

Allgemeine Pathologie

Störungen im

Eiweißstoffwechsel

Einteilung

dem Kapitel der Störungen des **Eiweißstoffwechsels** werden folgende Unterkapitel zugeordnet:

- Speicherkrankheiten
- Amyloid
- Hyalin
- Störungen der Verhornung

Allgemeine Pathologie

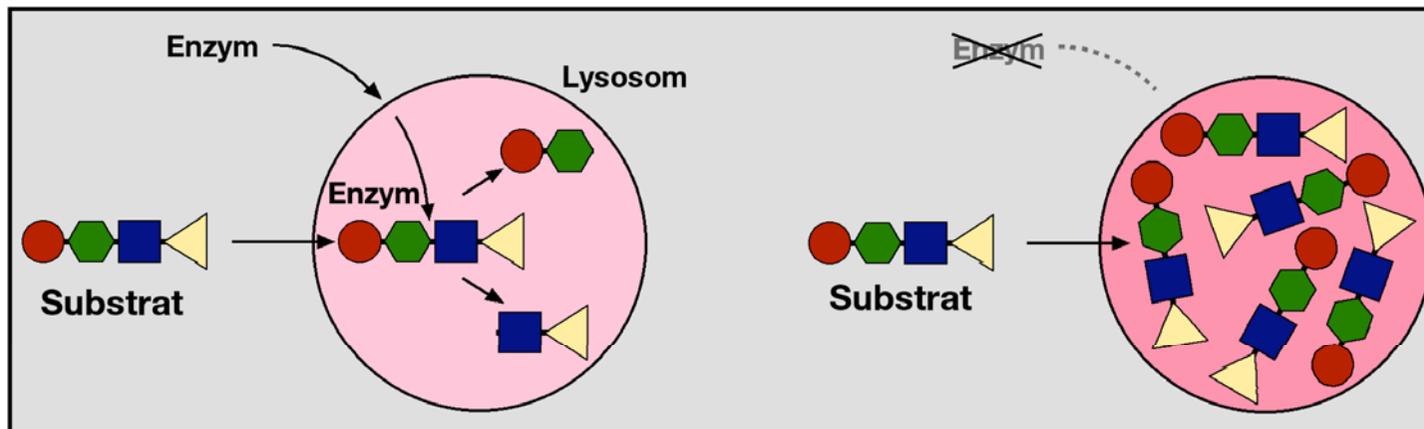
Störungen im

Eiweißstoffwechsel

Speicherkrankheiten

Speicherkrankheiten (Thesaurismosen) (1)

- meistens erblich bedingte Stoffwechselstörungen
- Defekte im intrazellulären, lysosomalen Abbau (im katabolen Stoffwechsel)
- es handelt sich meist um **lysosomale Speicherkrankheiten**
- es kommt zur Akkumulation des Substrates vor dem defekten Enzym



Speicherkrankheiten (2)

- **rund 40 verschiedene lysosomale Enzyme (saure Hydro-lasen) und etwa ebensoviele Krankheiten**
- **Störungen v.a. seitens dieser Enzyme, aber nicht nur (s.u.)**
- **Geburt gesunder Tiere, Manifestation der Krankheit häufig erst zu einem späteren Zeitpunkt**

Physiologie

- **Synthese des Proteins (Enzym) im rauhen ER**
- **Transport des Proteins in den Golgi-Apparat**
- **dort erfolgt die "Markierung" des Proteins mit Mannose-6-Phosphat**
- **dieser Vorgang erlaubt das Sortieren des Proteins in bestimmten Vesikeln (M-6-P-Rezeptor), aus denen dann Lysosomen werden**
- **Rückführung des Rezeptors in den Golgi-Apparat**

Speicherkrankheiten (3)

wo überall kann der Defekt liegen?

- Enzym (absoluter Mangel, mangelhafte Aktivität)
- fehlerhafte Spaltprodukte, die nicht abgebaut werden können
- Mängel an einem Enzym-Aktivator
- Mängel an einem Substrat-Aktivator
- Mängel an einem Transportprotein für den Abtransport von Abbauprodukten aus dem Lysosom
- **erworbene Störungen** des lysosomalen Abbaues (s.u.), was bis zu einem gewissen Maß ein Widerspruch ist

Speicherkrankheiten (4)

woher kommen die akkumulierten Substrate?

- **Autophagozytose**
(v.a. Membransysteme wie z.B. gealterte Mitochondrien,
d.h. es fallen letztlich Lipide an)
- **Heterophagozytose**

Speicherkrankheiten (5)

welche Zellen / Gewebe sind besonders betroffen?

- **Gewebe, in denen das fragliche Substrat in hoher Konzentration vorkommt und / oder umgesetzt wird**
(Ganglioside im ZNS > GM 1/2-Speicherung in Neuronen)
- **Zellen, in denen der Abbau vor allem stattfindet**
(Makrophagen, z.B. in Leber, Milz, Knochenmark, Lymphknoten)

Speicherkrankheiten (6)

Klinik (allgemein)

- **Hepatomegalie, Splenomegalie**
- **neurologische Ausfälle**
- **Skelettdeformationen**
- **Augenveränderungen**
- **und anderes**

Speicherkrankheiten (7)

die Hauptgruppen von Speicherkrankheiten

der Name wird nach dem Substrat gegeben, das nicht abgebaut werden kann, häufig auch Eigennahmen der Erstbeschreiber

- Lipidosen (Triglyzeride, Cholesterinester)
- Glykogenosen
- Mukopolysaccharidosen
- Sphingolipidosen
- Mukolipidosen

Speicherkrankheiten (8)

Makroskopie, allgemein

betroffene Organe sind meist vergrößert und häufig von hellerer Farbe, sonst wenig spezifisch

Achtung:

Lipide und Kohlenhydrate werden bei der normalen Gewebefixation (Kohlenhydrate) bzw. -aufarbeitung (Lipide) herausgelöst

bei Verdacht auf das Vorliegen einer Speicherung von Kohlenhydraten muß das Gewebe in Alkohol fixiert werden, Lipide lassen sich an Gefrierschnitten von fixiertem und nicht eingebettetem Gewebe nachweisen

Speicherkrankheiten

Speicherkrankheiten (9)

beispielhafte Auflistungen - nicht zum Lernen sondern höchstens zum Nachschauen (was gibt es alles)

Krankheit	Enzymdefekt	Tierart	Klinische Leitsymptomatik	Makroskopische Hauptbefunde	Histologischer Nachweis von Speichermaterial in
Glykogenosen					
Glykogenose Typ Ia (von Gierke)	Glukose-6-Phosphatase	Hund (Malteser)	Muskelschwäche, Hypoglykämie, Hyperlipidämie, aufgetriebenes Abdomen, mentale Depression	Hepatomegalie, (Renomegalie)	Hepatozyten, Tubulusepithelzellen
Glykogenose Typ II (Pompe)	lysosomale α -1-4-Glukosidase (saure Maltase)	Rind (Brahman, Murdoch, Shorthorn) Schaf (Corriedale) Hund (Schwed. Lappland Hund) Katze Wachtel	Muskelschwäche, Wachstumsdepression, mentale Depression	u.U. Kardiomegalie	Myokard, Skelettmuskel, Hepatozyten, Nerven- u. Gliazellen
Glykogenose Typ III (Cori)	Amylo-1,6-Glukosidase	Hund (dt. Schäferhund)	Muskelschwäche Wachstumsdepression	Hepatomegalie, ggrd. Kardiomegalie	Hepatozyten, Myokard, Skelettmuskulatur, Nerven- u. Gliazellen
Glykogenose Typ IV (Andersen)	Amylo-1,4 \rightarrow 1,6-Transglukosidase (branching enzyme)	Katze (Norwegische Waldkatze) Pferd (Quarterhorse)	Skelett- und Herzmuskelschwäche Totgeburt (Pferd)	unauffällig	Skelttmuskulatur, Herzmuskulatur, Nerven- u. Ependymzellen, Gefäßmuskelzellen, Hepatozyten, MPS, (Skelettmuskelnekrosen)
Glykogenose Typ VII	6-Phosphofrukto-1-Kinase	Hund (Springer Spaniel)	Skelett- und Herzmuskelschwäche	generalisierte Muskelatrophie	Amylopektin-artige Polysaccharide in der Muskulatur

Speicherkrankheiten (10)

Krankheit	Enzymdefekt	Tierart	Klinische Leitsymptomatik	Makroskopische Hauptbefunde	Histologischer Nachweis von Speichermaterial in
Glykoproteinosen					
α -Mannosidose	α -Mannosidase	Katze (Perser, Kurzhaar) Rind (Galloway, Angus) Meerschweinchen	Progrediente neurologische Symptomatik (Ataxie, Zittern, Blindheit), Schwäche, Apathie	Hepatomegalie Splenomegalie (ggrd. Hydrocephalus internus) Meerschw. unauffällig	Hepatozyten, Tubulusepithelien, Nerven- u. Gliazellen, MPS, exokr. Pankreas, Endothel- u. glatte Muskelzellen
β -Mannosidose	β -Mannosidase	Rind (Salers) Ziege (Nubische)	Progrediente neurologische Symptomatik (Ataxie, Tremor, Opisthotonus, Festliegen)	Schädeldeformation, ggrd. Hydroceph. int., Renomegalie (Rind)	Zahlreiche Parenchym{e}, Gefäß- u. Bindegewebszellen (v.a. Schilddrüse, Nierentubuli, Neuronen, MPS, Auge (Ziege!) {Zuordnung??} (Hypomyelinisierung)
α -Fukosidose	α -L-Fukosidase	Hund (Springer Spaniel)	Progrediente neurologische Symptomatik (Ataxie, Propriozeptionsstörungen, Dysphagie) Kümmern	Verdickung peripherer Nerven Vergrößerung von Spinalganglien	Neuronen, Mikroglia, MPS Epithelien zahlreicher Organe (Vakuolisierung des Neuropils)

Speicherkrankheiten

Speicherkrankheiten (11)

Krankheit	Enzymdefekt	Tierart	Klinische Leitsymptomatik	Makroskopische Hauptbefunde	Histologischer Nachweis von Speichermaterial in
Mukopolysaccharidosen (MPS)					
MPS I (Hurler/Scheie)	α -L-Iduronidase	Hund (Plotthound) Katze	Bewegungsstörungen, Blindheit, Wachstumsdepression, Verdickung der Atrioventrikularklappen, ZNS-Störungen (Ktz > 2,5 J.), GAG im Harn	Gelenkdegeneration, Korneatrübung, Kardiomegalie (Hd), Hepatomegalie (Ktz), Spleno- megalie (Ktz), Faziale Dismorphie (Ktz)	Neuronen des ZNS, MPS, Fibroblasten, Chondrozyten, glatte Mukulatur, Hepatozyten, Kupfferzellen
MPS II (Hunter)	Iduronat-2-Sulfatase	Hund (Labrador Retriever)	Progrediente neurologische Symptomatik (Inkoordination, Sehverlust, Orientierungslosigkeit), Glykosaminoglykane im Harn	Faziale Dismorphie, Makrodaktylie, Korneatrübung, generalisierte Osteopenie	Hepatozyten, Tubulusepithelien, Schilddrüsenfollikelz., MPS, Endothelzellen, Neuronen des ZNS
MPS III (Sanfilippo)	Heparan-N-Sulfatase (Typ IIIA) N-Acetylglukosamin-6- Sulfatase (Typ IIID)	Hund (New Zealand Huntaway dog, Drahthaardackel): Typ IIIA Ziege (Nubische): Typ IIID	Hd: Progrediente Ataxie, Zg: Heparansulfat im Harn	Hd: ggrd. Hirnrindenatrophie u. Hydrocephalus internus Zg: {???	Hd: Fibroblasten, Tubulusepithelien, Neuronen im ZNS, Zg: Neuronen im ZNS, (axonale Degenerationen, Dysmyelinisierung)
MPS VI (Maroteaux-Lamy)	Arylsulfatase B	Katze (Siam) Hund (Zwergpinscher)	Bewegungsstörungen, Dermatansulfat im Harn	Skelettdeformationen, dysproportionierter Zwergwuchs, Faciale Dismorphie Korneatrübung, Verdickung der Atrioventrikularklappen	Fibroblasten, Chondrozyten, Endothelzellen, glatte Muskulatur, MPS, Kupfferzellen, Hepatozyten (EM)
MPS VII (Sly)	β -Glukuronidase	Hund (Mix) Katze	Bewegungsstörungen, aufgetriebenes Abdomen, u.U. Klappeninsuffizienz, Chondroitin- u. Dermatansulfat im Harn	Schädel- u. Skelettdeformationen, Korneatrübung, Hepatomegalie, Verdickung der Herzklappen, Ductus arteriosus persistens	Fibroblasten, Chondrozyten, glatte Muskulatur, MPS, Keratozyten, Hepatozyten, Neuronen des ZNS, Retinapigmentzellen

Speicherkrankheiten (12)

Krankheit	Enzymdefekt	Tierart	Klinische Leitsymptomatik	Makroskopische Hauptbefunde	Histologischer Nachweis von Speichermaterial in
Mukolipidosen					
Mukolipidose Typ II	N-Azetylglukosamin-1-Phosphotransferase	Katze (Kurzhaar)	Bewegungsstörungen, u.U. zentralnervöse Störungen, verminderte Sehfähigkeit	Skelettdeformationen, faciale Dysmorphie, Retinaatrophie	Fibroblasten, Chondrozyten, glatte Muskulatur, Endothelzellen

Speicherkrankheiten

Speicherkrankheiten (13)

Krankheit	Enzymdefekt	Tierart	Klinische Leitsymptomatik	Makroskopische Hauptbefunde	Histologischer Nachweis von Speichermaterial in
Sphingolipidosen					
Neuroviszerale Glukocerebrosidose (Gaucher)	β -Glukosidase	Hund (Sidney silky dog)	Progrediente neurologische Ausfälle	unauffällig	Makrophagen (Gaucher-Zellen) u.a. in Leber, Lymphknoten, Tonsillen, Neuronen im ZNS (Axonale Degenerationen im ZNS)
M. Niemann-Pick (Sphingomyelinase)	Sphingomyelinase	Katze (Siam, Balinese, Kurzhaar) Hund (Zwergpudel)	Progrediente neurologische Symptomatik	Hepatomegalie, Splenomegalie	Nerven- u. Gliazellen, Ependym, Plexusepithel, MPS (zahlreiche Organe), Hepatozyten (Endothelzellen, Tubulusepithel)
Globoid-Zell-Leukodystrophie (Krabbe)	β -Galaktocerebrosidase (Oligodendroglia)	Hund (Cairn- und Westhighlandterrier, Beagle, Basset, Zwergpudel, Spitz) Schaf (Polled Dorset) Katze, Kaninchen	Progrediente neurologische Symptomatik	unauffällig	Demyelinisierung im ZNS u. resorptive Speicherung von Galaktocerebrosiden in Makrophagen (sog. Globoidzellen)
G _{M1} -Gangliosidose	β -Galaktosidase	Rind (Friesen) Hund (Portuguese water dog, Springer Spaniel, Husky, Beagle) Katze (Siam, Korat, Hauskatze) Schaf (Emu: anderes GM-Muster; aber nicht G _{M2} !)	Progrediente neurologische Symptomatik (Wesensänderung, Amaurose, Ataxie, Lahmheit, Propriozeptionsstörung, Festliegen)	unauffällig Springer Spaniel: Skelettveränderungen, Minderwuchs, faciale Dysmorphie	Neuronen (ZNS, PNS, Retina), Hepatozyten, prox. Tubulusepithelien, MPS (zahlreiche Organe), daneben: axonale Degenerationen, Demyelinisierungen, Gliose

Speicherkrankheiten

Speicherkrankheiten (14)

Krankheit	Enzymdefekt	Tierart	Klinische Leitsymptomatik	Makroskopische Hauptbefunde	Histologischer Nachweis von Speichermaterial in
Sphingolipidosen					
G _{M2} -Gangliosidose Typ 1 Tay Sachs Typ 2 Sandhoff	Typ 1: β-Hexosaminidase A Typ 2: β-Hexosaminidase A und B	Hund (Japanese Spaniel, Kurzhaar Pointer) Katze (Korat, Mix) Schwein Hirsch (Muntjak)	Progrediente neurologische Symptomatik (Wesensänderung, Amaurose)	unauffällig Ktz: Hepatomegalie	Neuronen (ZNS, PNS, Retina), Katze zusätzlich Hepatozyten Kupfferzellen, daneben: Axonale Degenerationen, Astrogliose des ZNS
Ceroid-Lipofuszinose	unbekannt	Hund (zahlreiche Rassen: z.B. English Setter, Dalmatiner, Cocker Spaniel*, Zwergschnauzer**) Katze (Siam, Hauskatze Shaf (South Hampshire Schwedische Landrasse**, Rambouillet) Ziege (Nubische) Rind (Devon cattle) Pferd	Progrediente neurologische Symptomatik (Wesensänderung, Amaurose, neuromotorische Störungen, Propriozeptionsstörungen)	* Braunfärbung innerer Organe, insbesondere Darm, ansonsten unauffällig	Speicherung geschichteter, membranartiger, PAS- u. Sudanrot-positiver Gebilde in Lysosomen von Neuronen in ZNS und PNS, Retinaatrophie
Cholesterinester-Speicherkrankheit (Wolman)	Cholesterinester-Hydrolase (Saure Lipase)	Hund (Foxterrier)	Erbrechen, Diarrhoe, Minderwuchs, Gewichtsverlust, Leberschwellung, mittlere Lebenserwartung 14 Monate	Hepatomegalie, Milz- und Lymphknotenschwellung, Muskelatrophie	Generalisierte Speicherung sudanophiler und doppelbrechender Substanzen in Makrophagen und in Hepatozyten

Speicherkrankheiten (15)

ein konkretes Beispiel

Morbus Wolman / Cholesterinester-Speicherkrankheit

- sind beim Menschen zwei getrennte Krankheitsbilder
- kommt beim Foxterrier vor (im Inst. 4 Fälle in 25 Jahren)
- Mangel an **saurer Lipase** (sauer = lysosomales Enzym)
- verantwortlich für die Spaltung von Cholesterinestern und von Triglyzeriden
- beide Substrate häufen sich in den Zellen an (Triglyzeride = runde Vakuolen, freies Cholesterin = spaltförmige Räume)

Speicherkrankheiten (16)

erworbene Speicherkrankheiten

- neben den angeborenen lysosomalen Speicherkrankheiten gibt es auch erworbene Zustände, die das gleiche Bild erzeugen
- verantwortlich sind Arzneimittel (z.B. das Malariamittel Chloroquin) oder Pflanzeninhaltsstoffe (*Astragalus*-Arten), die mit dem Substrat (Chloroquin) oder den lysosomalen Enzymen (Swainsonin aus *Astragalus spec.* ein Indolizidin-Alkaloid, das die lysosomale α -Mannosidase hemmt)