

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Innsbruck
(Vorstand: Prof. Dr. F. J. LANG).

Angeborene Leukämie.

Von

F. MILLER.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 31. Mai 1954.)

Die angeborene Leukämie ist eine überaus seltene Erkrankung. Ihre klinische Bedeutung ist gering, weil sie sich diagnostisch und prognostisch in keiner Weise von den Leukämien des frühen Kindesalters unterscheidet. Es ist jedoch von Wichtigkeit, die Fälle von angeborener Leukämie zu sammeln und anatomisch zu sichern, da jede Theorie über die Ätiologie der Leukämien auch die angeborenen Formen widerspruchsfrei zu erklären imstande sein muß.

Die Diagnose einer angeborenen Leukämie muß nach strengen Gesichtspunkten gestellt werden, wenn man Zweifel an ihrem Vorkommen wie sie NÄGELI und neuerdings BÜNGELER (1954) geäußert hatten, vermeiden will. Die fetale Erythroblastose kann heute mit Sicherheit von der angeborenen Leukämie getrennt werden, wurde aber früher häufig damit verwechselt. Abzugrenzen sind ferner leukämoide Veränderungen des sehr empfindlich reagierenden kindlichen Blutbildungssystems, wie sie vor allem bei angeborener Syphilis und bei (meist vom Nabel ausgehender) Sepsis vorkommen.

Eigener Fall. Der Knabe wurde am 3. 5. 53 an der hiesigen Frauenklinik (Nr. 666/53) spontan in 2. Hinterhauptslage geboren. Das Geburtsgewicht betrug 3750 g, die Länge 54 cm. Beim Blasensprung $\frac{1}{4}$ Std vor der Geburt war stark mißfarbiges und meconiumhaltiges Fruchtwasser abgegangen. Das Kind kam trotz rascher Geburt blaß-asphyktisch zur Welt, machte schnappende Atembewegungen in größeren Zeitabständen und starb 20 min nach der Geburt trotz aller Versuche, die Atmung in Gang zu bringen. Die 24jährige Mutter hatte vorher 2 Mädchen geboren, die beide seit der Geburt vollkommen gesund sind. Die Mutter war während der letzten, normal verlaufenen Schwangerschaft gesund gewesen und hatte keine fieberhafte Erkrankung mitgemacht. Der 38jährige Vater war ebenfalls immer gesund gewesen. Die spätere klinische Untersuchung beider Eltern an der hiesigen Medizinischen Klinik ergab nichts krankhaftes, insbesondere war das Blutbild völlig normal. Beide Eltern und das Kind hatten Blutgruppe 0, Rh positiv; Wassermann-, Meinicke- und Kahnreaktion bei allen drei negativ. Ein Jahr später gebar die Mutter einen gesunden Knaben.

Im Jahre 1942 wurde bei dem damals 31jährigen, leiblichen, älteren Bruder des Kindesvaters auswärts ein Seminom des rechten kryptorchten Hodens entfernt; er starb 1 Jahr später mit ausgedehnten Metastasen und wurde im hiesigen Institut obduziert (Nr. 26771/354, Obduzent: Prof. Dr. H. GÖGL). Obwohl

chorionepitheliomatöse Anteile in den weitgehend nekrotischen Metastasen nicht nachgewiesen wurden, ist es nach Alter, Sitz der Primärgeschwulst und positiver Aschheim-Zondek-Reaktion sehr wahrscheinlich, daß es sich um ein Chorioncarcinom gehandelt hat.

Bei der äußeren Besichtigung des Kindes fielen an der Haut zahlreiche, dunkel-blaulivide Flecken auf, die am ganzen Stamm verteilt waren; daneben fanden sich derbere Infiltrate, die sich als Knoten abgrenzen ließen. Abdomen stark vorgewölbt, Leber und Milz beträchtlich vergrößert. Eine Blutuntersuchung konnte nicht mehr durchgeführt werden. Das Kind kam mit der *klinischen Diagnose*: Asphyxia intra partum. Erythroblastose? Disseminierte Hämangiome der Haut? zur Obduktion.

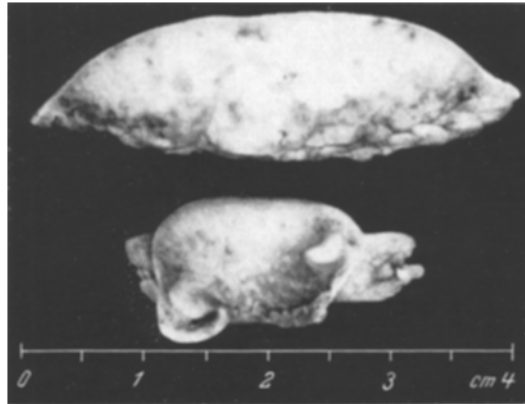


Abb. 1. Querschnitt durch Hautinfiltrate an der rechten Schulter (oben) und am rechten Tragus (unten).

Auszug aus dem Obduktionsprotokoll (Nr. 33573/269). Leiche eines neugeborenen Knaben mit den Zeichen der Reife. In der Haut des Gesichtes, des Halses, des Stammes und der oberen und unteren Gliedmaßen (mit Ausnahme der Hände und Füße) sehr zahlreiche, flach erhabene, teils graue, teils blaurote, oberflächlich linsen- bis schillingstückgroße, ziemlich derbe Knoten, die am Durchschnitt nicht immer scharf gegen das Unterhautfettgewebe abgrenzbar sind. An der Vorderseite des rechten Schultergelenkes ein 30:25:15 mm großer, halbkugelig vorragender Knoten mit blaurot verfärbter Epidermis (Abb. 1). Am Tragus des rechten Ohres ein 15:15:10 mm großer, oberflächlich geröteter Knoten (Abb. 1). Weitere tumorartige Infiltrate finden sich über dem linken Angulus scapulae, an der Innenseite des linken Oberarms knapp über dem Ellbogengelenk und über der linken Gesäßhälfte. Die Schnittfläche aller Infiltrate zeigt markiges, glattes, blaßgraues oder graurotes Gewebe, das oben bis in die verdünnte Epidermis reicht und sich gegen das Unterhautfettgewebe teils zungenförmig und unscharf, teils scharf abgrenzt.

In der Schädelhöhle reichlich flüssiges Blut. Beiderseits sind oberes und unteres Blatt des Tentoriums auf eine Strecke von 1 cm vom freien Rand nach lateral eingerissen. Groß- und Kleinhirn auf Durchschnitten makroskopisch o. B.

Schilddrüse fleischig, nicht vergrößert. Thymus 18 g schwer. Unter der Lungenpleura beiderseits punktförmige Blutungen, auf ihr, besonders über den Unterlappen, feinste rötliche Wärzchen sowie ein zartes, rötliches, leicht erhabenes Netzwerk. Lungengewebe wenig entfaltet. Schnittflächen graurot, von ausgedehnten streifenförmigen Blutungen durchzogen. Auf dem Epikard feine rötliche

Wärzchen und Netze. Herz normal gebildet. Myokard graurot. In den Herzhöhlen flüssiges Blut. Klappen und Aorta o. B.

Leber beträchtlich vergrößert, 12:9:6 cm groß, 330 g schwer. Unterer Rand in Nabelhöhe. Oberfläche glatt. Schnittfläche dunkelrot, ohne erkennbare Zeichnung. Gallenblase und ableitende Gallenwege o. B. Milz stark vergrößert, 6,5:3:1,5 cm groß, 20 g schwer, verfestigt. Oberfläche glatt, Schnittfläche dunkelrot, Follikel nicht erkennbar. Pankreas makroskopisch unauffällig. Nebennieren dem Alter entsprechend groß, blaßgrau. Nieren mit embryonal gelappter Oberfläche und graurottem Parenchym. Schleimhaut der Nierenbecken und der Harnblase blaß. Hoden und Nebenhoden o. B.

Magenschleimhaut blaß, mit etwas plumpen Falten. Darm mit blasser Schleimhaut, ohne vergrößerte Lymphfollikel. Mesenteriale Lymphknoten bis kleinerbsengroß, mit blaßgrauer Schnittfläche. Axilläre Lymphknoten bis erbsengroß, weich, graurot. Übrige Lymphknoten nicht vergrößert.

Knochenmark in allen untersuchten Knochen graurot bis dunkelrot.

Placenta 520 g schwer, 18:17:3 cm groß, makroskopisch nicht auffällig verändert.

Differentialzählung eines Blutausriches aus der Nabelschnur. Paramyeloblasten (zum Teil von monocytärem Charakter) 91,0%, Myeloblasten 2,5%, Eosinophile Myeloblasten 1,0%, Stabkernige 1,0%, Eosinophile Leukocyten 0,5%, Lymphocyten 4%. Erythroblasten 7% W.

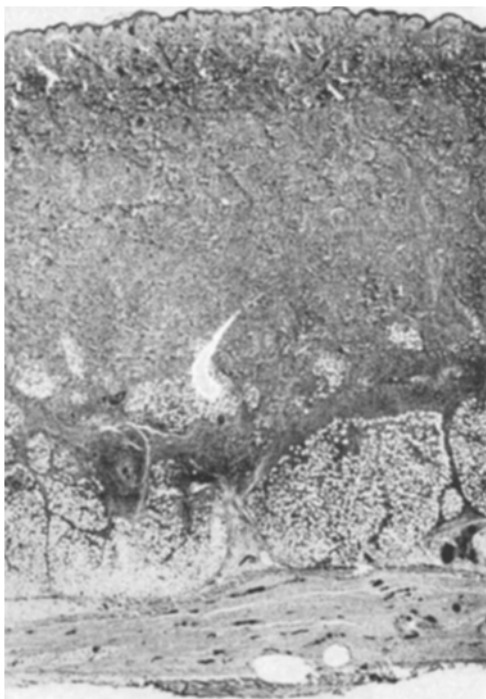


Abb. 2. Hautinfiltrat.

Röntgenaufnahmen des Skelets der Leiche ergaben keine krankhaften Veränderungen.

Histologische Untersuchung (Fixation: Formol und Susa, Gefrier- und Paraffinschnitte, H.-E., Azur-Eosin, Peroxydase, Gitterfasern nach PAP).

Haut. Mächtige, tumorförmige, myeloische Infiltrate mit dichter Zellagerung im Corium, die mit zungenförmigen Ausläufern durch das Unterhautfettgewebe bis an die Muskulatur reichen (Abb. 2). Die Epidermis an der Kuppe der Infiltrate unter Abplattung der Papillen verdünnt. Die Zellen, aus denen die Infiltrate fast ausschließlich aufgebaut sind, und die sich auch in allen unten beschriebenen Organen und in den Blutgefäßen finden, entsprechen den Paramyeloblasten des Nabelschnurausriches. Der Kern ist rundlich, nierenförmig, mehrfach gebuchtet oder bizarr zerschnürt, mit unregelmäßig verteilten Chromatinklümpchen, nicht selten auch in Mitose anzutreffen. Das Cytoplasma ist basophil, homogen, die Peroxydasereaktion negativ. Außer diesen Zellen kommen basophile und polychro-

matische Erythroblasten, sowie eosinophile und neutrophile Myelocyten (mit positiver Peroxydasereaktion) vor. Megakaryocyten fehlen.

Leber. Weitgehende Verwischung der normalen Struktur durch sehr dichte Einlagerungen myeloischer Zellen, die gleichermaßen Periportalfelder und Capillaren erfüllen.

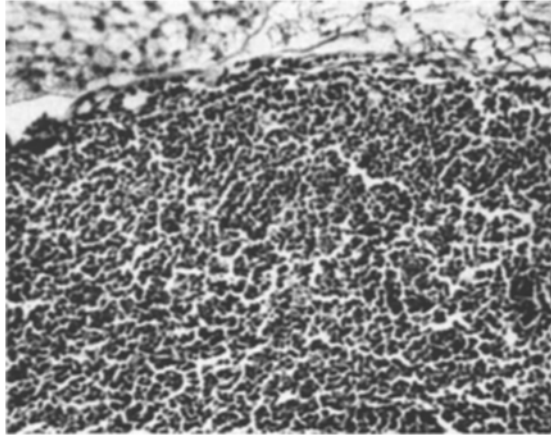


Abb. 3. Lymphknoten. Myeloische Metaplasie.

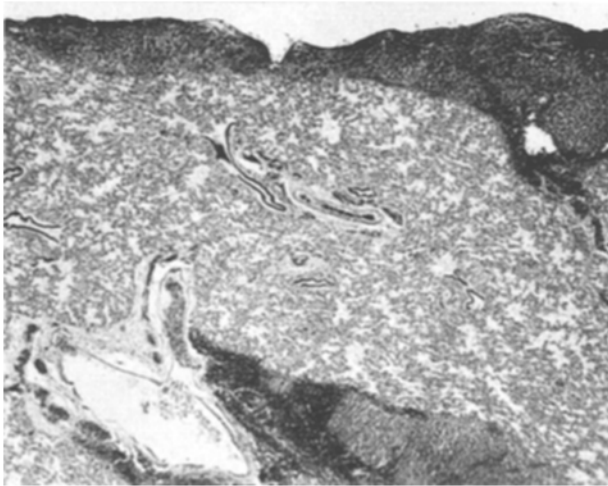


Abb. 4. Lunge. Subpleurale und intrapulmonale myeloische Infiltrate.

Milz. Die rote Pulpa gleichmäßig und dicht von myeloischen Zellen gleichen Typs wie in der Haut durchsetzt, mit etwas mehr Erythroblasten und eosinophilen Myelocyten. Keine Megakaryocyten. Follikel deutlich verschmälert oder bis auf kleine Reste erdrückt.

Knochen (Sternum, Rippen, Wirbel, Schädeldach, Tibia, Femur und Phalangen). Unabhängig vom Entnahmeort findet sich eine dichte Zellwucherung von paramyeloblastärem Charakter unter Verwischung der normalen Ordnung des Markraumes. Die Erythropoese sehr gering, Megakaryocyten spärlich. Am Knochen

keine größeren Veränderungen, außer einigen kleinen subperiostalen leukämischen Infiltraten ohne periostale Knochenneubildung.

Lymphknoten. Gleichmäßige und sehr dichte myeloische Metaplasie mit nahezu vollständigem Schwund des lymphatischen Gewebes (Abb. 3). Myeloische Infiltrate auch im umgebenden Fettgewebe.

Lunge. Umfangreiche myeloische Infiltrate unter der Pleura und im Bindegewebe um größere Bronchien und Gefäße (Abb. 4).

Thymus. Umschriebenes, Rinde und Mark umfassendes myeloisches Infiltrat.

Pankreas. Dichte interstitielle myeloische Infiltrate unter weitgehender Sprengung der Drüsenläppchen.

Herz. Knötchen- und streifenförmige myeloische Infiltrate unter dem Epikard.

Nebenniere. Umfangreiche myeloische Infiltrate im Mark. Dichte Erfüllung der Rindencapillaren mit unreifen weißen Blutzellen. In den Rindenepithelien hyaline Tropfen und lipidfreie Vacuolen, mit Auftreten von drüsenartigen Lichtungen an mehreren Stellen. Spärlich lipoidie Stoffe in den äußeren und inneren Rindenschichten.

Placenta und Nabelschnur. Zahlreiche unreife weiße Blutzellen in der V. umbilicalis und in allen fetalen Gefäßen, auch innerhalb feiner Zotten. Keine Infiltrate in Zottenstroma oder Nabelschnur. Keinerlei sonstige Abweichungen.

In den übrigen untersuchten Organen (Nieren, Harnblase, Hoden, Nebenhoden, Magen, Dünn- und Dickdarm, Gehirn, Meningen, Plexus choriodeus, Hypophyse und Schilddrüse) keine Infiltrate, jedoch Erfüllung der Blutgefäße mit unreifen weißen Blutzellen (Abb. 5).

Zusammengefaßt handelt es sich um einen neugeborenen Knaben, das 3. Kind gesunder Eltern, der 20 min nach der Geburt infolge eines beiderseitigen Tentoriumrisses mit intrakranieller Blutung starb und eine angeborene Leukämie vom Typ einer unreifzelligen Leukose (Paramyeloblastose) mit tumorförmigen Hautinfiltraten hatte, wobei Syphilis und Rh-Unverträglichkeit sicher auszuschließen waren.

Die Fälle von angeborener Leukämie in der Literatur wurden der Kürze halber in Tabellenform zusammengestellt. Es erwies sich als zweckmäßig, sie in folgende Gruppen zu teilen:

1. Sicher angeborene Fälle, bei denen eindeutige hämatologische oder anatomische Befunde einer Leukämie bei der Geburt erhoben wurden.
2. Wahrscheinlich angeborene Fälle, die erst Tage bis Wochen nach der Geburt diagnostiziert wurden. Hierbei wurde gefordert, daß

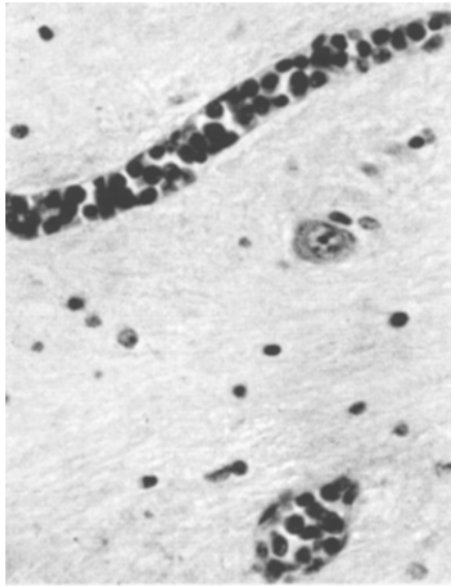


Abb. 5. Großhirn. Leukämischer Gefäßinhalt.

Tabelle 1.

Autor, Jahr	Ge- schlecht	Todesalter	Klinischer Befund	Weißes Blutbild	Obduktionsbefund	Typ
<i>1. Sicher angeborene Fälle.</i>						
KOCH 1922 Fall 2	?	Neugeboren	Mutter und Geschwister gesund. Wa.R. neg.	?	Leber und Milz ver- größert. Myeloische Infiltrate, Haut, Brust, Genitale	Myelose
STRANSKY 1925	♀	3 Wochen	2. Kind. Eltern und Geschwister gesund. Hautinfiltrate bei Ge- burt. Leber, Milz, Lymphknoten ver- größert	181000 86 % Myeloblasten Oxydase pos.	Myeloische, zum Teil grünlich gefärbte In- filtrate in zahlreichen Organen. Einrisse der Milzkapsel	Myelose
BÜNGELER 1931	♂	Totgeburt 7. L.-M.	2. Schwangerschaft Wa.R. neg.	80 % Myeloblasten und Myelocyten Oxydase pos.	Hochgradige mye- loische Infiltrate fast aller Organe, auch der Haut	Myelose
MORRISON, SAMWICK und RUBINSTEIN 1939	?	13 Tage	1. Kind. Bei Geburt tumorartige Haut- infiltrate. Eltern und jüngeres Kind gesund. Kinetest neg.	300000 66 % Myeloblasten im Mark. Oxydase pos.	Myeloische Infiltrate in Leber, Milz, Nieren Lymphknoten und anderen Organen, zum Teil grünlich gefärbt	Myelose
VEENEKLAAS 1941	♂	48 Tage	1. Kind. Eltern und 2 Geschwister gesund. Bei Geburt Infiltrat am Kopf. Später wei- tere Hautinfiltrate. Vergrößerung von Le- ber, Milz, Lymphknoten.	1000000 98 % Myeloblasten Oxydase pos.	Probeexcision der Haut: Leukämisches Infiltrat	Myelose
HAMME 1944	♀	20 Tage	3. Kind. Mutter und Geschwister gesund. Seit Geburt blaue Flek- ken in der Haut. 8. Tag: Vergrößerung der Leber und Milz	?	Mächtige myeloische Infiltrate zahlreicher Organe. Leber 365 g. Hirnblutung	Myelose

HOUŠTĚK und BRACHFELDOVA 1949 Fall I	♂	3 Tage	2. Kind, Eltern und Bruder gesund, Haut- infiltrate bei Geburt wie Hamangiome. Leber und Milz ver- größert	140000 78,5% Myeloblasten. Oxydase pos.	Myeloische Infiltrate in Leber, Milz, Nieren, Pankreas, Haut	Myelose
TAYLOR u. GEPPERT 1950	♂	4 Tage	2. Kind, Eltern und Geschwister gesund. Blaurote Hautinfiltrate bei Geburt. Blutiges Erbrechen, Leber und Milz vergrößert	210000	Myeloische Infiltrate in Leber, Milz, Nieren, Lymphknoten, Haut u. a. Organen. Sub- arachnoidalblutung	Myelose
BERNHARD, GORE und KILBY 1951 Fall I	♂	19 Stunden	4. Kind, Mutter ge- sund, Leber stark vergrößert	246000 15% Myeloblasten 16% Myelocyten	Myeloische Infiltrate in Leber (210 g), Milz u. a. Organen. Mongoloid, Vorhofs- septumdefekt	Myelose
Fall 3	♂	4 Tage	Hautinfiltrate bei Ge- burt. Blutiges Er- brechen. Leber und Milz stark vergrößert	198000 15% Myeloblasten	Myeloische Infiltrate in Leber (300 g), Milz Lymphknoten u. a. Or- ganen, Subarachnoi- dalblutung	Myelose
SÖDERHJELM und RANSTRÖM 1952	♂	56 Stunden	3. Kind, Eltern und Kind Rh pos., Coombs- test neg., Wa.R. neg. Bei Geburt Haut- blutungen. Leichtes Mongoloid. Leber und Milz vergrößert	71600 etwa 50% Myelo- blasten	Myeloische Infiltrate mit reichlichen Ery- throblasten und Mega- karyocyten in zahl- reichen Organen	Myelose
RIVIÈRE, FONTAN, BENTEGAT und MARTIN 1952	♂	2½ Tage	Kind und Mutter Rh. pos. Bei Geburt Haut- infiltrate, Leber und Milz vergrößert	38000 45% Paramyelo- cyten	Infiltrate undifferenz, Leukoblasten in Leber, Milz, Knochenmark und Haut	Myelose

Tabelle I. (Fortsetzung.)

Autor, Jahr	Geschlecht	Todesalter	Klinischer Befund	Weißes Blutbild	Obduktionsbefund	Typ
KARLSTRÖM 1953	♂	32 Tage	Muttersvater mit 38 a. an myelotischer Leukämie gestorben. Eltern und 2 Geschwister gesund. Bei Geburt Hautinfiltrate. Leber, Milz, Lymphknoten vergrößert	13200 96 % Myeloblasten	Myeloische Infiltrate in zahlreichen Organen, Haut und Muskulatur	Myelose
SMITH 1921	♂	8 Wochen	2. Wahrscheinlich angeborene Fälle. Eltern und 3 Geschwister gesund. Mit 3 Wochen Erbrechen und grüne Stühle. Mit 6 Wochen wußte großer Lymphknoten in der Achsel, der laut Mutter seit Geburt bestanden habe. Milz vergrößert. Hautblutungen			Lymphadenose?
WHITE und BURNS 1931	♂	3 Wochen	Mit 4 Tagen rötliche Flecken in der Haut. Mit 3 Wochen Leber und Milz leicht, Nieren sehr stark vergrößert	115000 97 % Lymphoblasten	Nieren: sehr groß, linke 85 g schwer. Infiltrate mit Zellen vom Aussehen kleiner Lymphocyten. Oxydase neg.	
HOUSTĚK und BRACHFELDOWA 1949 Fall 2	♂	26 Tage	1. Kind. Eltern gesund. Seit Geburt Flecken in der Haut. Am 10. Tag Vergrößerung von Leber u. Milz	761000 88 % Myeloblasten	---	Myelose

PEIN und GARVIE 1950	♂	5 Wochen	2. Kind. Eltern und 1 Geschwister gesund. Seit Geburt großer Bauch und einige Haut- blutungen. Mit 1 Monat Leber, Milz und Lymphknoten ver- größert	1 600 000 sehr reichlich Myeloblasten	Myeloische Infiltrate in Leber, Milz, Lymph- knoten, Nieren, Pan- kreas und Gehirn	Myelose
GRESLAIN und HARROUSSEAU 1950	♂	59 Tage	3. Kind. Eltern und 2 Geschwister gesund. Bei Geburt Hautblu- tungen. Mit 16 Tagen Lymphknotenschwel- lung. Später Leber und Milz vergrößert. Haut- infiltrate	380 000 fast 100% leukä- mische Zellen	Lymphknoten: Leukämische Meta- plasie	?
BERNHARD, GORE und KILBY 1951 Fall 2	♀	3 Wochen	Mutter gesund. Bei Geburt Leber und Milz vergrößert	32 700 bis 30% unreife weiße Blutkörper- chen	Myeloische Infiltrate in Leber, Milz, Lymphknoten, Herz. KLIPPEL-FEIL	Myelose
Fall 4	♂	68 Tage	Bei Geburt Haut- und Schleimhautblutungen. Milz vergrößert. Mit 42 Tagen Darm- blutungen	21 800 keine unreifen weißen Blutkörper- chen	Myeloische Infiltrate in Leber, Milz, Lymph- knoten. Dextrokardie. Fehlen der Radii.	Myelose
PELIKÁN und BAETA 1952 Fall 1	♂	1 Monat	2. Kind. Bei Geburt blaue Flecke, später Hautblutungen und Infiltrate. Leber, Milz, Lymphknoten vergrößert	5500 vorwiegend Mikromyeloblasten	—	Myelose
Fall 2	♀	3 Monate	3. Kind. Eltern und 2 Schwestern gesund. Bei Geburt sehr blaß. Mit 10 Tagen Haut- infiltrate. Leber und Milz vergrößert.	125 000 97% Paramyelo- blasten	Myeloische, auch tu- morförmige Infiltrate mit Megakaryocyten in zahlreichen Organen	Myelose

Tabelle 1. (Fortsetzung.)

Autor, Jahr	Geschlecht	Todesalter	Klinischer Befund	Weißes Blutbild	Obduktionsbefund	Typ
<i>3. Zweifelhafte Fälle.</i>						
POLLMANN 1898	♀	18 Tage	Bei Geburt Hautblutungen. Später beträchtliche Vergrößerung von Leber und Milz. Fieber	etwa 300000	Endocarditis verr. der Mitrals. Myeloische Infiltrate in Leber und Milz	Myelose? Leukämioide Reaktion?
LOMMEL 1905	♀	28 Tage	Aufgetriebener Bauch bei Geburt. Milz stark vergrößert.	1240000 meist „Lymphocyten“	Leukämische Infiltrate in Milz, Leber, Nieren	Lymphadenose? (keine Lymphknotenveränderung)
LARRABEE 1905	♀	10 Wochen	Mit 6 Wochen Milz und Lymphknoten vergrößert	918000 93 % große Lymphocyten	—	Lymphadenose
TANCRRÉ 1919	♂	4 Monate	Mit 4 Wochen Nabel-eiterung, mit 8 Wochen aufgetriebener Bauch	220000 67 % große Lymphocyten	Lymphatisch-leukämische Infiltrate in zahlreichen Organen	Lymphadenose (nicht angeboren)
OPITZ 1924	♀	3 Monate	Seit Geburt blaß, mit großem Bauch. Mit 3 Monaten Leber, Milz und Lymphknoten vergrößert	1100000 90 % Myeloblasten	Myeloische Infiltrate in zahlreichen Organen Oxydase pos.	Myelose
MALMBERG 1925 Fall 2	♂	20 Monate	Mit 2 Wochen zunehmende Blässe. Mit 5 Monaten Leber, Milz und Lymphknoten vergrößert.	356000 25 % Myeloblasten Oxydase pos.	—	Myelose
GIBLIN 1933	♂	7 1/2 Wochen	Mit 2 Wochen Milz tastbar. Mit 7 Wochen Leber und Lymphknoten vergrößert	97400 24 % Myeloblasten, 15 % Myelocyten	Milz 230 g, myeloische Metaplasie	Myelose

Cooke 1933	?	23 Tage	Erste Symptome am 4. Tag	Leukämisches Blutbild	—	?
KORNMANN 1934	♀	7 Wochen	Mit 6 Wochen Leber, Milz und Lymphknoten vergrößert.	36 100 49 % Paramyeloblasten	Hochgradige myeloische Infiltrate in zahlreichen Organen. Oxydase neg.	Myelose
NIEUWENHUIS 1939	♂	10 Tage	Mit 1 Woche sehr blaß, Leber, Milz, und Lymphknoten vergrößert	57 % Myeloblasten	—	Myelose
KEISEY und ANDERSEN 1939	♂	32 Tage	Mit 23 Tagen Purpura. Etwas später Leber, Milz und Lymphknoten vergrößert	223 000 22 % Myeloblasten 68 % Myelocyten	Hochgradige myeloische Infiltrate in Leber, Milz und anderen Organen	Myelose
ACUÑA und VALLINO 1941	♂	4 Monate	Seit Geburt blaß. Wa. R. bei beiden Eltern pos., Kind neg. Mit 3 Monaten Leber und Milz stark vergrößert	950 000 12 % Hämo- cytoblasten 59 % Myeloblasten	—	Myelose
PONCHER, WEIR und LIMARZI 1942	♂	3 1/2 Monate	Mit 6 Wochen Milz vergrößert, mit 10 Wochen Hautblutungen Leber und Lymphknoten vergrößert	275 000 20 % Myeloblasten und Promyelocyten	Myeloische Infiltrate in Leber, Milz, Nieren, Lunge und Lymphknoten	Myelose
CHAUDHURI 1942	♀	4 Wochen	Mit 1 Woche starke Blässe. Hautblutungen vor dem Tod	88 400	—	Myelose
GROSS 1944 Fall 1	♂	109 Tage	Mit 5 Tagen blutiger Stuhl. Mit 3 Monaten Leber und Milz vergrößert. Hautblutungen	112 000 vorwiegend Myeloblasten	Myeloische Infiltrate in Leber, Milz, Nieren und Lymphknoten	Myelose

Tabelle 1. (Fortsetzung.)

Autor, Jahr	Geschlecht	Todesalter	Klinischer Befund	Weißes Blutbild	Obduktionsbefund	Typ
Fall 2	♀	3 Monate	Bei Geburt Hautblutungen und blutige Stühle. Mit 3 1/2 Monaten Leber, Milz und Lymphknoten vergrößert	23 000 2 % Myelocyten	Organblutungen, An-scheinend geringe leu-kämische Infiltrate	Myelose ?
KEITH 1945	♀	15 1/2 Monate	Mit 3 Wochen Purpura. Mit 3 Monaten blutiger Stuhl. Leber, Milz und Lymphknoten vergrößert	118 000 10 % Promyelocyten 9,5 % Myelocyten	Myeloische Infiltrate in Leber, Milz, Nieren, Haut und anderen Organen	Myelose
HOUSŤEK und BRACHFELDOVA 1949 Fall 3	♀	5 Wochen	Mit 3 1/2 Wochen Hautblutungen. Leber und Milz vergrößert. Hautinfiltrate	855 000 60 % Myeloblasten	Myeloische Infiltrate in zahlreichen Organen, besonders Niere. Oxydase pos.	Myelose
BAUMANN 1950	♂	13 Wochen	Seit Geburt blaß. Mit 7 Wochen Hautinfiltrate. Vergrößerung von Leber, Milz und Lymphknoten	48 600 90 % Lymphocyten	Lymphatisch-leukämische Infiltrate in Leber, Milz, Nieren, Herz. Hirnblutung	Lymphadenose
HEEN 1950	♀	42 Tage	Mit 2 und 3 Wochen bläuliche Flecken in der Haut. Mit 4 Wochen Leber und Milz vergrößert.	23 500 94 % Lymphocyten	Lymphatisch-leukämische Infiltrate in Leber, Milz, Nieren, Haut, Lymphknoten und zahlreichen anderen Organen.	Lymphadenose
CASILI, RUMSEY und SATULSKY 1952	♀	3 1/2 Wochen	Mit 8 Tagen rötliche Papeln der Haut (als Urticaria pigmentosa diagnost.) Leber und Milz nicht vergrößert	147 000 69 % Promyelocyten	Myeloische Infiltrate in Leber, Milz, Lymphknoten, Haut und anderen Organen	Myelose

Symptome einer Leukämie bis zur Geburt zurück zu verfolgen waren und von verlässlichen Beobachtern (Arzt, Mutter, Hebamme) bemerkt wurden.

3. Zweifelhafte Fälle mit späterem Beginn, bei denen obige Kriterien nicht zutreffen, die aber von den Autoren selbst oder von anderen in Literaturübersichten (CROSS, KELSEY und ANDERSEN, BERNHARD, GORE und KILBY) als angeboren aufgefaßt wurden.

4. Ganz unsichere oder abzulehnende Fälle, die aber als sichere oder fragliche angeborene Leukämie bezeichnet wurden. Dazu gehören die Fälle von SÄNGER, SIEFART, SWART (vgl. auch SCHRIDDE), ZUCCOLA, DIDIER und CHOMÉ, CHAPMAN und EWART, und RHAMY, die nach unserer heutigen Kenntnis als Erythroblastosen aufzufassen sind. Im Fall von SAXL war Lues nicht sicher auszuschließen. Die Fälle von NOBÉ-COURT und von BÉZY und CHATELLIER sind ohne nähere Angaben zitiert und waren im Original nicht zugänglich.

Ein Überblick über die geschilderten Fälle ergibt folgendes Bild:

Gruppe 1 (einschließlich des eigenen Falles). 14 Fälle; 10 männlich, 2 weiblich, 14 Myelosen, 11mal Hautinfiltrate.

Gruppe 1 und 2. 23 Fälle; 17 männlich, 4 weiblich, 20 Myelosen, 2 Lymphadenosen, 14mal Hautinfiltrate.

Gruppe 1, 2 und 3. 44 Fälle; 26 männlich, 15 weiblich, 35 Myelosen, 7 Lymphadenosen, 19mal Hautinfiltrate.

Das Vorherrschen der Myelosen (meist mit postnatal akutem Verlauf und mit reichlich Myeloblasten oder Paramyeloblasten) unter den angeborenen oder sehr frühzeitig aufgetretenen Leukämien ist auffällig. Nach WILLI sollen im Kleinkindesalter die Lymphadenosen überwiegen. DAUSSET und SCHWARZMAN fanden ebenfalls, daß die Lymphadenosen im Kindesalter und im höheren Lebensalter nach dem 5. Jahrzehnt ihren Gipfel haben, während die Myelosen zwischen dem 2. und 5. Jahrzehnt am häufigsten sind, d. h. in dem Lebensabschnitt mit der größten Fortpflanzungsfähigkeit. Sie stellten die Hypothese auf, daß das „lympho-myeloide Gleichgewicht“ von Hormonen der Nebennierenrinde kontrolliert werde, weil die Häufigkeitsverteilung der Myelosen mit der Kurve der Harnausscheidung der 17-Ketosteroide parallel verlief und Cortison das lymphatische System hemme.

Das Neugeborene kommt mit einer relativ zu großen Nebenniere zur Welt, die schon in der Fetalzeit hormonal aktiv ist; die Rückbildung der Rinde setzt ein, wenn der Säugling sich an seine neue Umwelt angepaßt hat und des großen Vorrates an Rindenhormonen, der unter der Belastung durch Geburt und Umstellung an das extrauterine Leben sinnvoll erscheint, nicht mehr bedarf (LIEBEGOTT).

Das histologische Bild der Nebenniere des eigenen Falles zeigt die von LIEBEGOTT angeführten Zeichen hormonaler Aktivität.

Man könnte also den von DAUSSET und SCHWARZMAN aufgezeigten Zusammenhang zwischen hormonalem Aktivitätsgrad der Nebennierenrinde

und Zelltyp der Leukämien auch für die angeborenen Leukämien vermuten, wenn nicht ihre geringe Zahl Vorsicht gebieten würde.

Das männliche Geschlecht ist bei den angeborenen Leukämien stärker betroffen, was auch bei den postnatalen Leukämien der Fall ist (HEILMEYER, DAUSSET und SCHWARZMAN).

Auffallend ist das häufige Vorkommen von Hautinfiltraten bei angeborener Leukämie. Im Gegensatz dazu sind Hautinfiltrate bei der chronischen Myelose des Erwachsenen seltener; sie treten gewöhnlich erst nach längerem Verlauf der Krankheit und kurze Zeit vor dem Ende auf (STURGIS, HEILMEYER). Man darf vielleicht annehmen, daß bei Vorliegen von Hautinfiltraten der intrauterine Beginn der Leukämie früher anzusetzen wäre, als wenn solche fehlen oder erst nach der Geburt auftreten. VEENEKLAAS hat die Häufung von Hautinfiltraten bei der angeborenen Leukämie mit der stärkeren Durchblutung der fetalen Haut zu erklären versucht und darauf verwiesen, daß auch das angeborene Neuroblastom der Nebenniere häufiger in die Haut metastasiert als das nach der Geburt auftretende.

Der Zeitpunkt des Beginns der Leukämie im Fetus ist nicht bestimmbar. Da die Granulocytopoese erst um den 4. Fetalmonat einsetzt, ist es unwahrscheinlich, daß angeborene Myelosen vor diesem Zeitpunkt sich entwickeln könnten. Die extrauterine Dauer der Erkrankung schwankte in den Fällen der Gruppe 1 und 2 von einigen Stunden bis zu höchstens 3 Monaten; dieser kurze Verlauf entspricht dem allein beobachtbaren akuten Endstadium. Histologisch ähneln alle angeborenen Fälle mit den mächtigen Organ- und Hautinfiltraten mehr der chronischen als der akuten postnatalen Leukämie.

In keinem Fall von angeborener Leukämie fanden sich Anomalien des Blutes oder sonstige Erkrankungen der Eltern; auch alle vorher oder nachher geborenen Geschwister waren völlig gesund. Umgekehrt sind zahlreiche Fälle von Leukämie von Schwangeren bekannt, wobei niemals ein leukämisches Kind geboren wurde (ERF, STODTMEISTER und WEBER, WILLIAMS). Diese Tatsachen beweisen nicht nur die vollkommene Schrankenwirkung der Placenta für leukämische Zellen, sondern machen auch eine infektiöse Ätiologie der Leukämien unwahrscheinlich oder zum mindestens vorläufig nicht erklärbar. GRISLAIN und HARROUSSEAU, die die Virusätiologie auch der menschlichen Leukämie für erwiesen halten, sahen sich zu einer etwas gewundenen Hypothese veranlaßt. Sie nehmen an, daß ein leukogenes Virus von der Mutter auf das Kind übertragen werde, welches in der Mutter durch einen antileukoblastischen Faktor inaktiviert sei und im Kind nur dann eine Leukämie induziere, wenn ihm dieser Faktor, der an ein Gen von unregelmäßiger Dominanz geknüpft sei, fehle.

Die Auffassung der menschlichen Leukämie als Neoplasie hat in den letzten Jahren zunehmend an Boden gewonnen und die angeborenen

Leukämien lassen sich derzeit relativ am zwanglosesten als angeborene bösartige Gewächse des blutbildenden Systems begreifen. Unter den zahlreichen Geschwulsttheorien scheint am ehesten die Mutationstheorie in der modernen Form der Plasmaduplikantenmutation geeignet, das Vorkommen sowohl intrauterin wie extrauterin durch vielfältige Einwirkungen entstehender Gewächse zu erklären, wobei letzten Endes die mutierten Plasmaduplikanten die Eigenschaften von „endogenen“ Viren gewinnen würden.

Eine sichere Erbbedingtheit der Leukämien ist derzeit noch umstritten, wenn auch in den letzten Jahren zahlreiche Leukämiefälle mit familiärer Häufung bekannt wurden (HEILMEYER). ROHR hält erbliche Einflüsse bei der menschlichen Leukämie für erwiesen und wies auf die Häufigkeit von malignen Tumoren in der Ascendenz von Leukämikern hin, was auch SCHÖNBAUER durch Stammbaumuntersuchungen bestätigte.

Bei der angeborenen Leukämie ist bisher an Hand des kleinen Materials ein erblicher Faktor nicht festzustellen. Es verdient aber Beachtung, daß der Onkel des hier beschriebenen Kindes an einem Chorioncarcinom des Hodens verstorben ist. Dies ist der 1. Fall einer angeborenen Leukämie, bei dem in der Ascendenz ein bösartiges Gewächs aufgetreten war. Nur KARLSTRÖM beobachtete etwas ähnliches; in seinem Fall starb der Muttersvater des an angeborener Leukämie verstorbenen Kindes im Alter von 31 Jahren ebenfalls an myeloischer Leukämie. Genaue Nachforschungen nach Geschwulsterkrankungen in der Ascendenz von Fällen angeborener Leukämie sollten in Zukunft nicht unterlassen werden.

BERNHARD, GORE und KILBY fanden in 3 Fällen angeborener Leukämie Mißbildungen, wie Vorhofsseptumdefekt, Klippel-Feil-Syndrom, Dextrokardie, Agenesie der Radii oder Mongolismus geringen Grades. Letzteren sahen auch SÖDERHJELM und RANSTRÖM. Aus den bisher veröffentlichten Fällen von angeborener Leukämie lassen sich jedoch keine Schlüsse über einen Zusammenhang von angeborener Leukämie und Mißbildungen ziehen; ein solcher erscheint auch unwahrscheinlich, weil die Entstehung der beobachteten Mißbildungen viel früher angesetzt werden muß, als die der angeborenen Leukämie.

Zusammenfassung.

Bericht über einen Fall von angeborener Leukämie vom Typ einer Paramyeloblastose mit tumorförmigen Hautinfiltraten, bei dem sich in der Ascendenz eine bösartige Geschwulst fand.

Eine kritische und möglichst vollständige Sichtung der Literatur ergibt 13 sicher angeborene und 9 wahrscheinlich angeborene Fälle. In 21 Fällen bleibt der intrauterine Beginn zweifelhaft, sie sind aber zum mindesten als sehr frühzeitig aufgetretene Leukämien zu werten. 10 Fälle sind ganz unsicher und zum größten Teil Erythroblastosen.

Mit dem eigenen Fall finden sich in den ersten 3 Gruppen 35 Myelosen und 7 Lymphadenosen, von denen 26 das männliche und 15 das weibliche Geschlecht betreffen.

Literatur.

- ACU A, M., y M. T. VALLINO: Arch. argent. Pediatr. **16**, 443 (1941). — BAUMANN, TH.: Schweiz. med. Wschr. **1950**, 1121. — BERNHARD, W. G., I. GORE and R. A. KILBY: Blood **6**, 990 (1951). — BÉZY et CHATELLIER: Zit. LERÉBOULLET u. BAIZE. — BÜNGELER, W.: Frankf. Z. Path. **41**, 257 (1931). — Verh. dtsh. Ges. Path. **37**, 231 (1954). — CASILLI, A. R., W. L. RUMSEY and E. M. SATULSKY: Amer. J. Dis. Childr. **83**, 788 (1952). — CHAPMAN, S. G., and I. B. EWART: New Zealand Med. J. **31**, 19 (1932). — CHAUDHURI, K. C.: Indian. J. Pediatr. **9**, 180 (1942). — COOKE, J. V.: J. Amer. Med. Assoc. **101**, 432 (1933). — CROSS, F. S.: J. of Pediatr. **24**, 191 (1944). — DAUSSET, J., and V. SCHWARZMAN: Blood **6**, 976 (1951). — DIDIER et CHOMÉ: Bull. Soc. Obstétr. (Paris) **11**, 228 (1922). — ERF, L. A.: Amer. J. Clin. Path. **17**, 268 (1947). — GIBLIN, J.: Arch. of Pediatr. **50**, 662 (1933). — GRISLAIN, J. R., et H. HARROUSSEAU: Nourisson (Paris) **88**, 270 (1950). — HAMME, B.: Acta paediatr. (Stockh.) **31**, 330 (1944). — HEEN, R. C.: Amer. J. Dis. Childr. **80**, 800, 1950. — HEILMEYER, L., u. H. BEGEMANN: Handbuch der inneren Medizin, Bd. 2. Berlin: Springer 1951. — HOUSTĚK, J., et J. BRACHFELDOVA: Ann. paediatr. (Basel) **172**, 98 (1949). — KARLSTRÖM, F.: Nord. Med. **49**, 819 (1953). — KEITH, H. M.: Amer. J. Dis. Childr. **69**, 366 (1945). — KELSEY, W. M., and D. H. ANDERSEN: Amer. J. Dis. Childr. **58**, 1268 (1939). — KOCH: Zbl. Path. **33**, 7 (1922/23). — KORN-MANN, V.: Z. Kinderheilk. **56**, 440 (1934). — LARRABEE, R. C.: Boston Med. J. **92**, 40 (1905). — LERÉBOULLET, P., et P. BAIZE: Sang **10**, 279 (1936). — LIEBEGOTT, G.: Verh. dtsh. Ges. Path. **36**, 21 (1953). — LOMMEL, F.: Münch. med. Wschr. **1905**, 904. — MALMBERG, N.: Acta paediatr. (Stockh.) **4**, 410 (1925). — MORRISON, M., A. A. SAMWICK and R. I. RUBINSTEIN: Amer. J. Dis. Childr. **58**, 332 (1939). — NÄGELI, O.: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, 4. Aufl. Berlin: Springer 1923. — NIEUWENHUIS, G.: Mschr. Kindergeneesk. **9**, 118 (1939). — NOBÉCOURT: Zit. LERÉBOULLET u. BAIZE. — OPITZ, J.: Med. Klin. **1924**, 897. — PEIN, N. K., and J. M. GARVIE: Brit. Med. J. **1950 II**, 253. — PELIKÁN, L., u. K. BARTA: Pediatr. listy (Praha) **6**, 345 (1952). — POLLMANN, L.: Münch. med. Wschr. **1898**, 44. — PONCHER, H. G., H. F. WEIR and L. R. LIMARZI: J. of Pediatr. **21**, 73 (1942). — RHAMY, B. W.: Amer. J. Clin. Path. **8**, 567 (1938). — RIVIÈRE, M., A. FONTAN, J. BENTEGEAT et C. MARTIN: Arch. franç. Pediatr. **9**, 768 (1952). — ROHR, K.: Helvet. med. Acta **12**, 475 (1945). — SÄNGER, M.: Arch. Gynäk. **33**, 161 (1888). — SAXL, O.: Jb. Kinderheilk. **150**, 228 (1938). — SCHÖNBAUER, L.: Wien. med. Wschr. **1953**, 113. — SCHRIDDE, H.: Verh. dtsh. path. Ges. **9**, 220 (1905). — SIEFART, G.: Mschr. Geburtsh. **8**, 215 (1898). — SMITH, L. W.: Amer. J. Dis. Childr. **21**, 163 (1921). — SÖDERHJELM, L., u. S. RANSTRÖM: Acta Soc. Med. Upsaliensis **56**, 233 (1952). — STODTMEISTER, R., u. M. WEBER: Erg. inn. Med. **64**, 285 (1944). — STRANSKY, E.: Mschr. Kinderheilk. **29**, 654 (1925). — STURGIS, C. C.: Hematology. Springfield 1948. — SWART, G.: Virchows Arch. **182**, 419 (1905). — TANCÉ, E.: Arch. Kinderheilk. **67**, 7 (1919). — TAYLOR, F. M., and L. J. GEPPERT: Amer. J. Dis. Childr. **80**, 417 (1950). — VEENEKLAAS, G. M. H.: Nederl. Tijdschr. Geneesk. **85**, 552 (1941). — WILLI, H.: Die Leukosen im Kindesalter. Berlin: S. Karger 1936. — WILLIAMS, J. A.: Amer. J. Obstetr. **55**, 967 (1948). — WHITE, P. J., and E. L. BURNS: Amer. J. Dis. Childr. **41**, 866 (1931). — ZUCC LA, P. F.: Pediatria (Napoli) **12**, 571 (1904).

Priv.-Dozent Dr. F. MILLER, Innsbruck (Österreich),
Pathologisches Institut, Müllerstr. 44.