BESCHREIBUNG EINES FALLES

Am 19. Februar 1966 wurde ein 11 $\frac{1}{2}$ Jahre alter Knabe zwecks Untersuchung

der Ursache seiner Hepatosplenomegalie aufgenommen. Von einer Erkrankung in der aufsteigenden Linie der mütterlichen Familie weiß man nichts. Der Großvater väterlicherseits starb an Koronarokklusion, die Todesursache von zwei Onkeln des Vaters ist unbekannt, zwei Tanten starben an Tuberkulose. Der Vater hat 6 gesunde Geschwister, 1 Schwester ist im Alter von einigen Stunden aus unbekannter Ursache gestorben. Eine Verwandtenheirat ist in den Familien der beiden Eltern nicht vorgekommen. Juden haben in die Familien nicht eingeheiratet. Der Patient ist das zweite, außerehelich geborene Kind seiner Mutter. Der Vater und die Mutter haben keine weiteren gemeinsamen Kinder. Die Mutter hat außer dem Patienten zwei gesunde Kinder von zwei anderen Vätern, der Vater ein gesundes Kind von einer anderen Mutter. Nach Angaben der Großmutter ist der kranke Knabe im normalen Zeitpunkt zur Welt gekommen. Im Hinblick auf die ungeordneten Lebensverhältnisse stehen keine genauen Angaben über sein Säuglingsalter zur Verfügung. Soweit sich die Großmutter erinnert, hat sich der Knabe schlecht entwickelt, litt wiederholt an Lungenentzündung, an seiner Haut traten mehrmals entzündliche Veränderungen auf, wegen seines vorgewölbten Bauches hielt man ihn für rachitisch. Im Alter von 5 Jahren ist er wegen des auffallend großen Bauches, der verdickten Haut, des geschwollenen Gesichtes und der groben Gesichtszüge auf der II. Kinderklinik in Budapest untersucht worden. Schon damals tauchte der Verdacht auf eine Speicherungskrankheit auf, indessen wurde das



ABB. 1. Das Gesicht des Patienten ist geschwollen, die Lidspalte verengt, am Rumpf befinden sich Pigmentflecke. Die Projektion von Leber und Milz ist am Bauch bezeichnet

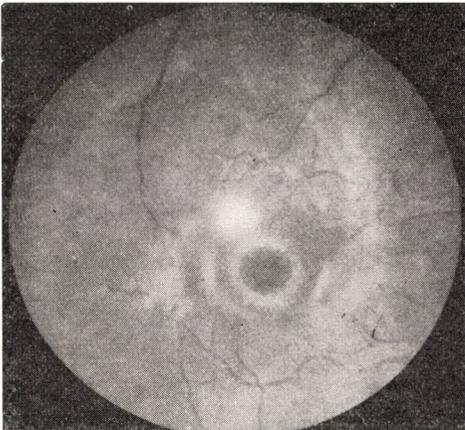


ABB. 2. Scharlachroter, scharf begrenzter, von einem schmalen grauen Hof umgebener Fleck in der Makula

Kind von den Eltern vor der genauen Diagnosestellung auf eigene Verantwortung nach Hause geholt. Der Junge lernt schwer, ist wiederholt sitzengeblieben. Er leidet häufig an Kopfschmerzen, klagt über ziehende Bauchschmerzen und bewegt sich schwerfällig.

Aufnahmestatus. Der Knabe ist 133 cm groß und wiegt 31 kg. Sein Brustkorb ist breit, der Körper gedrunken, der Bauch wölbt sich auffallend vor. Die blasse Haut ist am ganzen Körper besonders ausgeprägt am Gesicht verdickt, die Gesichtszüge sind grob, die Lidspalte ist eingeengt.

Die Thorax- und Bauchhaut weist mehrere linsengroße, bräunlich pigmentierte Flecke auf. Im Interskapularraum und lumbosakral sind unregelmäßige blaßblaue Gebiete zu sehen. Schleimhäute normal, kleine Lymphknoten, Lunge und Herz o. B. Leber reicht auf über den Rippenbogen, Milz kompakt, ihr unterer Pol reicht unter den Nabel.

In den Röntgenaufnahmen sind am Schädel und an den Röhrenknochen keine Veränderungen wahrnehmbar. Die Zahl der Verknöcherungskerne entspricht dem Alter. In beiden Lungenfeldern sieht man eine feine schneeflockenartige Miliarzeichnung, die Hiluslymphknoten sind gelappt vergrößert. Das etwas größere Herz zeigt eine normale Konfiguration. Nach dem Ergebnis der Schluckprobe sind keine Ösophagus-Varizen vorhanden.

Das EKG ist normal.

Die neurologische Untersuchung ergab, von einer geringfügigen Dysdiadochokinese abgesehen, nichts Pathologisches. Bei der psychologischen Untersuchung erwies sich die Intelligenz nach BINET-BOBERTAG um 3 Jahre und 3 Monate niedriger, als dem Alter des Patienten entspricht. Logische Zusammenhänge zwischen Ereignissen vermag er durch Hinweise zu erkennen, Zusammenhänge zwischen Mengen jedoch auch mit Hilfe nicht. Das Kombinationsvermögen ist schwach, das Gedächtnis mangelhaft, seine Schlußfolgerungen sind falsch. Er besucht die IV. Klasse, liest aber langsam, stockend, und den Inhalt des

gelesenen Textes vermag er nur zum Teil wiederzugeben. Er schreibt mit schweren orthographischen Fehlern. Die Zahlen beherrscht er nur bis 20. Seine mentale Retardation entspricht einer Debilität.

Bei der Augenhintergrunduntersuchung wurde in der Makulagegend ein scharf begrenzter scharlachroter Fleck von etwa

blasse Riesenzellen mit schaumigem Plasma und einem Durchmesser von 40—60 μ , die morphologisch mit den NIEMANN—PICKSchen Speicherungszenellen übereinstimmen.

Serum-Lipoidwerte beim Hungern: Gesamtlipoid 1162 mg%, Cholesterin 249 mg%, Cholesterinester 159 mg%, Phos-

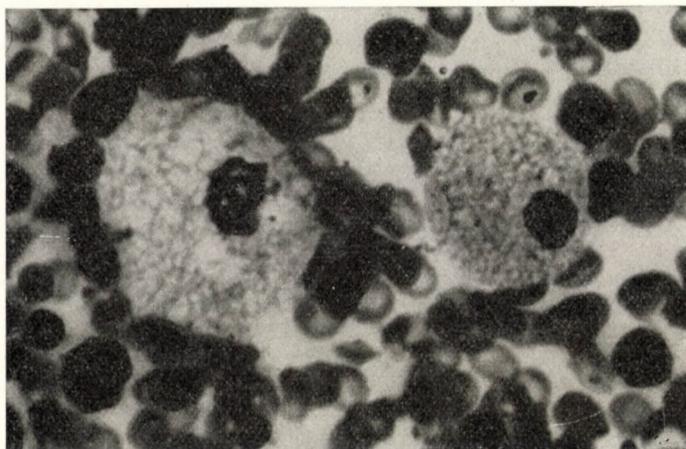


ABB. 3. Knochenmarkbild: Charakteristische NIEMANN-PICKSche Zellen mit stellenweise vakuolisiertem Plasma von schaumiger Struktur und exzentrischem, kleinem Zellkern
MAY-GRÜNWARD—GIEMSA, 800 \times

1/4 PD festgestellt, der von einem grauen Hof umgeben ist.

Laboratoriumsbefunde: Blutsenkungsgeschwindigkeit 16 mm/h; Erythro 4 700 000, Hb 14,9 g%, Färbungsindex 0,97, Hämatokrit 37%, Erythrozyten-Volumen 78 μ^3 , Leukozyten 6000; qualitatives Blutbild: Segmentkernige 30%, Eosinophile 2%, Monozyten 4%, Lymphozyten 64%. Im peripheren Blutausstrich waren vakuolisierte Lymphozyten auch bei wiederholter Untersuchung nicht anzutreffen. Thrombozytenzahl: 150 000.

Knochenmarkbefund: Zellreiches Mark mit normaler roter und weißer Blutzellbildung. In dem mit MAY—GRÜNWARD—GIEMSA-Lösung gefärbten Ausstrich sieht man zahlreiche stellenweise zwei, zumeist exzentrisch gelegene Kerne enthaltende

pholipoid 200 mg%.

Die Leberfunktionsproben zeigten keine pathologische Abweichung. Elektrolytwerte: Plasma-Na 143 maeq/l, K 5 maeq/l, Cl 108 maeq/l.

Serum-Gesamteiweißwert 6,8 g%, Albumin 70,2%, alpha₁-Globulin 1,8%, alpha₂ + β -Globulin 16,1%, gamma-Globulin 11,9%. Harnuntersuchung, Tuberkulin-Proben und Wassermann-Reaktion fielen negativ aus.

Zwecks Behebung der mit der Splenomegalie zusammenhängenden subjektiven Beschwerden des Patienten wurde am 3. VI. die Splenektomie ausgeführt. Die exstirpierte Milz hatte ein Gewicht von 750 g, war massiv, ihre Kapsel fleckig verdickt, zuckerglasurartig, ihre Schnittfläche gelblichbraun. Von der eine ähnliche Konsi-

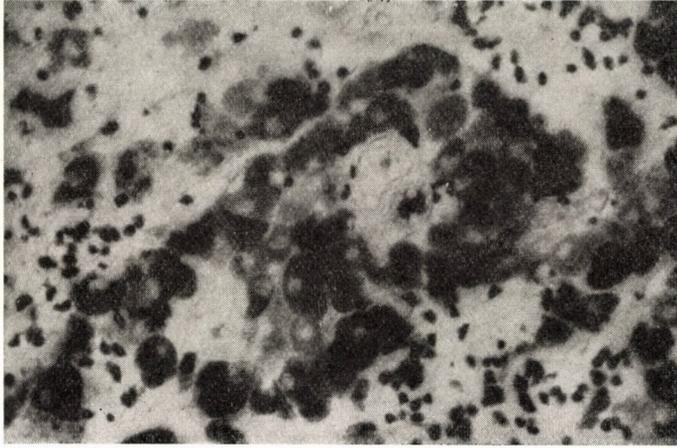


ABB. 4. BAKER-positive Gruppe von Speicherungszellen in der Milz, 160 ×

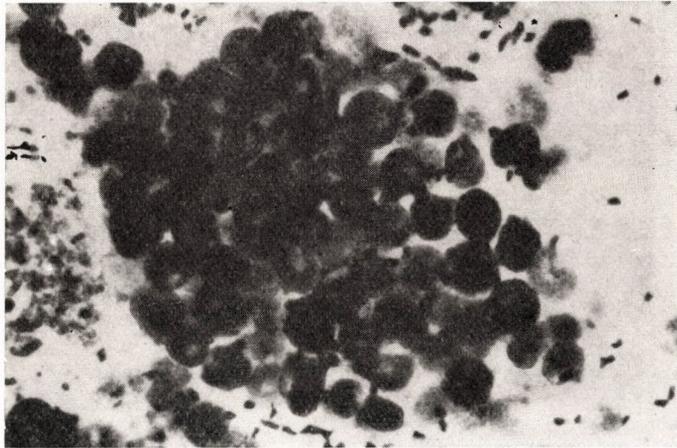


ABB. 5. BAKER-positive Speicherungszellen im Lymphknoten, 160 ×

stensa ufweisen den, ungewöhnlich blassen Leber sowie von den bräunlich verfärbten mesenterialen Lymphknoten wurden Proben zur histologischen Untersuchung entnommen. Bei der Operation fiel die massive Wandstruktur und bräunliche Verfärbung der Därme auf.

In den mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Paraffinschnitten sind im ganzen Milzparenchym zusammenhängende Felder zu sehen, die aus großen Zellen mit vakuolisiertem Plasma bestehen. Eine ähn-

liche Veränderung sahen wir eher in fokaler Form auch in den Lymphknoten. Lymphfollikelreste waren lediglich stellenweise zu erkennen. In der Leber beobachteten wir auf vielen Gebieten den vakuolösen Umbau der Parenchymzellen neben einer mächtigen Schwellung und schaumartigen Umbildung der die Sinus auskleidenden Kupfferschen Zellen. In den Gefrierschnitten derselben Organe trat mit Sudan-schwarz B und Scharlach R eine intensive Farbreaktion zutage.

Auf Grund dieser Resultate kann unzweifelhaft festgestellt werden, daß es sich um eine Lipoidspeicherungskrankheit handelt. Bei der histochemischen Analyse fiel die BAKERSche Reaktion in der Leber und Milz als auch in den Lymphknoten ausgesprochen positiv aus, während die nach Pyridin-Extraktion vorgenommene BAKER-Färbung negativ ausfiel. Eine intensive metachromatische Reaktion war den vakuolisierten Zellen entsprechend bei der Thionin-Färbung nach FEYRTER [5], aber auch bei Anwendung von Toluidinblau zu beobachten. Die PAS-Reaktion war vor allem in der Leber positiv, während in der Milz und in den Lymphknoten Positivität nur verstreut in Form kleinerer Granula anzutreffen war. Die im Knochenmarkausstrich und in der Subcutis des Exzindates von den pigmentierten Hautbezirken des Patienten enthaltenen Riesenzellen ergaben mit den obigen übereinstimmende Färbungsergebnisse.

Unter Berücksichtigung des histologischen Bildes bzw. der histochemischen Reaktionen darf festgestellt werden, daß der gespeicherte Stoff zur Gruppe der Phospholipide rechnet. Dagegen deutet die Negativität bzw. schwache Positivität der PAS-Reaktion auf einen Mangel bzw. lediglich auf eine diskrete Vermehrung der kohlenhydrathaltigen Lipidkomponente. Das Gewebsbild kann dementsprechend als charakteristisch für die NIEMANN—PICKSche Krankheit betrachtet bzw. die GAUCHERSche Krankheit ebenso wie andere Repräsentanten der Lipoidosen ausgeschlossen werden.

BESPRECHUNG DER UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

Nach dem Übersichtsreferat von VIDEBAEK [11] endeten von den bis 1949 zusammengestellten 73 NIEMANN—PICK-Fällen 33% bereits im ersten Lebensjahr, 43% im zweiten Lebensjahr letal, und nur einige Fälle

erreichten ein Alter von über 2 Jahren. CROCKER und FARBER [4] erwähnen insgesamt 8 über 2 Jahre alte Fälle. FORSYTHE [6] teilte 1959 weitere 3 chronische Fälle mit. TERRY, SPERRY und BRODOFF [10] referierten über den ältesten Patienten, der im Alter von 52 Jahren starb. Unter den erwähnten und den in den letzten Jahren beschriebenen Fällen der NIEMANN—PICKSchen Krankheit gibt es ebenfalls nur etwa 10, die älter waren als 10 Jahre. CROCKER und FARBER [4] äußern sich über diese chronischen Formen dahingehend, daß wenn der Patient die kritische Frühphase der Krankheit überlebt, er mehrere Jahre in gutem Zustand bleiben kann, weil der Prozeß dann schon verhältnismäßig gutartig verläuft und langsamer progrediert.

Anhand der anamnestischen Angaben darf angenommen werden, daß die Erkrankung in unserem Fall bereits im Säuglingsalter begann. Die Befunde der im Alter von 5 Jahren vorgenommenen ärztlichen Untersuchung bestärken diese Hypothese. Bei den unsererseits durchgeführten Untersuchungen konnten mehrere für die NIEMANN—PICKSche Krankheit bezeichnende Symptome nachgewiesen werden. Ein sozusagen obligates Symptom ist die Hepatosplenomegalie. In akuten Fällen tritt eher die Vergrößerung der Leber, bei der chronischen Form eher die der Milz ausgeprägt in Erscheinung. Die an den Mongolenfleck erinnernde Verfärbung und die sich wiederholenden makulo-papulösen Hauteruptionen passen in das Bild der von VIDEBAEK

beschriebenen charakteristischen Hauterscheinungen [11]. Schwere, zu Vernarbung führende Dermatitis bzw. ein maskenartiges Gesicht mit verdickter Haut sind auch von CROCKER und FARBER [4] bei einem 10- bzw. 15jährigen Patienten beschrieben worden.

Gleichfalls typisch für sämtliche Phasen der Krankheit ist das oben beschriebene Röntgenbild der Lungen. Im Falle derartiger Veränderungen kann histologisch die Infiltration der Lungen durch Riesenzellen mit schaumiger Struktur nachgewiesen werden [4].

Die bei einem großen Teil der in der Literatur mitgeteilten Fälle beschriebene mentale Retardation ist auch bei unserem Patienten offensichtlich vorhanden, ohne bewertbare neurologische Symptome.

Bei der NIEMANN—PICKSchen Lipoidose ist wie bei der zerebro-makulären Erkrankung — wenn auch nur in 60% der Fälle [7] — der für die Idiopia amaurotica familiaris bezeichnende kirschrote Fleck in der Makula und um diesen der durch die Lipoidinfiltration verursachte graue Hof anzutreffen. Sehnervatrophie kommt selten vor. Bei der Spätform des Leidens ist der Makula-Fleck — wie auch in unserem Fall — eher rötlichbraun.

Die Serum-Lipoidwerte sind in Übereinstimmung mit den Befunden mehrerer Autoren, von einer schwachen Vermehrung der Gesamtlipoide abgesehen, nicht erhöht. Dagegen fanden wir in sämtlichen untersuch-

ten Geweben und im Knochenmarksausstrich in großer Masse die charakteristischen Speicherungszellen, deren Lipoidnatur mit einfachen Fettfarbstoffen bestätigt werden konnte. Die Positivität der BAKERSchen Reaktion, die spezifischer als das Verfahren von SMITH und DIETRICH [1] ist, beweist die Anwesenheit von Phospholipoid in diesen Zellen.

*

Auch an dieser Stelle sei den Mitarbeitern des Pathologisch-Anatomischen Instituts für die histologischen Untersuchungen, insbesondere Herrn Prof. GY. ROMHÁNYI für seine Unterstützung, weiterhin Herrn Prof. M. MELCZER für die Untersuchung der Hautveränderungen, Herrn Dr. J. SEBESTYÉN für die ophthalmologischen sowie Herrn Chefarzt Dr. G. FARKAS für die neurologischen Befunde bestens gedankt.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei einem 11½ Jahre alten Knaben wurde die NIEMANN—PICKSche Krankheit festgestellt. Neben der Hepatosplenomegalie, der mentalen Retardation, dem positiven Augenhintergrundbefund und den charakteristischen Hautveränderungen konnte ein massenhaftes Vorkommen von phospholipoidspeichernden Riesenzellen in zahlreichen Organen nachgewiesen werden. Gegenwärtig ist der Patient beschwerdefrei.

LITERATUR

1. BAKER, J. R.: The histochemical recognition of lipine. *Quart. J. micr. Sci.* **87**, 409 (1946).
2. BLOOM, W., KERN R.: Spleens from Gaucher's disease and lipoid hystiocytosis; chemical analysis. *Arch. intern. Med.* **39**, 456 (1927).
3. CANMANN, M. F.: Niemann—Pick disease. *J. Pediat.* **24**, 335 (1944).
4. CROCKER, A. C., FARBER, S.: Niemann—Pick disease: a review of eighteen patients. *Medicine* **37**, 1 (1958).
5. FEYRTER, F.: Über ein sehr einfaches Verfahren der Markscheidenfärbung, zugleich eine neue Art der Färberei. *Virchows Archiv, path. Anat.* **296**, 645 (1926).
6. FORSYTHE, W. J., Mc KEOWN, E. F., NEILL, D. W.: Three cases of Niemann—Pick's disease in children. *Arch. Dis. Childh.* **34**, 406 (1959).
7. FRANÇOIS, J.: *L'hérédité en ophtalmologie*. Masson, Paris 1958.
8. KLENK, E.: Über die Natur der Phosphatide in der Milz in Niemann—Pick'scher Krankheit. *Z. physiol. Chem.* **229**, 151 (1934).
9. NIEMANN, A.: Ein unbekanntes Krankheitsbild. *Jb. Kinderheilk.* **79**, 1 (1914).
10. TERRY, R. D., SPERRY, W. M., BRODOFF, B.: Adult lipidosis resembling Niemann—Pick's disease. *Amer. J. Path.* **30**, 263 (1954).
11. VIDEBAEK, A.: Niemann—Pick's disease. Acute and chronic type? *Acta paediat. (Uppsala)* **37**, 95 (1949).

Dr. I. GÁLFI
Gyermekklinika
Pécs, Ungarn