Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 17 (1961)

Artikel: Gluco-Amino-Phosphat-Diabetes (Syndrom von De Toni-Debré-Fanconi) und Störungen des Cystinstoffwechsels

Autor: Fanconi, G. / Prader, A.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-307502

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 09.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

D. K.: 616.056.7:616.633.455.623:616.633.478.6:616.632.112:616.612.008

Gluco-Amino-Phosphat-Diabetes (Syndrom von De Toni-Debré-Fanconi) und Störungen des Cystinstoffwechsels

Von G. Fanconi und A. Prader, Zürich

1. Teil von G. Fanconi

Geschichte

Die Syndrome, von denen wir heute berichten, lassen sich historisch auf drei verschiedene Entdeckungen zurückführen (s. Abb.):

Erste Wurzel: 1810 berichtete *Wollaston* in der Royal Society of London über einen neuen Typus von Blasensteinen, deren Substanz er für ein Oxyd hielt. Er schlug deshalb den Namen «cystic oxyd», d. h. Harnblasenoxyd vor. *Berzelius* wies einige Jahre später nach, daß es sich chemisch nicht um ein Oxyd handelt, und änderte deshalb den Namen in Cystinsteine um. Bald darauf wurde die Ausscheidung von Cystinkristallen im Urin ohne Steinbildung entdeckt (*Prout* 1820, *Strohmeier* 1824). Die Cystinurie war eine der vier Stoffwechselkrankheiten neben der Alkaptonurie, der Pentosurie und dem Albinismus, welche *Garrod* 1908 auf einen «inborn error of metabolism» zurückführte.

Zweite Wurzel: Die erste Erwähnung einer Cystinablagerung in verschiedenen Organen stammt von *Abderhalden* 1903. Er fand sie bei einem 21monatigen Kind, das an «Inanition» gestorben war. Er schlug vor, von familiärer Cystindiathese zu sprechen. Ähnliche Befunde erhob *Lignac* im Jahre 1924; die von ihm beschriebenen drei Geschwister wiesen eine schwere Rachitis, Nierenstörungen und Kleinwuchs auf. Beide Autoren hielten die Cystinose für eine besondere Manifestation der Cystinurie.

Dritte Wurzel: Von der Nephrologie ausgehend beschrieb 1931 *Fanconi* einen Fall von nephrotischer Form der renalen Glykosurie mit Rachitis. Als er bald darauf zwei weitere Fälle beobachtete, suchte er in der Literatur nach entsprechenden Beschreibungen, indem er als Leitmotiv einerseits eine Glykosurie kombiniert mit Hypophosphatämie, andererseits eine Rachitis kombiniert mit Glykosurie im frühkindlichen Alter benützte. So fand er den Fall, den *De Toni* 1933 als «renal rickets with diabetes», und denjenigen, den *Debré* u. Mitarb. unter dem Namen

«rachitisme avec néphrite et glycosurie» beschrieben hatten. 1936 schlug *Fanconi* für das Krankheitsbild, das bei diesen fünf Fällen vorlag, den Namen «nephrotisch-glykosurischer Zwergwuchs mit hypophosphatämischer Rachitis» vor.

Nach dem Erscheinen dieser Arbeit häuften sich die Publikationen: *Alexander Leafe* zitiert 1960 allein 74 Arbeiten, die seit 1936 über dieses Syndrom erschienen sind. Um bei dem Bilde zu bleiben: aus der dreifachen Wurzel entwickelte sich ein großer Baum. Bereits 1937 wiesen *Beumer* und *Wepler*, sowie *Freudenberg* (persönliche Mitteilung) auf die Ähnlichkeit des Syndroms mit der Cystinose hin. Und in der Tat konnte bald darauf *Fanconi* das Vorliegen einer Cystinose in einem seiner Fälle nachweisen. Wie *Hottinger* identifizierte *Bickel* 1952 die Cystinose vollständig mit dem nephrotisch-glykosurischen Zwergwuchs mit hypophosphatämischer Rachitis. Die Basler Schule *(Freudenberg-Hottinger-Berger)* ging sogar soweit, die Cystinurie als eine milde Form der Cystinose aufzufassen, so daß während einigen Jahren die drei Wurzeln des schematischen Baumes von Abb. 1 zu einem einzigen Stamm vereinigt wurden.

Dent jedoch wies nach, daß die rezessive, bzw. intermediär erbliche Cystinurie etwas ganz anderes ist, als das De Toni-Debré-Fanconi-Syndrom. Während bei der Cystinurie nur die dibasischen Aminosäuren Cystin, Lysin, Arginin und Ornithin in vermehrtem Maße in den Urin übergehen, handelt es sich bei dem De Toni-Debré-Fanconi-Syndrom um eine generalisierte Aminoacidurie, welche mindestens zehn Aminosäuren betrifft: es liegt ihm eine totale Insuffizienz des proximalen Tubulus zugrunde, während bei der Cystinurie wahrscheinlich nur das Enzym fehlt, das die tubuläre Rückresorption der dibasischen Aminosäuren bewerkstelligt (*Robson* und *Rose*).

Bei den Sippenuntersuchungen von Cystinosepatienten wurde allerdings gelegentlich eine «Cystinurie» bei Verwandten festgestellt, die teils der Cystin-lysinurie entspricht (*Bickel*, *Hooft* und *Herpol*, *Lecomte-Ramioul*), teils im Rahmen einer allgemeinen Aminoacidurie vorkam (*Pfändler* und *Berger*). Jedoch dürften Cystinlysinurie und Cystinose zwei ganz verschiedene Krankheiten sein.

Ferner gelang bald der Nachweis, daß das De Toni-Debré-Fanconi-Syndrom auch ohne Cystinose vorkommen kann. Dies trifft vor allem für die Erwachsenenform zu: *Wallis* und *Engle* konnten 1957 17 derartige Fälle aus der Literatur zusammenstellen. Außerdem sind Fälle ohne Cystinose und mit guter Prognose auch schon im Kindesalter beobachtet worden (*Fornara*, *De Toni*, *Prader* u. a.). Ich schlage vor, diese Fälle als primäre Form der Insuffizienz des proximalen Tubulus zu bezeichnen.

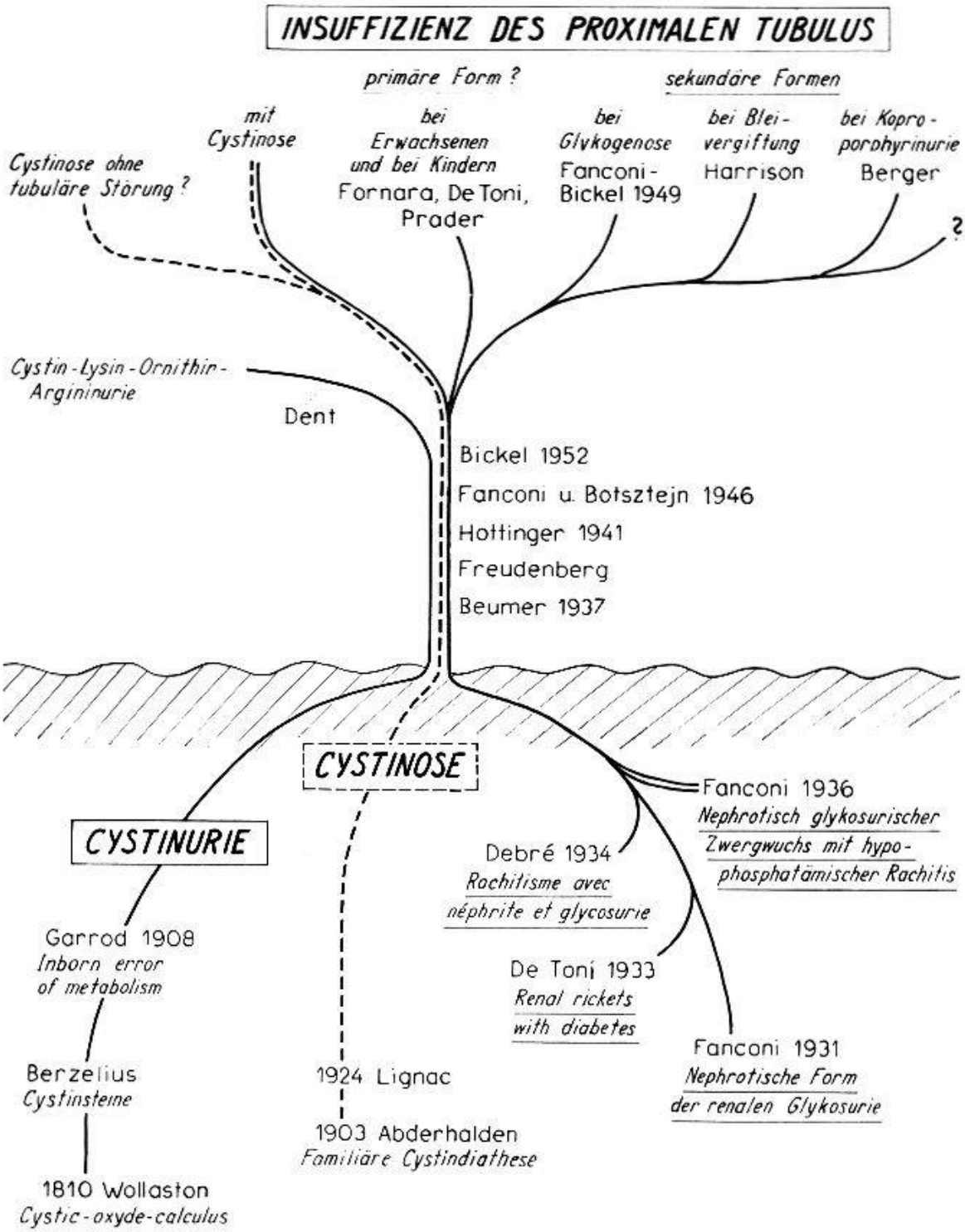

Abb. 1.

In den letzten Jahren ist eine sekundäre Form des Gluco-Amino-Phosphat-Diabetes nicht nur bei der Cystinose, sondern auch bei verschiedenen andersartigen metabolischen Störungen gefunden worden. *Fanconi* und *Bickel* haben sie bei der Glykogenose beschrieben: sie kommt bei der Wilsonschen Krankheit (Pseudosklerose), bei der familiären Koproporphyrie *(Berger)*, ferner bei der Bleivergiftung (*Chisolm* u. Mitarb.), bei der Quecksilbervergiftung und beim Myelom vor.

Jonxis hat bei der gewöhnlichen Vitamin-D-Mangelrachitis eine Aminoacidurie nachgewiesen, und *Fanconi* beobachtete außerdem noch eine tubuläre Acidose, die aber wegen der Hypercalciurie bei leicht erniedrigtem Serumcalcium als eine distal-tubuläre Störung aufzufassen ist.

Übersicht über die gestörten Funktionen des proximalen Tubulus

Die Differenzierung der mannigfaltigen tubulären Funktionen hat erst in den letzten 25 Jahren Gestalt angenommen. Dem mit dem Namen De Toni-Debré-Fanconi bezeichneten Syndrom liegt eine weitgehende Insuffizienz des proximalen Tubulus, nicht nur diejenige eines einzigen Enzyms zugrunde. In der Tat konnten *Clay*, *Darmady* und *Hawkins* durch Mikrodisektion des Nephrons eine hochgradige Verschmälerung des ersten Teiles des proximalen Tubulus (swan like neck), sowie eine Verkürzung des ganzen proximalen Tubulus auf 0,4–0,6 cm (normale Länge 1,4 cm) nachweisen.

Es besteht vor allem eine Insuffizienz der Rückresorption sehr vieler Substanzen des glomerulären Ultrafiltrates. Auch Wasser dürfte ungenügend rückresorbiert werden, was teilweise wenigstens die frühzeitig auftretende Polyurie erklärt. Vor allem ist die Rückresorption vieler wertvoller Stoffe mangelhaft, so diejenige der Aminosäuren, der Glukose, der Phosphate und des Kaliums.

Die eben erwähnten Substanzen, die im Serum und Ultrafiltrat nur in geringer Konzentration vorkommen, werden absolut in viel kleinerer Menge rückresorbiert als die Hauptionen des Serums Na^+ und Cl^+; dies erklärt die Neigung zur Hypoelektrolytämie bei der Insuffizienz des proximalen Tubulus. Man nimmt an, daß Na aktiv durch enzymatische Prozesse rückresorbiert wird, Cl und Wasser dagegen sollen sekundär zum Na mitgehen. Ich möchte die Hypothese aufstellen, daß bei Insuffizienz des proximalen Tubulus dieses ausbalancierte Zusammengehen von Na und Cl gestört ist und zwar in dem Sinne, daß mehr Cl als Na rückresorbiert wird. Eine Verschiebung des pH im Tubulusinnern nach der alkalischen Seite wird durch eine verminderte Rückresorption des Bicarbonats und der übrigen Anionen verhindert. Mit meiner Hypothese lassen sich viele Phänomene bei der Insuffizienz des proximalen Tubulus erklären, so zum Beispiel die hyperchlorämische Acidose sowie die von uns mehrfach gemachte Beobachtung, daß solche Patienten nach NH_4Cl-Belastung einen sauren Urin produzieren können, weil die Acidogenese des distalen Tubulus viel weniger gestört ist als bei der distal-tubulären hyperchlorämischen Acidose Albrights.

Auch der hyperchlorämischen Acidose, die sich nach einer *Ureterosigmoidostomie* bei der Blasenektopie einstellt, liegt eine Diskrepanz in der Rückresorption des Cl und Na

durch die Colonmucosa zugrunde: die Cl-Ionen werden viel leichter rückresorbiert als die Na-Ionen. Nach meiner Hypothese wäre dies auch bei dem insuffizient gewordenen proximalen Tubulus der Fall.

Ferner haben *Bank* und *Schwartz* gezeigt, daß die Rückresorbierbarkeit der Anionen je nach ihrer chemischen Natur variiert, und daß die Fähigkeit, das Tubulusepithel zu durchdringen, abnimmt in der Reihenfolge: SCN^- Cl^- HPO_4^{--} SO_4^{--} $Fe(CN)_6^{--}$. Es ist durchaus plausibel, daß bei einer Störung der Rückresorption im proximalen Tubulus diese Unterschiede noch akzentuierter werden. Dazu kommt, daß die im Verhältnis zum Cl schlechter rückresorbierbaren Anionen: Phosphate, Sulfate und organische Säuren im Tubulusinnern zur Neutralisation der überschüssigen Na zurückgehalten werden. Daher die schon von *Debré* 1934 und von mir 1936 nachgewiesene hohe titrierbare Acidität des Urins. Möglicherweise werden gewisse Anionen nicht nur nicht rückresorbiert, sondern sogar in den Tubulus hinein sezerniert. *Fellers* und *Nicolaidou* konnten dies tatsächlich für die Zitronensäure beim De Toni-Debré-Fanconi-Syndrom nachweisen. Diese Autoren vermuten, daß die Phosphate sich analog verhalten. Allerdings erfolgt in der Regel eine Phosphatsekretion im distalen Tubulus.

Die große Schwierigkeit, festzustellen, wieviel im proximalen Tubulus rückresorbiert und wieviel ausgeschieden wird, besteht darin, daß der proximale und der distale Tubulus zwei voneinander weitgehend unabhängige Organe sind, die geradezu entgegengesetzt wirken können. Die Funktion des proximalen Tubulus besteht in erster Linie darin, obligat Stoffe aus dem Primärharn rückzuresorbieren, diejenigen des distalen Tubulus, durch hormonal gesteuerte, fakultative Rückresorption bzw. Sekretion die Zusammensetzung des Urins so zu modifizieren, daß die Homœostase der Körperflüssigkeiten gewahrt wird.

Bei der Insuffizienz des proximalen Tubulus braucht die Acidogenese nicht stark beansprucht zu werden, weil infolge der überschüssigen Cl-Rückresorption im proximalen Tubulus die sauren Metaboliten bereits weitgehend abgepuffert sind (hohe titrierbare Acidität). Zur Ausscheidung der im Blute angereicherten Cl-Ionen kommt hauptsächlich die Ammoniogenese in Frage, da die Cl-Ionen starke Kationen zur Neutralisierung erfordern. In der Tat kann, wie schon *Fanconi* 1936 nachgewiesen hat, die Ammoniogenese gesteigert sein. An sich ist die Acidogenese nicht gestört, deswegen kann bei Säurebelastung ein saurer Urin produziert werden. Warum bei der proximal-tubulären Acidose eine Hypocalciurie besteht, ist nicht leicht zu erklären.

Wir können demnach heute *drei Pathogenesen einer renalen Acidose* auseinanderhalten: 1. Die Acidose infolge glomerulärer Insuffizienz, wo-

Tabelle 1

Acidose infolge Insuffizienz des:	Serum	Urin	Nephrocalcinose	Hauptsächliche Osteopathie
Glomerulums.....	RN ↑, P ↑,	P ↓, Ca ↓	0	Fibroosteoklasie
proximalen Tubulus	RN n, P ↓, Cl ↑	P ↑, Ca ↓	0	Osteomalacie
distalen Tubulus ...	RN n, P ↓, Cl ↑	P ↑, Ca ↓	+	Osteomalacie

RN = Reststickstoffe, P = Phosphat, Ca = Calcium, ↑ = erhöht, ↓ = erniedrigt, n = normal.

bei die sauren Stoffwechselschlacken wie die Phosphate im Blute sich anhäufen, daher die Hyperphosphatämie; der Urin geht seines Hauptpuffers, des Phosphates verlustig, daher die Acidose; 2. die Acidose infolge Überwiegens der Cl- gegenüber der Na-Rückresorption im proximalen Tubulus, die mit Hypocalciurie einhergeht; 3. die distal-tubuläre Acidose Albrights, die erstens durch die überschießende Cl-rückresorption wie im proximalen Tubulus, zweitens durch Versagen der Acidogenese und/oder der Ammoniogenese zustande kommt (s. Tab. 1).

Eine Hypocalciurie kombiniert mit Hyperphosphaturie findet sich auch beim chronischen *Phosphatdiabetes*, was Anlaß zu mannigfaltigen Hypothesen gegeben hat. Man hat Anhaltspunkte dafür, daß dem chronischen Phosphatdiabetes eine Überempfindlichkeit des Nierentubulus auf das Parathormon zugrunde liegt *(Harrison)*. Nach der neuesten Auffassung von *Terepka*, *Dowse* und *Neuman*, wonach das Parathormon die Rückresorption des Calciums und der Phosphate im proximalen Tubulus fördert, dagegen die Ausscheidung und zwar nur der Phosphate im distalen Tubulus steigert, wäre die Hyperphosphaturie und die Hypocalciurie beim Phosphatdiabetes recht gut erklärt. Im Sinne der Neumanschen Hypothese ist auch die auffallende Tatsache zu deuten, daß beim Hypoparathyreoidismus eine Normo- oder gar eine Hypercalciurie bestehen kann, trotz niedrigem Serum-Ca-Wert, weil die Ca-Rückresorption im proximalen Tubulus ohne die Wirkung des Parathormons ungenügend erfolgt.

Übersicht über die bisher bekannten Störungen der proximalen Tubulusfunktion

Man kann monosymptomatische und polysymptomatische Formen der Insuffizienz des proximalen Tubulus unterscheiden. Die Syndrome sind schon recht zahlreich. Sicher werden mit der Zeit deren noch mehr entdeckt werden, besonders wenn man bedenkt, daß an der Resorption der 26 Aminosäuren eine ganze Reihe von Enzymen beteiligt sein müssen,

Tabelle 2

Insuffizienz des proximalen Tubulus

Wasser	Glukose	Aminosäuren			Acid. citr.	P	Cl	(HCO_3)	Na	K		Vererbung			
												rezessiv		dominant	
		total	dibas.	Glykokoll								einf.	geschl. geb.	einf.	X-chromos.
											Monosymptomatisch				
+											Diabetes insipidus renalis		●		
						++					Chron. Phosphatdiabetes				
						−					Pseudohypoparathyreoidismus				
	+										Renale Glykosurie			●	
			+								Cystin-Lysinurie	●	●		
				+							Glycinurie (*de Vries* et al.)			●	
											Polysymptomatisch				
											De Toni-Debré-Fanconi Syndrom				
											primär				
											sekundär: bei Cystinose	●			
+	+	+			++	++	+	(+)	+	+	bei Glykogenose				
											bei Koproporphyrie	●			
											bei Wilsonscher Kr.	●			
	+					+					Diabetes gluco-phosphaticus (*McCune*)				
	+	+									Diabetes gluco-aminicus (*Juillard* u. *Piguet*)	●			
				+		+					Diabetes phosphatico-glycinicus (*Dent*)				

+ = tubuläre Rückresorption vermindert, ++ = zusätzliche tubuläre Sekretion?, − = tubuläre Rückresorption erhöht.

die wie bei der Cystin-Lysinurie oder der Glycinurie isoliert defekt sein können (s. Tab. 2).

Zusammenfassung

Nach der Schilderung der Entdeckungsgeschichte des sekundären und primären Glukoaminophosphatdiabetes wird eine Übersicht der heute bekannten Funktionsstörungen des proximalen Tubulus sowie der verschiedenen Formen der renalen Acidosis gegeben.

Résumé

Après avoir exposé l'histoire de la découverte du diabète glucoaminophosphatique secondaire et primaire, l'auteur donne une vue d'ensemble des troubles fonctionnels connus du tubulus proximal ainsi que des diverses formes de l'acidose rénale.

Riassunto

Dopo una descrizione della storia della scoperta del diabete glycoaminofosfatico secondario e primario si passa in rassegna l'insieme dei disturbi funzionali del tubulo prossimale oggi conosciuti e delle diverse forme di acidosi renale.

Summary

After a description of the history of the discovery of the secondary and primary gluco-amino-phosphate-diabetes, a survey is given of the functional disorders of the proximal tubule, as known today, as well as of the different kinds of renal acidosis.

Abderhalden F.: Familiäre Cystindiathese. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **38,** 557 (1903).

Bank Norman und *Schwartz W. B.:* The Influence of Anion Penetrating Ability on Urinary Acidification and the Excretion of Titratable Acid. J. clin. Invest. **39,** 1516 (1960).

Berger H.: Aminoacidurie und Hyperaminoacidurie. Bibl. paediat. (Basel) **1959,** Fasc. 71.

Berger H. u. Mitarb.: Schwere Ariboflavinose, Spätrachitis und Amindiabetes bei chronischer erblicher Koproporphyrie. Int. Z. Vitaminforsch. **26,** 96 (1955).

Berzelius, zit. nach *Knox W. E.*, in: *Stanbury J. B.* u. Mitarb.: The Metabolic Basis of Inherited Disease. McGraw-Hill Book Company, New York 1960.

Beumer H. und *Wepler W.:* Über die Cystinkrankheit der ersten Lebenszeit. Klin. Wschr. **16,** 8 (1937).

Bickel H. u. Mitarb.: Cystine Storage Disease with Aminoaciduria and Dwarfism. Acta paediat. (Uppsala). Suppl. 90, Vol. 42, 1952.

Bickel H., Neale F. C. und *Hall G.:* A Clinical and biochemical study of hepato-lenticular degeneration (Wilson's disease). Quart. J. Med. N. S. **26,** 527 (1957).

Chisolm J. M. jr. u. Mitarb.: Aminoaciduria, hypophosphatemia and rickets in lead poisoning. Amer. J. Dis. Child. **89,** 159 (1955).

Clay R. D., *Darmady E. M.* und *Hawkins M.:* The nature of the renal lesion in the Fanconi syndrome. J. Path. Bact. **65,** 551 (1953).

Debré R. u. Mitarb.: Rachitisme tardif coexistant avec une néphrite chronique et une glycosurie. Arch. Méd. Enf. **37,** 597 (1934).

Dent C. E. und *Rose G. A.:* Aminoacid Metabolism in Cystinuria. Quart. J. Med. N. S. **20,** 205 (1951).

Fanconi G.: Die nicht diabetischen Glykosurien und Hyperglykämien. Jb. Kinderheilk. **133,** 257 (1931).

Fanconi G.: Der frühinfantile nephrotisch-glykosurische Zwergwuchs mit hypophosphatämischer Rachitis. Jb. Kinderheilk. **147,** 299 (1936).

Fanconi G. und *Bickel H.:* Die chronische Aminoacidurie bei der Glykogenose und der Cystinkrankheit. Helv. paediat. Acta **4,** 359 (1949).

Fanconi G.: Die Wirkung des Vitamin D. Helv. paediat. Acta **14,** 462 (1959).

Fellers F. X., *Ko K. W.* und *Nicolaidou M.:* A Defect of Tubular secretory function in the de Toni-Fanconi-Syndrome. Soc. Ped. Res. Annual Meeting 1960, No. 136.

Fornara, zit. bei *de Toni:* Atti XXIV Congresso Italiano di Pediatria, Perugia 1955.

Freudenberg E.: Persönliche Mitteilung.

Garrod A. E.: Inborn errors of metabolism. Lancet **1908**/II, 1, 73, 142 und 214.

Harrison H. E., Diskussionsbemerkung zu *Fraser D.* u. Mitarb.: 9. Internat. Kongr. Pädiatrie 1959. Helv. paediat. Acta **14,** 504 (1959).

Hottinger A.: Über Cystindiathese. Ann. paediat. (Basel) **156,** 257 (1941).

Hottinger A.: Zur Cystindiathese. Ann. paediat. (Basel) **169,** 272 (1947).

Hooft C. und *Herpol J.:* Cystinosis et cystinurie. Mod. Probl. Pädiat. **3,** 267 (1958).

Jonxis J. H. P.: Amino-Aciduria and Rickets. Helv. paediat. Acta **10,** 245 (1955).

Knox W. E.: Cystinuria, in: *Stanbury* u. Mitarb.: The Metabolic Basis of Inherited Disease. Mc Graw Hill Book Company Inc., New York 1960.

Lecomte-Ramioul S.: Un nouveau cas de cystinose. Acta paediat. belg. **9,** 191 (1955).

Leaf A.: The syndrome of Osteomalacia, renal Glycosuria, Aminoaciduria and Hyperphosphaturia (the Fanconi Syndrome), in: *Stanbury J. B.* u. Mitarb.: The Metabolic Basis of Inherited Disease. McGraw-Hill Book Company, Inc., New York 1960.

Lignac G. O. E.: Über Störungen des Cystinstoffwechsels bei Kindern. Dtsch. Arch. klin. Med. **145,** 139 (1924).

Prader A.: Der renale Gluko-Amino-Phosphat-Diabetes (de Toni-Debré-Fanconi-Syndrom). Schweiz. med. Wschr. **89,** 565 (1959).

Prout, zit. bei *Knox*, in: *Stanbury J. B.* u. Mitarb.: The Metabolic Basis of Inherited Disease. McGraw-Hill Book Company, Inc., New York 1960.

Pfaendler U. und *Berger H.:* Zur Genetik der Cystinose und ihre Beziehungen zur Cystinurie und Hyperaminoacidurie. Ann. paediat. (Basel) **187,** 1 (1956).

Robson E. B. und *Rose G. A.:* The effect of intravenous lysine on the renal clearance of cystine, arginine and ornithine in normal subjects, in patients with cystinuria and Fanconi syndrome and in their relatives. Clin. Sci. **16,** 75 (1957).

Strohmeier, zit. bei *Knox*, in: *Stanbury J. B.* u. Mitarb.: The Metabolic Basis of Inherited Disease. McGraw-Hill Book Company Inc., New York 1960.

de Toni G.: Remarks on the relations between renal rickets and renal diabetes. Acta paediat. (Uppsala) **16,** 479 (1933).

de Toni G.: I nanismi renali. Atti XXIV Congresso Italiano di Pediatria, Perugia 1955.

Terepka A. R., *Dowse Ch. M.* und *Neuman W. F.:* Unifying concepts of Parathyroid Hormone Action. Publ. Universität Rochester, New York (USA).

Wallis L. A. und *Engle jr. R. L.:* The adult Fanconi Syndrome. Amer. J. Med. **22,** 13 (1957).

Wollaston W. H.: On cystic oxide. A new species of urinary calculus. Trans. roy. Soc. (London) **100,** 223 (1810).

Stanbury J. B., *Wyngaarden J. B.* und *Fredrickson D. S.:* The Metabolic Basis of Inherited Disease. McGraw-Hill Book Company, Inc. New York 1960.

2. Teil: Klinik und Genetik

Von A. Prader

Das Studium der Klinik und der Genetik der Cystinurie und der Cystinose läßt deutlich erkennen, daß es sich um zwei phänotypisch und genotypisch verschiedene Störungen handelt. Die häufige Cystinurie manifestiert sich als ein Nierensteinleiden und die seltene Cystinose als renaler Gluko-Amino-Phosphat-Diabetes (De Toni-Debré-Fanconi-Syndrom).

Cystinurie

Bei der Cystinurie handelt es sich um eine ***Störung des Transportmechanismus der vier basischen Aminosäuren Cystin, Lysin, Arginin und Ornithin*** (***Dent*** und ***Rose***). In der *Niere* führt dies zu einer ungenügenden tubulären Rückresorption und zu einer vermehrten Ausscheidung dieser vier Aminosäuren im Urin. Da Cystin im sauren und im neutralen Urin schlecht löslich ist, bilden sich meist schon im Kindesalter Cystinsteine in Niere oder Blase. Im *Darm* führt die Störung des Transportmechanismus, wie *Milne* u. Mitarb. kürzlich gezeigt haben, zu einer mangelhaften Resorption von Lysin und Ornithin. Aus diesen nicht resorbierten Aminosäuren entstehen im Darm unter bakterieller Einwirkung die Diamine Cadaverin und Putrescin. Diese werden resorbiert und finden sich teils als solche und teils als heterozyklische Amine (Piperidin und Pyrrolidin) in großen Mengen im Urin.

Das einzige Symptom der Cystinurie sind die früher oder später auftretenden Cystinsteine in den Harnwegen. Neben dieser ***klinischen oder vollständigen Form der Cystinurie*** gibt es eine viel häufigere ***symptomlose, chemische oder unvollständige Form der Cystinurie*** (Tab. 1). Die klinische Form findet sich bei den homozygoten Trägern des Cystinurie-Gens und die chemische Form bei manchen heterozygoten Genträgern. Nach mehreren zuverlässigen Untersuchungen dürfte die Häufigkeit der klinischen Form etwa 1:2500 und diejenige der chemischen Form etwa 1:500 betragen. Bei der klinischen Form ist die Cystinurie so intensiv – es werden 0,5–1 g Cystin täglich ausgeschieden –, daß Cystin im Urin auskristallisiert. Die Cyanid-Nitroprussid-Reaktion nach ***Brand*** ist stark positiv. Bei der chemischen Form ist die Cystin-Ausscheidung nur mäßig erhöht. Eine Kristallurie wird meistens vermißt, doch ist die Brandsche Reak-

Tabelle 1
Cystinurie

	Klinische Form Homozygot	Chemische Form Heterozygot
Häufigkeit**	1:2500	1:500
Nephrolithiasis	häufig	selten
Cystin im Urin	stark erhöht (0,5–1 g/Tag) Kristallurie *Brand* +++*	mäßig erhöht (0,1–0,3 g/Tag) keine Kristallurie *Brand* +*
Vermehrte Aminosäuren im Urin	Cystin Lysin Arginin Ornithin	Cystin Lysin

* Cyanid-Nitroprussid-Reaktion nach *Brand*. ** Klinische Form: *Lewis* 1:2500, *Borström* 1:2600, Chemische Form: *Lewis* 1:600, *Borström* 1:560.

tion ebenfalls positiv. Bei der homozygoten Form werden die genannten vier basischen Aminosäuren, bei der heterozygoten Form dagegen meistens nur Cystin und Lysin vermehrt ausgeschieden.

Die *Diagnose* ist bei richtiger Untersuchung des Urins einfach. Die typischen sechseckigen Cystinkristalle im Urinsediment sind unverkennbar, können aber bei verdünntem Urin und bei alkalischem Urin fehlen. Bei jeder Urolithiasis ist deshalb anzuraten, den Urin mit Eisessig versetzt über Nacht stehen zu lassen, da dann Cystin besser auskristallisiert. Am zuverlässigsten ist die routinemäßige Durchführung der Cyanid-Nitroprussid-Reaktion nach *Brand* bei jeder Urolithiase und die Verifizierung der Diagnose mit Hilfe des Aminosäuren-Chromatogramms.

Nach *Harris* u. Mitarb. gibt es mindestens zwei *Cystinurie-Geno-Typen*, wobei man nicht weiß, ob es sich um multiple Allele oder um Gene an verschiedenen Loci handelt. Der häufigere Genotypus wird intermediär vererbt, d. h. die homozygoten Genträger zeigen die klinische Form und die heterozygoten Genträger die chemische Form der Störung. Der seltenere Genotypus wird rezessiv vererbt, d. h. die heterozygoten Genträger sind nicht nur klinisch, sondern auch chemisch normal.

Die wichtigsten *prophylaktischen und therapeutischen Maßnahmen* sind die Alkalinisierung des Urins durch regelmäßige Einnahme von Natriumbicarbonat und die Verdünnung des Urins durch eine vermehrte Flüssigkeitsaufnahme auch in den Nachtstunden. Damit kann die Auskristallisierung des Cystins im Urin verhindert werden.

Während *Dent* und *Rose* bei der Cystinurie die Pathogenese weitgehend geklärt haben, fehlt bei der Cystinose noch jede klare Vorstellung über die Pathogenese. Das Charakteristikum der Cystinose ist eine *primäre Cystinspeicherung im reticulo-endothelialen System* und eine wahrscheinlich sekundäre *Insuffizienz des proximalen Tubulus*, die sich als Gluko-Amino-Phosphat-Diabetes (de Toni-Debré-Fanconi-Syndrom) äußert.

Die *Symptome* dieses Syndroms sind:

1. Renale Glukosurie.
2. Renale Hyperaminoacidurie. Diese ist im Gegensatz zur Cystinurie eine generelle und führt nur sehr selten zu Kristall- und Steinbildung im Urin.
3. Vermehrte Ausscheidung organischer Säuren.
4. Hypophosphatämische Rachitis.
5. Minderwuchs.

Häufig findet man zusätzlich eine leichte Proteinurie, eine hyperchlorämische Acidose und eine Hyposthenurie. Stickstoffretention und Hypertension gehören nicht zum klassischen Bild und finden sich höchstens als Spätkomplikation. *Diagnostisch wegleitend ist die Trias Kleinwuchs, Rachitis und Glukosurie.*

Aus einem Gluko-Amino-Phosphat-Diabetes darf allerdings nur dann auf eine Cystinose geschlossen werden, wenn *Cystinkristalle* im Knochenmark (Punktion) oder Eiter, in der Cornea (Spaltlampe), in der Conjunctiva (Biopsie) oder in Lymphknoten (Punktion) gefunden werden. Die Kristalle sind meistens rechteckig oder sechseckig, seltener schlanke Stäbchen oder Nadeln.

Ganz allgemein ist zu unterscheiden zwischen den *idiopathischen Formen des Gluko-Amino-Phosphat-Diabetes*, bei denen ein primärer Enzymdefekt vermutet werden muß, und den *symptomatischen Formen des Gluko-Amino-Phosphat-Diabetes* als Komplikation eines anderen Grundleidens (Tab. 2). Die idiopathischen Formen bei Erwachsenen und Kindern sind sehr selten und haben einen relativ benignen und protrahierten Verlauf über Jahrzehnte. Beim Erwachsenen sind von *Dent* und *Harris* Geschwisterfälle beobachtet worden, so daß eine rezessive Vererbung wahrscheinlich ist. Beim Kind fehlen meines Wissens Geschwisterbeobachtungen. Eine besondere Form, das nur bei Knaben vorkommende *Lowe-Syndrom*, ist mit Augenstörungen und Oligophrenie verbunden und wird rezessiv geschlechtsgebunden vererbt. Von den symptomati-

Tabelle 2
Renaler Gluko-Amino-Phosphat-Diabetes (Fanconi-Syndrom)

	ungefähre Zahl der publizierten Beobachtungen	Vererbung
Idiopathische Formen:		
1. Erwachsene	20	autosomal rezessiv?
2. Kinder	10	?
3. Mit Augenstörungen und Oligophrenie (*Lowe*)	20	X-chromosomal rezessiv
Symptomatische Formen:		
1. Stoffwechselstörungen		
a) Cystinose	70 (1:40 000)	autosomal rezessiv
b) andere (Glykogenose, Porphyrie, Nephrose, Lebercirrhose usw.)		
2. Intoxikationen (Pb, Lysol, Maleinsäure usw.)		

schen Formen ist diejenige der Cystinose am häufigsten. Die Cystinose wird rezessiv vererbt. Ihre Häufigkeit ist nach *Bickel* und *Harris* etwa 1:40 000. Die heterozygoten Genträger zeigen zum Teil eine symptomlose Hyperaminoacidurie (*Pfändler* und *Berger*).

Während wir in den letzten Jahren mehrere Cystinosefälle gesehen haben, konnten wir nur *einen Fall von idiopathischem Gluko-Amino-Phosphat-Diabetes* beobachten. Mit 2 ½ Jahren war die Patientin nur so groß wie ein 1jähriges Mädchen und hatte eine manifeste Rachitis. Im Urin fand man Glukose, Protein und vermehrte Aminosäuren. Die Blutuntersuchung ergab eine hyperchlorämische Acidose, eine inkonstante Hypokaliämie und die für Rachitis typischen Befunde niedriger Phosphor- und hoher Phosphatasewerte. Unter salzarmer Diät, Natriumcitrat und Vitamin D besserten sich die Acidose und die Rachitis, doch erwies sich eine Dauerbehandlung als notwendig. Heute, mit 7 Jahren, ist das Kind immer noch viel zu klein, ist aber in einem guten Allgemeinzustand und hat immer noch eine gute renale Konzentrationsfähigkeit.

Bei dem mit *Cystinose* verbundenen Gluko-Amino-Phosphat-Diabetes ist der Verlauf weniger günstig. Die Hälfte der befallenen Kinder stirbt in den ersten Lebensjahren an einem Stoffwechselversagen, wobei unter anderem Infektionen, Exsikkose und Kaliummangel eine Rolle spielen. Die andere Hälfte stirbt etwas später im Kindesalter an einer zunehmenden allgemeinen Niereninsuffizienz.

Der einzige pathognomische Befund bei der *Autopsie* ist die Einlagerung von Cystinkristallen in Knochenmark, Milz, Leber und Lymphknoten.

Die heute mögliche *Therapie* der Cystinose ist nur symptomatisch und kann das Leben höchstens um einige Jahre verlängern. Die Acidose wird mit NaCl-armer Kost und mit Natrium- und Kaliumcitratzulagen bekämpft. Für die Rachitis ist meistens eine Dauertherapie mit Vitamin D notwendig, wobei die Gefahr einer Vitamin-D-Intoxikation ständig im Auge behalten werden muß.

Zusammenfassung

Vom klinischen Standpunkt aus möchte ich folgendes festhalten: Die hereditäre Cystinurie ist relativ häufig und ist bei jeder Urolithiasis in Erwägung zu ziehen. Der durch die klinische Trias Glukosurie-Osteomalazie-Kleinwuchs charakterisierte Gluko-Amino-Phosphat-Diabetes ist dagegen selten und hat verschiedene Ursachen, unter denen die prognostisch ungünstige hereditäre Cystinose eine der bekanntesten ist.

Résumé

Du point de vue clinique, on peut dire que la cystinurie héréditaire est relativement fréquente et doit être prise en considération dans chaque urolithiase. Par contre, le diabète glyco-amino-phosphatique caractérisé par la triade clinique glycosurie-ostéomalacie-nanisme est relativement rare, et il est dû à plusieurs causes différentes, parmi lesquelles la cystinose héréditaire à pronostic défavorable est une des plus connues.

Riassunto

Dal punto di vista clinico desidero affermare quanto segue: la cistinuria ereditaria è relativamente frequente e va sospettata in ogni caso di litiasi urinaria. Il diabete glico-amino-fosfatico, caratterizzato dalla triade clinica glicosuria-osteomalacia-nanismo è per contro raro ed ha svariate cause di cui la più nota è la cistinosi ereditaria dalla prognosi sfavorevole.

Summary

From the clinical point of view, hereditary cystinuria is relatively frequent and must be taken into consideration in every case of urolithiasis. The gluco-amino-phosphate diabetes which is characterised by

the clinical triad glucosuria-osteomalacia-small stature is, on the other hand, rare and has different causes, amongst which hereditary cystinosis of unfavourable prognosis is one of the best known.

Bickel H. und *Harris H.:* Acta paediat. (Uppsala) **42,** suppl. 90 (1952). – *Borström H.* und *Tottie K.:* Acta paediat. (Uppsala) **48,** 345 (1959). – *Brand E., Harris H. M.* und *Biloon S.:* J. biol. Chem. **86,** 315 (1930). – *Dent C. E.* und *Harris H.:* J. Bone Jt Surg. **38** B, 204 (1956). – *Dent C. E.* und *Rose G. A.:* Quart. J. Med. **20,** 205 (1951). – *Dent C. E., Senior B.* und *Walshe J. M.:* J. clin. Invest. **33,** 1216 (1954). – *Harris H., Mittwoch U., Robson E. B.* und *Warren F. L.:* Ann. hum. Genet. **20,** 57 (1955). – *Lewis H. B.:* Ann. intern. Med. **6,** 183 (1932). – *Milne M. D., Asatoor A.* und *Longhbridge L. W.:* Lancet **1961**/I, 51. – *Pfändler U.* und *Berger H.:* Ann. paediat. (Basel) **187,** 1 (1956).