

Stoffwechselerkrankungen im Kindes- und Jugendalter

Bearbeitet von
Hansjosef Böhles

1. Auflage 2016. Buch inkl. Online-Nutzung. 560 S. Softcover

ISBN 978 3 13 200721 5

Format (B x L): 17 x 24 cm

[Weitere Fachgebiete > Medizin > Klinische und Innere Medizin > Endokrinologie](#)

Zu [Inhalts-](#) und [Sachverzeichnis](#)

schnell und portofrei erhältlich bei


DIE FACHBUCHHANDLUNG

Die Online-Fachbuchhandlung [beck-shop.de](#) ist spezialisiert auf Fachbücher, insbesondere Recht, Steuern und Wirtschaft. Im Sortiment finden Sie alle Medien (Bücher, Zeitschriften, CDs, eBooks, etc.) aller Verlage. Ergänzt wird das Programm durch Services wie Neuerscheinungsdienst oder Zusammenstellungen von Büchern zu Sonderpreisen. Der Shop führt mehr als 8 Millionen Produkte.

eine Folge der Behandlung bei Patienten mit Lesch-Nyhan-Syndrom [414].

Merke



- Die im Kindesalter vorkommenden Nierensteine sind bis auf seltene metabolische Ausnahmen röntgendicht (→ Kalziumoxalat, Kalziumphosphat, Cystin).
- Die im Kindesalter selten vorkommenden Steine aus Harnsäure, Xanthin und 2,8-Dihydroxyadenin sind nicht röntgendicht.

Metaphylaxe von Nierensteinen

Um eine rezidivierende Konkrementbildung zu vermeiden, sind folgende **diagnostische und therapeutische Maßnahmen** sinnvoll [415]:

- mikroskopische Untersuchung des Urinsediments auf charakteristische Kristallformationen
- Untersuchung der Steinzusammensetzung, z. B. mittels Fourier-Transformations-Infrarotspektroskopie oder Röntgendifraktometrie (s. u. Kap. 9)
- Beurteilung der Kristalllöslichkeit von Cystin in Abhängigkeit des Urin-pH (→ Abb. 14.29). Unter Alltagsbedingungen sollte bei jeder Miktions über eine Woche der Urin-pH (pH-Stix) gemessen und aufgezeichnet werden (→ Urin-pH-Profil).
- Indikationsstellung zur Applikation pharmakologischer Wirkstoffe (→ Tab. 14.7).

14.2.4 Symptome metabolischer Erkrankungen am Skelett

Skelettveränderungen bei lysosomalen Speichererkrankungen

Ausgeprägte röntgenologisch erkennbare Veränderungen am Skelett liegen bei lysosomalen Speichererkrankungen vor. Unter ihnen sind es vor allem Erkrankungen, die Material in proliferierendem retikulohistiozytärem Gewebe abgelagern und im Knochenmark das normale blutbildende Markgewebe verdrängen (daraus resultierende Anämie und Thrombozytopenie) und zu einem gestörten Knochenumbau mit fokalem oder diffusem Abbau und reaktivem Anbau führen. Daraus lässt sich ein buntes röntgenologisches Bild ableiten, das aus einer mehr oder weniger deutlichen Osteoporose, aus Osteolysen und einer Osteosklerose besteht.

Mukopolysaccharidosen und Mukolipidosen

Siehe hierzu auch Kap. Mukopolysaccharidosen (S. 374), Kap. Mukolipidosen (S. 380).

Die radiologischen Veränderungen dieser Erkrankungsgruppe werden unter dem Namen **Dysostosis multiplex** zusammengefasst, die krankheitsspezifisch für MPS und Störungen des Glykoproteinstoffwechsels sind. Die wesentlichen **radiologischen Kennzeichen der Dysostosis multiplex** sind (→ Abb. 14.30) folgende:

- **Schädel:** Makrozephalie; J-förmig ausgezogene Sella turcica; verdickte Schädelknochen
- **Handskelett:** distale, V-förmige Deformität von Radius und Ulna. Die Phalangen sind verkürzt, erweitert und deformiert („Zuckerhutform“ oder Form eines „Geschosses“). Die Trabekulierung ist stark ausgeprägt und der kortikale Saum ist verschmälert.
- **Thorax:** „ruderblattförmige“ Rippen
- **Wirbelsäule:** Im lateralen Bild sind die Wirbelkörper oval und im ventralen Bereich mit einer stufen- bzw. hakenförmigen Ausziehung. Bei der MPS II wird nur selten ein thorakolumbalen Gibbus gefunden.
- **Becken:** Mickey-Mouse-Ohren-förmige Ossa ilia, Dysplasie der Epiphysen des Femurkopfs; Coxa valga

Merke



- MPS können radiologisch von Mukolipidosen durch den Schweregrad der Dysostosis multiplex unterschieden werden.
- Schwere Veränderungen finden sich bei MPS I-H, MPS VI, GM1-Gangliosidose Typ 1 und Mukolipidose Typ II. Bei der Mukolipidose Typ II treten die Skelettveränderungen früher als bei der MPS I-H auf. Sie sind an den Extremitäten stärker ausgeprägt, wogegen die Wirbelsäule weniger betroffen ist. Die Skelettveränderungen bei der GM1-Gangliosidose Typ 1 entsprechen jenen bei der Mukolipidose Typ II.
- Mittelschwere Veränderungen finden sich bei MPS II und MPS VI.
- Leichte Veränderungen finden sich bei MPS III (Morbus Sanfilippo, Skelettveränderungen nicht vor dem 18. Lebensmonat und Tendenz zur Normalisierung mit zunehmendem Alter), MPS I (Morbus Scheie), Mukosulfatidosen, Mukolipidose 1, GM1-Gangliosidose Typ II, Fukosidose, Mannosidose.

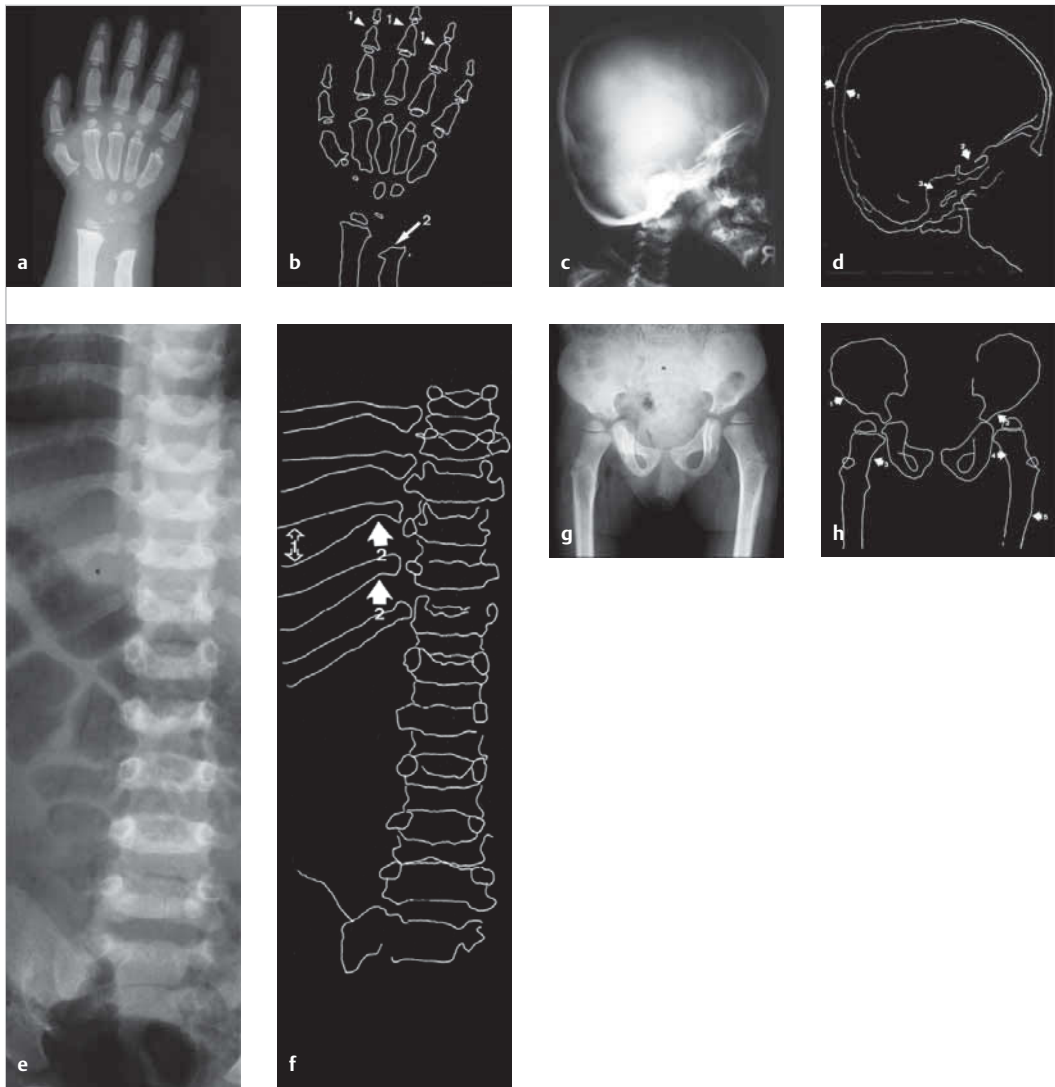


Abb. 14.30 Dysostosis multiplex.

- a Röntgenbild der Hand.
- b 1: Zuckerhutartige Phalangen (Pfeilspitzen). 2: V-Stellung der Gelenkflächen von Ulna und Radius.
- c Röntgenbild des Schädels.
- d 1: Verbreiterte Durchmesser der Schädelkalotte; 2: J-förmige Ausziehung der Sella turcica; 3: Sklerosierung des Felsenbeins.
- e Röntgenbild der Wirbelsäule.
- f 1: Weite Rippen; 1 + 2: ruderblattartige Rippen.
- g Röntgenbild des Beckens.
- h 1: Mickey-Mouse-Ohren-artige Beckenschaukeln; 2: dysplastisches Hüftgelenk; 3: steil stehender Schenkelhals.



Abb. 14.31 Mukopolysaccharidose IV, Typ Morquio. Wirbelsäulen- und Thoraxdeformitäten.

- Die radiologischen Skelettveränderungen bei der MPS IV (Morbus Morquio, ► Abb. 14.31) zeigen nicht die typischen Merkmale einer Dysostosis multiplex. Charakteristisch ist die Entwicklung einer Platyspondylie der Thorax- und Lendenwirbelsäule. Der Dens des Atlantookzipitalgelenks ist hypoplastisch. Es bestehen Coxa valga mit dysplastischen Veränderungen der Femurkopffepiphysen bei einer Hypoplasie der aze-tabulären Überdachung. Die Karpalknochen sind klein und irregulär verformt. Die distalen Abschlussplatten von Ulna und Radius stehen V-förmig zueinander.

Morbus Gaucher

Siehe hierzu auch Kap. Morbus Gaucher (S. 384).

Mit Skelettveränderungen muss in 50–75% der Patienten gerechnet werden. Sie sind durch die Überwucherung des Knochenmarkraums mit Gaucher-Speicherzellen und reaktivem Proliferationsgewebe bedingt. Hierdurch kommt es zu einem **Abbau und zur Zerstörung der normalen Knochenarchitektur mit**

- Osteopenie,
- Knochendestruktion,
- Osteosklerose,
- pathologischen Frakturen,
- ischämischen Nekrosen,
- subperiostalen Blutungen und
- Veränderungen der Kortikalis durch periostale Knochenneubildung.

Das Spongiosanetzwerk wird irregulär und grob und die Röhrenknochen verlieren ihre Taillierung, wodurch die für Morbus Gaucher typische **Erlenmeyerkolben-Deformität** entsteht. Der Spongiosaabbau kann sich durch „mottenfraßartige“ Veränderungen radiologisch erkennen machen. Die Kompakta erscheint verdünnt, teilweise destruiert und strukturell verändert. Die reaktiv entstehende Sklerose des Knochens imponiert irregulär und fleckig. Die Knochenstabilität ist in der Folge reduziert und Frakturen treten gehäuft, insbesondere im Schenkelhalsbereich, auf. Tumorartige Ansammlungen von Gaucher-Zellen (► Abb. 14.44) können unter Zerstörung der Kompakta nach außen in die Weichteile einbrechen und einen Knochentumor oder myeloproliferative Erkrankungen (Myelom, Leukämie, Hodgkin-Lymphom) vortäuschen [416].

Proliferierendes, Gaucher-Zellen enthaltendes Gewebe führt zu Gefäßkompressionen mit nachfolgenden aseptischen Knochennekrosen, typischerweise an den Femurköpfen. Sie werden aber auch im Kniebereich, an den Tali und den Humeri beobachtet. Bei akuten Gefäßverschlüssen treten starke Schmerzen und Schwellungen im betroffenen Extremitätenabschnitt auf. Sie sind von hohem Fieber, Leukozytose und stark erhöhter Blutsenkung begleitet. Diese Situation wird als **Knochenkrise** oder auch **Pseudoosteomyelitis** bezeichnet.

Merke



Ein wesentliches klinisches und röntgenologisches Merkmal des Morbus Gaucher ist die aseptische Knochennekrose.

Morbus Niemann-Pick

Siehe hierzu auch Kap. Morbus Niemann-Pick Typ A (S. 387), Kap. Morbus Niemann-Pick Typ B (S. 387), Kap. Morbus Niemann-Pick Typ C (S. 388).

Pathophysiologische Grundlage der Veränderungen ist die Speicherung von Phospholipiden in Histozyten. Die radiologisch erkennbaren Skelettveränderungen sind durch die Aufweitung der Markräume, die Verschmälerung der Kompakta und die Vergrößerung der Spongiosastruktur charakterisiert. Die typische Taillierung der Röhrenknochen fehlt in der Regel. Es besteht eine allgemeine Osteoporose.

Morbus Fabry

Siehe hierzu auch Kap. Morbus Fabry (S. 386).

Die Ansammlung von Ceramiden findet vor allem im Endothel und in der glatten Muskulatur des Gefäßsystems statt und führt damit zu einer Einengung durch Verkalkungen des Lumens. Ischämiefolgen am Skelett sind aseptische Knochennekrosen, wie auch bei anderen lysosomalen Speichererkrankungen [417]. Ausgedehnte Akroosteolysen einiger Zehen und Metatarsophalangealgelenke sowie Talusnekrosen wurden beschrieben [418]. Am Handskelett ist das Auftreten von fibroostotischen Veränderungen (Enthesiopathien) ein typisches Phänomen.

Chondrodysplasia punctata

Die Chondrodysplasia punctata beschreibt „spritzerartige“, bereits neonatal nachweisbare Verkalkungen, die unspezifisch sind. Sie kommen in folgender syndromaler Verknüpfung vor:

- peroxisomale Erkrankungen
- Chondrodysplasia punctata vom rhizomelischen Typ (► Abb. 14.32)
 - Röntgen: Verkürzung der proximalen Extremitäten (Humeri, Femura)
 - „Stippling“ der distalen Enden von Humerus und Femur
 - trapezförmige Form der Ossa ilia
 - weitere extraossäre Auffälligkeiten: ichthyosiforme Hautveränderungen, bilaterale Katarakte, multiple Gelenkkontrakturen, alle Kinder sind gedeihgestört und massiv geistig retardiert
- Mukopolidose II

- GM1-Gangliosidose
- Conradi-Hünermann-Syndrom
 - asymmetrischer Kleinwuchs, Skoliose, Katarakt, Ichthyose, Alopezie
 - Röntgen: diffus verteilte Kalzifikationen, Epiphysen und Wirbelkörperdefekte
- Greenberg Dysplasie
 - Hydrops fetalis, kurze Extremitäten
 - Röntgen: nicht ossifizierte Schädelkalotte
- CHILD-Syndrom
 - einseitig verkürzte Gliedmaßen, ichthyosiformes Erythroderma
 - Röntgen: einseitige Hypo- oder Aplasie einzelner Röhrenknochen

Skelettveränderungen bei Defekten der Cholesterinsynthese

Störungen der Cholesterinbiosynthese gehen häufig mit Skelettveränderungen einher. Darunter sind vor allem postaxiale Polydaktylien, eine Verkürzung des Daumens, eine rhizomele Verkürzung der Extremitäten und punktförmige Verkalkungen der Epiphysen zu finden. Eine Mikrozephalie wurde bei verschiedenen Enzymdefekten beschrieben. Beim **Sterol- $\Delta 14$ -Reduktasemangel, der Greenberg-Skelettdysplasie**, stehen die knöchernen Veränderungen im Krankheitsnamen. Heterozygote Genträger zeigen die hämatologisch problemlose Pelger-Huet-Kernanomalie [419]. Die Knochenveränderungen werden als „mottenfraßähnlich“ beschrieben. Betroffene Personen versterben jedoch bereits in utero [420].

Beim **Antley-Bixler-Syndrom** (Lanosterol-14- α -Demethylasemangel) zeigen sich radiologisch eine radiohumale Synostose, sowie gebogene Femurknochen. Die langen Röhrenknochen neigen zu Frakturen.

Das **Smith-Lemli-Opitz-Syndrom** (7-Dehydrocholesterolreduktase-Mangel) betrifft den letzten Schritt der Cholesterinsynthese. Es ist der häufigste Cholesterinsynthesedefekt. In fast allen Fällen besteht eine kutane Syndaktylie des 2. und 3. Zehs (► Abb. 14.33). Diese Fehlbildung ist jedoch auch ohne Störung des Cholesterinstoffwechsels sehr häufig.



Abb. 14.32 Chondrodysplasia punctata vom rhizomelischen Typ. Verkürzung des Humerus.



Abb. 14.33 Syndaktylie zwischen dem 2. und 3. Zeh bei Smith-Lemli-Opitz-Syndrom (7-Dehydrocholesterolreduktase-Mangel). Störung des letzten Schrittes der Cholesterinsynthese.



Merke

Bei der Arthritis urica ist das Auftreten meta- und epiphysärer Erosionen typisch.

Skelettveränderungen bei Glykogenspeichererkrankungen

Die Glykogenosen Typ I (Morbus von Gierke), Typ III, Typ IV und Typ VI können mit Skelettveränderungen einhergehen. Dazu gehören eine verzögerte Skelettreifung, eine generalisierte Osteoporose mit dünner Kompakta und grober Spongiosastruktur. Besonders hervorzuheben sind **Aufweitungen der Markräume**, vor allem der Metatarsaldiaphysen und der proximalen wie auch mittleren Phalangeschäfte.

Skelettveränderungen bei Hyperurikämie (Gicht)

Bei der stark ausgeprägten Hyperurikämie wie bei angeborenen Störungen des Purinstoffwechsels (Kap. Defekte des Purinstoffwechsels (S. 285)) kann es zu Uratablagerungen im Gewebe kommen. Das Ausfallen von Uratkristallen aus der Synovialflüssigkeit verursacht eine Synovitis. Prädilektionsstellen sind die Gelenke der unteren Extremitäten, insbesondere das Großzehengrundgelenk (Podagra!), aber auch Sprung-, Knie-, Hand- und Ellenbogengelenke können betroffen sein (Arthritis urica). Röntgenologisch ist die Gichtarthropathie erst bei chronischem Verlauf der Gicht erkennbar. Uratablagerungen (Gichttophi) werden erst nach Verkalkung direkt sichtbar. Gichttophi im Knochen verursachen epiphysär tiefe, ausgestanzte Defekte (Usuren) und zerstören die Knorpel-Knochen-Grenzlamelle sowie die Gelenkfläche. Gleichfalls können metaphysäre Osteolysen auftreten. Weitere Merkmale sind die Gelenkspaltverschmälerung, die subchondrale Entkalkung sowie die Periostverkalkung („Gichtstachel“).

Skelettveränderungen bei Störungen der Pyrimidinsynthese

Dihydroorotat-Dehydrogenase-Mangel (Miller-Syndrom, Kap. Dihydroorotat-Dehydrogenase-Mangel (Miller-Syndrom) (S. 411)):

- kraniofaziale Fehlbildungen und
- Extremitätenfehlbildungen

Skelettveränderungen bei Alkaptonurie

Die Alkaptonurie führt zu einer fortschreitenden Arthropathie der Wirbelsäule und der Hüftgelenke. Homogentisinsäurekristalle werden in den Bandscheiben und bei fortgeschrittenen Fällen auch im Knorpel der Hüftgelenke abgelagert und führen zu einer schwärzlichen Verfärbung der Gelenkflächen.

Skelettveränderungen bei Hypophosphatasie

Pathophysiologie und diagnostisches Vorgehen

Durch den Defekt sind die Knochenformation und die Dentition betroffen. Gemeinsamer Pathomechanismus ist die Störung des Transports und die lokale Anhäufung von Phosphat. Ursache sind Mutationen des ALPL-Gens (ALPL: Alkaline Phosphatase Liver/Bone/Kidney-Gene).

Radiologisch imponieren bei der schweren infantilen Form ein Caput membranaceum und kurze deformierte Extremitäten. Die Rippen sind kurz und dünn und viele Knochen zeigen keine oder eine nur irreguläre Ossifikation. Die Wirbelkörper sind kaum ossifiziert und die Schulterblätter und die Beckenknochen sind klein und haben Defekte der marginalen Verknöcherung.

Radiologisch am auffälligsten sind Ossifikationsstörungen, irreguläre, ausgefranst wirkende Metaphysen, in denen sich ungewöhnlich große osteolytische Defekte befinden. Die normale Trabekelzeichnung ist gestört; es findet sich häufig ein

Mischbild von Dichtezu- und -abnahmen. Wesentliche diagnostische Hinweise sind:

- auffällig niedrige Aktivität der alkalischen Phosphatase
- vermehrte Phosphoethanolaminausscheidung im Urin → Untersuchung: Aminosäuren
- Hyperkalzämie und Hyperkalziurie → evtl. Nephrokalzinose

Klinische Symptomatik

Es kommt zu einem vorzeitigen Verlust der Milch- wie auch der permanenten Zähne. Evtl. kommt es auch zu Kraniosynostosen und zu rachitischen Skelettdeformitäten.

Bei Erwachsenen sind die Knochen häufig verbogen mit Pseudofrakturen der langen Röhrenknochen. Es können ektopische Verkalkungen, insbesondere im Gelenkknorpel und den spinalen Bändern, bestehen.

Hypophosphatasia tarda: Bei der späten Form der Hypophosphatasie sind die Schädelnähte weit offen und die Fontanellen weit vorgewölbt. Die Venenzeichnung der Schädelkalotte ist sehr prominent.

Merke

Patienten mit einer relativ benignen Spätform fallen häufig nur durch vorzeitigen Zahnverlust auf.



Wann sollte daran gedacht werden?

Bei vorzeitigem Zahnausfall und gleichzeitig auffällig niedriger Aktivität der alkalischen Phosphatase.

Skelettveränderungen bei Rachitis

► **Pathophysiologie und Diagnose.** Die Ursache der Rachitis (s. u. Klinische Symptomatik des Vitamin-D-Mangels (S.169)) ist eine Osteomalazie, d.h. eine ungenügende Mineralisation der Knochenmatrix, verursacht durch Vitamin-D-Mangel oder Störungen des Kalzium- bzw. des Phosphatstoffwechsels. Die Osteomalazie manifestiert sich im Röntgenbild als Dichteminderung des Knochens mit verwaschenen, milchigen Spongiosastrukturen. Ein charakteristisches Merkmal sind die Looser-Umbauzonen. Sie repräsentieren unvollständige Insuffizienzfrakturen, die als Aufhellungslinien senkrecht zur Knochenachse verlaufen. Das Auftreten mehrerer Looser-Umbauzonen wird als Milkman-Syndrom bezeichnet.

Praxistipp

Typische radiologische Merkmale einer Rachitis (► Abb. 14.34)

- Auffälligkeiten vor allem in Bereichen des stärksten Wachstums
- Becherung und „pinselartige“ Auffaserung der z. B. Radius- oder Tibiametaphyse
- Verbreiterung der Wachstumsfugen
- Looser-Umbauzonen
- milchglasartige Spongiosastruktur
- Knochendeformitäten



Skelettveränderungen bei hypophosphatämischer Rachitis

Synonyme: Phosphatdiabetes, vitamin-D-resistente Rachitis.

Die radiologischen Auffälligkeiten entsprechen jenen der Vitamin-D-Mangelrachitis. Es bestehen vor allem Verkrümmungen der unteren Extremitäten (► Abb. 14.35).

Diastrophische Dysplasie

► **Pathophysiologie und Diagnose.** Grundlage der Erkrankung ist der Defekt eines für den transmembranösen Transport von Sulfationen verantwortlichen Peptids. In der Folge des entstehenden intrazellulären Sulfatmangels bleiben Proteoglykane untersulfatiert.

► **Klinische Symptomatik.** Patienten werden mit kurzen Extremitäten, Klumpfüßen und häufig einer Gaumenspalte geboren. Im ersten Lebensmonat entwickeln sich zystische Gebilde im Ohrknorpel, die zu Ohrdeformitäten führen.

Merke

Charakteristisch für die diastrophische Dysplasie ist der nach proximal versetzte, abgespreizte Daumen (Hitchhiker Thumb). Die veränderte Position des Daumens ist durch eine starke Verkürzung des Os metacarpale I bedingt. Es können sich auch Gelenkkontrakturen ergeben. Durch die Entwicklung einer Kyphose ist die Gefahr einer Rückenmarkskompression gegeben.



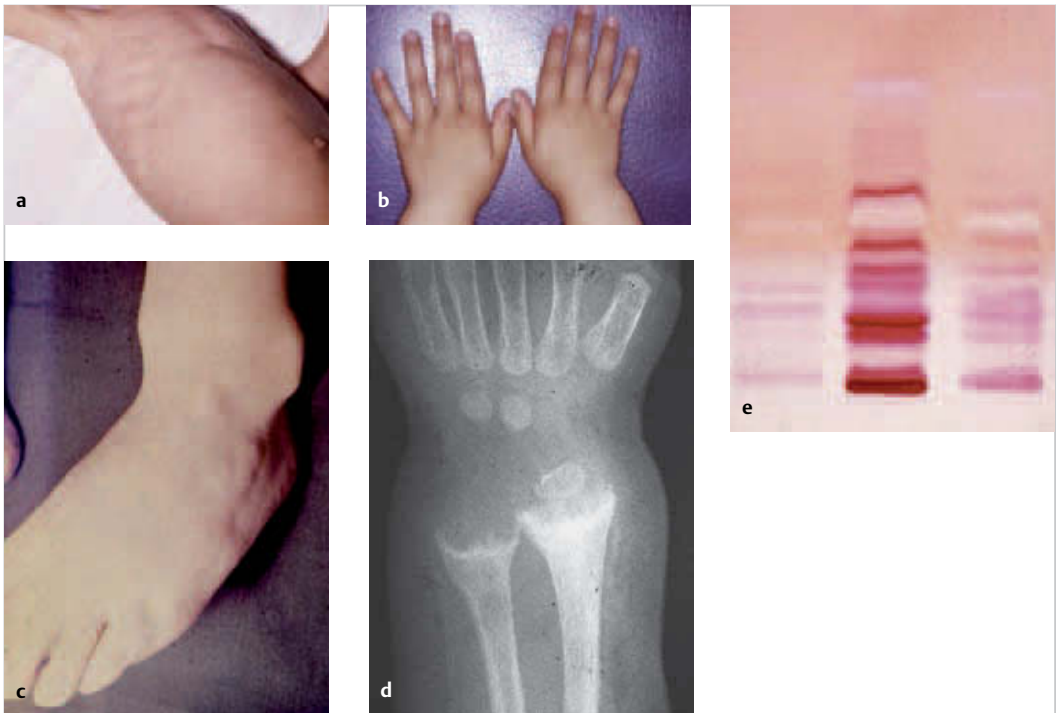


Abb. 14.34 Rachitismenkmale.

- a Rachitischer Rosenkranz.
- b Doppelhöckrigkeit des Handgelenks (Marfan-Zeichen).
- c Doppelhöckrigkeit der Malleolen (Marfan-Zeichen).
- d Becherung und Auffaserung von distaler Ulna und distalem Radius.
- e Hyperaminoazidurie als Ausdruck einer rachitischen proximal-tubulären Störung.

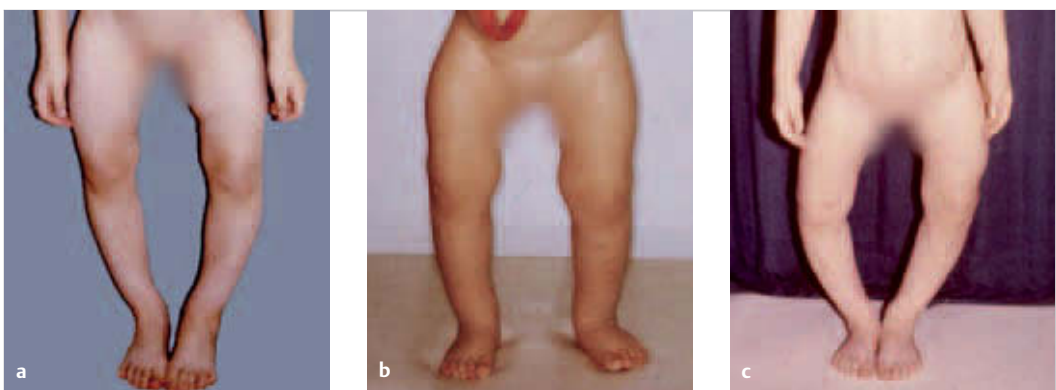


Abb. 14.35 Phosphatdiabetes. a, b und c: Typische Beinverkrümmung durch gewichtsbedingte Belastung.

Enchondromatose (Morbus Ollier)

Grundlage der Erkrankung sind Mutationen an den 2 Isocitratdehydrogenase-Genen IDH1 und IDH2. Sie ist charakterisiert durch multiple Enchondrome von Röhrenknochen, Rippen und Becken.

Merke

Schädel und Wirbelsäule sind von der Erkrankung nicht betroffen.



14.2.5 Symptome metabolischer Erkrankungen an der Haut

Petechien

Die Methylmalonazidurie (s.u. Abbau verzweigtkettiger Aminosäuren (S.110)) kann durch rezidivierende Petechienbildung und Akrozyanosen auf fallen.

Pigmentierung

Mitochondriale Erkrankungen

Mitochondriale Erkrankungen können von Auffälligkeiten der Haut wie Exanthemen, Pigmentveränderungen oder einer Hypertrichose (Kap. Hypertrichose (S.339)) begleitet werden [421] [422].

Hartnup-Erkrankung

Die Erkrankung wurde erstmals 1956 in London an Kindern einer Familie Hartnup beschrieben [423].

Pathophysiologie und diagnostisches Vorgehen

Ursache sind Mutationen des SLC6A19-Gens (SLC6A19: Solute Carrier Family 6 Member 19), welches das Transportprotein neutraler Aminosäuren im oberen Dünndarm sowie den proximalen renalen Tubuluszellen kodiert. Der Erkrankung liegt eine Resorptionsstörung neutraler Aminosäuren (Serin, Alanin, Threonin, Valin, Leucin, Isoleucin, Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan, Histidin, Glutamin, Asparagin) zugrunde. Wäre der Defekt auf die Niere beschränkt, wären keine klinischen Folgen zu erwarten; da essenzielle Aminosäuren aber durch Aminosäure-Recycling aus dem Darm

gewonnen werden, kommt es zu massiven Mangelerscheinungen. Vor allem der Mangel an Tryptophan führt zu einer ungenügenden Niacin-Eigensynthese des Körpers (Kap. Niacinmangel (S.410)). Zusätzlich entwickelt sich ein Serotoninmangel (s.u. Neurotransmitter (S.97)).

Im Urin imponiert in den meisten Fällen eine Hyperaminoazidurie und eine vermehrte Indikan-Ausscheidung (► Abb. 14.36b). Indikan entsteht aus dem im Stuhl aus Tryptophan gebildeten Indol.

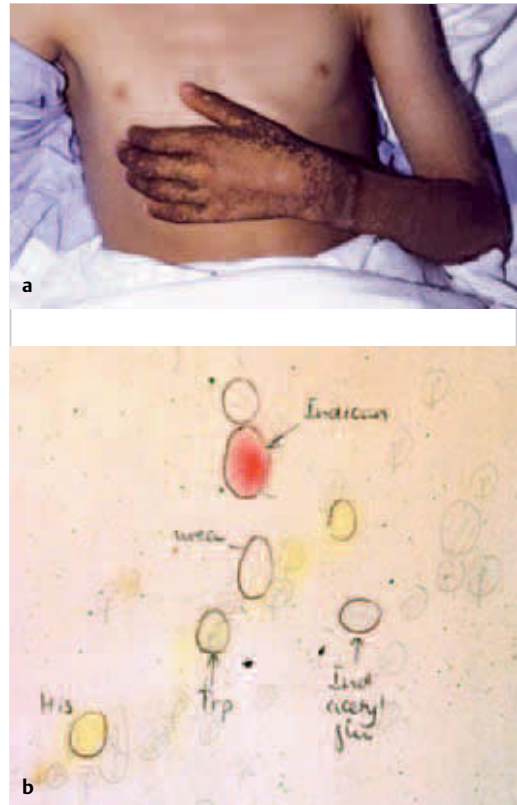


Abb. 14.36 Pigmentierung bei der Hartnup-Erkrankung.

- a Pellagraartige Hautveränderungen bei einem neurologisch beeinträchtigten Patienten mit Hartnup-Erkrankung.
- b Zweidimensionale Dünnschichtchromatografie der aus dem Urin extrahierten Indole. Im Urin des Patienten werden vermehrt Tryptophan (Trp) und seine Metabolite, vor allem Indikan, ausgeschieden (Anfärbung der Platte mit Pauly-Reagenz: diazotierte Sulfanilsäure).

Klinische Symptomatik

Krankheitsschübe werden durch Sonnenexposition, Fieber und fiebersenkende Medikamente ausgelöst. Die Schwerpunktlokalisationen der Erkrankung sind:

- **Haut:** pellagraartige Veränderungen, erythematöse Ekzeme (► Abb. 14.36a)
- **Darm:** rezidivierende Durchfälle
- **ZNS:** Ataxie, Lähmungen, Stimmungsschwankungen bis psychiatrische Auffälligkeiten
- **Immunsystem:** häufige Infektionen

Wann sollte man daran denken?

Starke Hautreaktionen auf Sonnenlicht bei Personen mit gleichzeitigen neurologischen Auffälligkeiten und Hyperaminoazidurie.

Pseudoxanthoma elasticum, Grönblad-Strandberg-Syndrom

Pathophysiologie und Diagnose

Dabei handelt es sich um eine angeborene Erkrankung des Bindegewebes mit einer zunehmenden Fragmentierung der elastischen Fasern und nachfolgender Kalzifizierung. Die genetische Grundlage ist meistens eine Mutation des ABCC6-Gens (ABCC6: ATP binding Cassette Subfamily C Member 6), wobei jedoch andere Gene den Phänotyp modifizieren können.

Klinische Symptomatik

Die klinischen Symptome beschränken sich auf Organe, die reichlich elastische Fasern enthalten. Eine Ausnahme ist die Lunge. Neben der Haut treten die häufigsten Probleme am Auge und an den Blutgefäßen auf:

- **Haut:** Erste Veränderung sind ca. ab dem 4. Lebensjahr bis zur Pubertät, meistens um das 10. Lebensjahr, in Form kleiner, leicht gelblicher papulärer Veränderungen erkennbar. Meistens wird die Diagnose erst im 2.–3. Lebensjahrzehnt gestellt. Es sind hauptsächlich der Nacken („schmutziger Nacken“), die Achselhöhlen und die Arm- sowie Kniebeugen betroffen. Die Haut verliert meist erst nach dem Kindesalter ihre Elastizität und wird faltig schlaff [424]. Viele Betroffene haben schräge Kinnfalten [425].
- **Auge:** In typischer Weise besteht eine Brüchigkeit der Bruch-Membran, sowie eine choroidale Neovaskularisation mit einem zunehmenden

Sehverlust. Eine typische Veränderung am Augenhintergrund ist die *Peau d'orange*.

- **Gefäßsystem:** Es ist vor allem die Lamina elastica interna mittelgroßer Arterien betroffen. Je nach betroffenen Gefäßen sind klinische Symptome Bluthochdruck, intermittierendes Hinken, rezidivierende Magenblutungen, Veränderungen der Herzklappen.
- **Verkalkungen:** Sie können in allen Organsystemen auftreten, vor allem aber in den Nieren, den Hoden, der Brust und im Bandapparat.

Wann sollte man daran denken?

Bei gelblich papulösen Hautveränderungen, „schmutzig“ aussehender Haut am Nacken und in Gelenkbeugen. Unklare gefäßbezogene Probleme.

Hyperlipoproteinämien

Siehe hierzu s. u. Kap. 14.3.6.

Xanthelasma, Xanthome.

Seborrhoisches Ekzem bei Biotinidase-Mangel

Das seborrhoische Ekzem ist durch schuppige, erythematöse Plaques gekennzeichnet. Es ist in talgdrüsenreichen Arealen betont, wozu die Kopfhaut, das Gesicht, Hautfalten und die „Schweißrinnen“ des vorderen und hinteren Rumpfes gehören. Bei dem durch den Biotinidase-Mangel ausgelösten multiplen Carboxylierungsdefekt zeigt sich ein über große Hautareale disseminiertes, erythematöses, fleckiges Ekzem. In typischer Weise tritt es jedoch perioral auf.

Merke



- Das Gehirn ist früher und schwerer betroffen als andere Organsysteme.
- Neurologische Auffälligkeiten, muskuläre Hypotonie, Lethargie, Krampfanfälle (Grand Mal und myoklonische Anfälle) und Ataxie sind die ersten klinischen Zeichen des Biotinidase-Mangels. Dazu können Seh- oder Hörstörungen kommen.
- Als klinisches Symptom tritt das seborrhoische Ekzem meistens erst etwas später auf [426].



Abb. 14.37 Palmoplantare Hyperkeratose bei Hyper-tyrosinämie Typ II (Richner-Hanhart-Syndrom).

Hyperkeratose (Ichtyose)

Bei folgenden Erkrankungen kann eine auffällige Hyperkeratose bestehen:

- Tyrosinose Typ II: punktförmige Hyperkeratosen an Fingern und Zehen (► Abb. 14.37)
- Dolichol-Kinase-Mangel (CDG-Syndrom Typ 1M) → Dolicholphosphat-Mangel
- multipler Sulfatase-Mangel: klinischer Phänotyp wie bei MLD + MPS Typ 1 + ichthyotische Hautveränderungen
- Morbus Refsum

Ulzerationen

► **Prolidasemangel.** Beginn der Symptome in den ersten 20 Jahren. Teilweise schwere therapieresistente Ulzerationen, vor allem an den Unterschenkeln. Leichte Ulzerationen (Gesicht, Handflächen und Fußsohlen). Chronische Lungeninfektionen, die an eine CF erinnern.

Merke

Prolidasemangel ist ein Risikofaktor für den systemischen Lupus erythematodes. Umgekehrt sollten Lupus-erythematodes-Patienten, vor allem mit einem Beginn im Kindesalter oder mit familiärer Häufung, auf einen Prolidasemangel untersucht werden.

► **Diagnostische Abklärung.** Massive Ausscheidung von Imidodipeptiden (Dipeptide mit einem N-terminalen Prolin oder Hydroxyprolin, insbesondere Glycylprolin).



Abb. 14.38 Angiokeratome bei Patient mit Morbus Fabry.

Wangenrötungen

► **Homozystinurie.** Homozystinuriepatienten fallen dem Betrachter durch einen marfanoiden Habitus auf. Sie sind Brillenträger (Myopie, Linsenluxation) und haben häufig gerötete Wangen.

Angiokeratome

Angiokeratome (► Abb. 14.38), die gedanklich sofort mit Morbus Fabry assoziiert werden, können auch auftreten bei:

- Fukosidose (Fukosidase-Mangel),
- β -Mannosidose (β -Mannosidase-Mangel),
- Morbus Schindler (α -N-Acetylgalaktosaminidase-Mangel),
- neuroaxonaler Dystrophie: Angiokeratome treten vor allem bei der Late-Onset-Form auf.