

Inkompletter, kombinierter, familiärer Immundefekt mit generalisierter Impftuberkulose durch Bacille Calmette Guérin

Th. Radaszkiewicz, M. Eibl, R. Jarisch und D. Lachmann

Pathologisch-Anatomisches Institut der Universität
Wien (Vorstand: Prof. Dr. J. H. Holzner),

Institut für Immunologie der Universität Wien (Vorstand: Prof. Dr. C. Steffen),
I. Hautklinik der Universität Wien (Vorstand: Prof. Dr. J. Tappeiner),
und Kinderklinik der Universität Wien (Vorstand: Prof. Dr. H. Asperger)

Eingegangen am 31. Juli 1974

Incomplete, Combined Hereditary Immunodeficiency
with Generalized Tuberculosis after BCG-Vaccination
from Bacille Calmette Guérin

Summary. A case of hereditary incomplete, combined immunodeficiency is reported. The patient, a 20-week-old boy, suffered from severe, generalized tuberculosis after BCG-vaccination. A conspicuous discrepancy was found between the normal number of lymphocytes in the peripheral blood and the severe morphological changes in the organs of the lymphoreticular system (deficient development of thymic structures; absence of lymphocytes in the thymus and the thymus-dependent areas of the periphery as well as in the bursa-dependent structures). A partial primary defect of the stem cells and a secondary insufficiency of the functions with incomplete differentiation due to an insufficiency of the primary lymphatic organs are discussed as possible causative factors. The inability to develop epitheloid cells in connection with the tuberculous infection is interpreted in part as a sequence of a T-cell insufficiency.

Zusammenfassung. Bericht über einen Fall von familiärem, inkomplettem, kombiniertem Immundefekt bei einem im Alter von 20 Wochen an einer generalisierten BCG-Tuberkulose verstorbenen Knaben.

Dabei fällt eine Diskrepanz zwischen den zunächst normalen peripheren Lymphocytenzahlen und den schweren morphologischen Veränderungen an den lymphoretikulären Organen bei der Obduktion auf (Störung der thymalen Strukturbildung, Fehlen von Lymphocyten im Thymus und in thymusabhängigen Arealen, aber auch in Bursa-Äquivalent-Strukturen). Als mögliche Ursachen des Defektes werden eine partielle primäre Schädigung der Stammzellen und eine sekundäre Störung der Funktionen mit mangelhafter Differenzierung durch die Insuffizienz der primären lymphoiden Organe diskutiert. Das Ausbleiben der Bildung von Epitheloidzellen im Rahmen der tuberkulösen Infektion wird als teilweise Folge einer T-Zell-Insuffizienz gedeutet.

Einleitung

Seit der Erstbeschreibung der Schweizer Form der Agammaglobulinämie im Jahre 1950 (Glanzmann *et al.*, 1950) und der geschlechtsgebundenen Form der Agammaglobulinämie (Bruton, 1952) werden immunologische Mangelzustände als Folge einer Anlage- oder Differenzierungsstörung des lymphoretikulären Systems aufgefaßt (Hess *et al.*, 1971; Justus *et al.*, 1974). Die mehr als 30 verschiedenen phänotypischen Erscheinungsbilder beim Menschen können alle Stufen der Entwicklung des immunkompetenten Systems betreffen, von der Stammzelle über differenzierte T- oder B-Zellen, aber auch einzelne Subpopulationen (Fudenberg *et al.*, 1970, 1971; Cooper *et al.*, 1973). Außer einer Störung in Anlage und Differenzierung

gibt es noch eine Reihe anderer Faktoren, die sekundär immunologische Mangelzustände verursachen können, so z.B. Infektionen, sowohl durch „Immunsuppression“ als auch durch „Verbrauch“ von Lymphocyten (Hess *et al.*, 1971); ferner die graft versus host-Reaktionen etc.

Auch Fermentmangel, wie z.B. ein Mangel an Adenosindeaminase kann neben anderen Symptomen zum kombinierten Immundefekt führen (Giblett *et al.*, 1972; Meuwissen *et al.*, 1973). Zusammenhänge zwischen Defektimmunopathien und Störungen anderer Organe bzw. Organsysteme, wie beim Wiskott-Aldrich-Syndrom oder der Ataxia teleangiectatica Louis-Bar sind bekannt.

Kinder mit schweren kombinierten Immundefekten erkranken bekanntlich in den meisten Fällen in den ersten Lebenswochen, da vor allem die fehlende oder reduzierte T-Zellen-Aktivität bakterielle, virale und mykotische Infektionen begünstigt. Solche Kinder sind auch ganz besonders durch Infektionen gefährdet, bei welchem Keime, die normalerweise als apathogen oder schwach pathogen bekannt sind, eine entscheidende Rolle spielen.

Kasuistik

Der Knabe B. J. ist das vierte Kind gesunder Eltern (Mutter 34 Jahre, Vater 37 Jahre alt). Konsanguinität liegt nicht vor. Seine (erstgeborene) Schwester starb im Alter von 7 Monaten an generalisierter Tuberkulose nach BCG-Impfung (Rotter *et al.*, 1970; Kaiserling, im Druck). Seine Brüder — 4 und 6 Jahre alt — sind gesund. Die Schwangerschaft verlief komplikationslos. Keine Erkrankungen der Mutter während der Schwangerschaft. Spontangeburt am Termin. Gewicht: 4200 g, Größe: 53 cm. Post partum wurde an typischer Stelle am linken Oberschenkel eine BCG-Impfung durchgeführt. Seit der ersten Lebenswoche besteht ein Schleimhaut-Mundhöhle und Hautsoor (Reg. inguinales). Mit 10 Wochen stationäre Aufnahme wegen eines 1,5 cm großen, kraterförmig exulzerierten Knotens am rechtsseitigen parietalen Capillitium und wegen Schwellungen von inguinalen und zervikalen Lymphknoten. Diese sind nicht verbacken und nur mäßig derb. Links glutacal findet sich ein erbsgroßer, nicht exulzerierter Primäraffekt nach BCG-Impfung, links inguinal ein 2 cm großer, frei verschieblicher, nicht fluktuerender Lymphknoten. An Haut, Mundschleimhaut und Haaren (insbesondere an dem exulzerierten Knoten am Schädel), im Magensaft und im Harn lässt sich Candida albicans nachweisen. Vorübergehende Besserung auf perorale und lokale Fungistatikatherapie. In mehreren Probeexzisionen aus inguinalen und zervikalen Lymphknoten lassen sich ausgedehnte, von histozytären Elementen umgebene Nekrosen nachweisen, in denen massenhaft säurefeste Stäbchen erkennbar sind. Virusnachweis aus Lymphknoten negativ.

Klinische Befunde

Blutgruppe: 0, Rh pos.; Isoagglutinin Anti A₁: fehlt; Isoagglutinin B: fehlt

Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit: 6/12 mm (n. W.)

Blutbild (s. Tabelle 1).

Toxoplasmostest 1:4 pos., Agglutination auf Pasteurella tularensis 1:10 neg., Agglutination auf Brucellen: negativ. Elektrophorese: Ges.-Eiweiß 5,7 g-%; Albumen 64,4 rel.-%; Alpha₁-Glob. 5,3 rel.-%; Alpha₂-Glob. 12,4 rel.-%; Beta-Glob. 14,3 rel.-%; Gamma-Glob. 3,6 rel.-%.

Methoden

Die Bestimmung von Spontanrosetten erfolgte nach der Methode von Jondal *et al.* (1972).

Die B-Zellen wurden durch Nachweis membrangebundener Immunglobuline mittels Immunfluoreszenzuntersuchung nach der Methode von Rabellino *et al.* (1971) erfaßt.

Unsere Normalwerte liegen bei 68—78% für T-Zellen und bei 14—20% für B-Zellen.

Der Migrations-Inhibitionssindex wurde nach der Methode von Falk *et al.* (1970) mit der Modifikation nach Eibl *et al.* (1974) bestimmt; als Antigen wurde Candida Antigen (Fa. Ben-card), 1% ig, in der Konzentration von 1:10 bzw. 1:100 Endverdünnung bei 5×10^6 Lympho-

Tabelle 1

Alter	10 Wochen		18 Wochen		20 Wochen +	
Erythrocyten in Mill.	2,96		3,23		1,1	
Hämoglobin	9,1		7,8		8,8	
Thrombozyten	451000		389000		—	
Leuko ges.	7800		4700		900	
Differentialblutbild	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Stabkernige	576	7	329	7	36	4
Segmentkernige	4914	63	3102	66	180	20
Eosinophile	624	8	0	0	0	0
Basophile	0	0	0	0	0	0
Lymphocyten	1560	20	1175	25	477	53
Monozyten	156	2	94	2	207	23

cyten, verwendet. Die Granulocytenfunktion wurde mittels Phagocytose und NBT-Test nach der Methode von Azimi *et al.* (1968) geprüft. Hautteste (Intrakutantest: Testort Rücken, Applikation von 0,05 ml, Ablesung nach 24 Std): E-Coli, St. aureus, St. albus (Fa. Benecard) — Keimzahl 5×10^8 /ml.

Immunologische Befunde

10% B-Lymphocyten im peripheren Blut mit sehr geringer Dichte von Ig-Oberflächendeterminanten, 10% T-Lymphocyten in einem Halslymphknoten und 45% T-Lymphocyten im peripheren Blut.

IgG 220 mg-%, IgA 0 mg-%, IgM 22 mg-%.

Migrationsinhibitionstest mit Candidaantigen in 2 Konzentrationen: negativ.

Granulocytenfunktion: Phagocytose und NBT-Test normal; DNCB-(Dinitrochlorbenzol) Sensibilisierung wurde durchgeführt, konnte jedoch nicht mehr getestet werden.

Spättypreaktionen (Haut): Keine Reaktion auf bakterielle und mykotische Antigene (der frühere Kontakt mit E. coli und Candida war gesichert).

Familienuntersuchungen der lebenden Geschwister, der Eltern und deren Geschwister: Keine pathologischen Befunde hinsichtlich ihrer Immunitätslage. Vor allem fanden sich positive Spättypreaktionen gegen mindestens zwei der getesteten bakteriellen und/oder mykotischen Antigene.

Verlauf

Zunehmende Verschlechterung des AZ. Neuerlicher Soorbefall und ausgedehnte Impftuberkulose. Schließlich Exitus in der 20. Lebenswoche.

Postmortale Befunde (1540/73)

Thymus: Klein, 0,96 g schwer, regelrecht gelegen, blaßgraurot mit angedeuteter Läppchenstruktur. Histologisch (Abb. 1) erkennt man primitive Läppchen, die aus großen, polygonalen bis ovalen, epithelialen Zellen und histiozytären Elementen aufgebaut und von Sinusoïden und Kapillaren durchzogen werden. Diese Zellen sind am Rande der Läppchen dichter gelagert, lockern sich jedoch gegen die Läppchenzentren etwas auf. Lymphocyten fehlen in

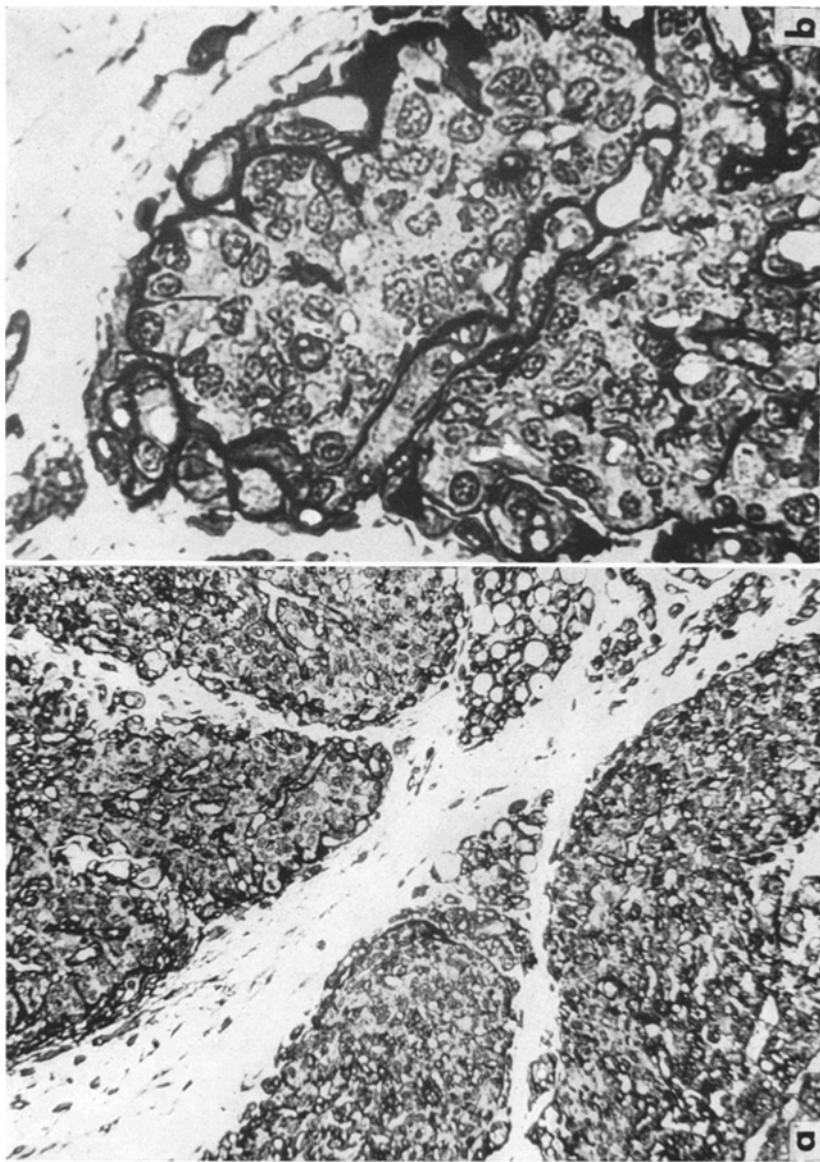


Abb. 1. (a) Vollständiges Fehlen von Lymphozyten im Thymus. Deutliche Läppchenstruktur. Keine Hassallschen Körperchen. Semidünnabschnitt Movat Fbg. $\times 1200$
Movat Fbg. $\times 180$. (b) Das lymphoepitheliale Gewebe wird von einzelnen Sinus durchzogen. Semidünnabschnitt Movat Fbg. $\times 1200$

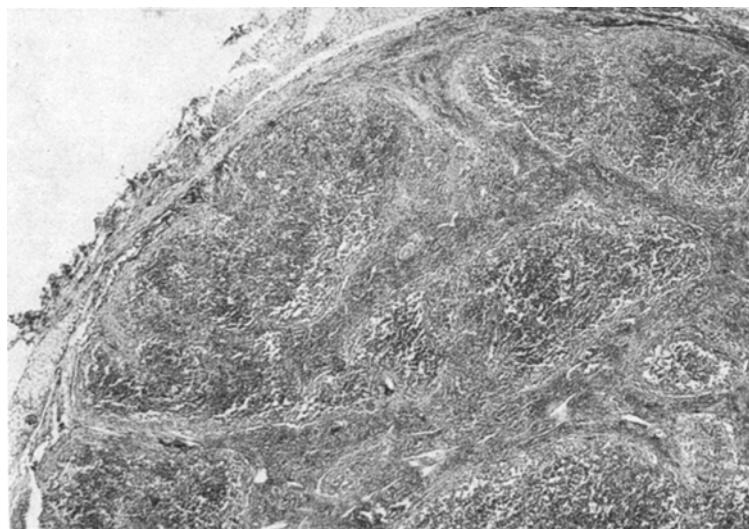


Abb. 2. Axilläre Lymphknoten ohne Keimzentren, jedoch mit pseudofollikulärem Aufbau.
Geringe Faservermehrung. HE $\times 50$

diesen Gebieten vollständig. Auch typische Hassallsche Körperchen finden sich nicht, allerdings treten gelegentlich zirkuläre Anhäufungen retikuloepithelialer Zellen in Erscheinung, die jedoch eher den Eindruck von Venolen erwecken.

Lymphknoten: Zervikale, abdominelle, retroperitoneale und inguinale Lymphknoten sind stark vergrößert (bis zu 3 cm im Durchmesser), scharf abgegrenzt und von ausgedehnten Verkäsungen durchsetzt. Die übrigen Lymphknoten zeigen eine reguläre Größe. Keimzentren lassen sich nicht nachweisen, es kommen jedoch unregelmäßige und herdförmige Ansammlungen von kleinen und großen Lymphocyten vor, wodurch in der Rinde ein pseudofollikuläres Bild entsteht (Abb. 2). Lymphocyten sind insgesamt leicht verminderd, retikuläre und histiocytäre Zellen vor allem im Markbereich etwas vermehrt. In den meisten Lymphocyten finden sich unterschiedlich ausgedehnte, zahlreiche säurefeste Stäbchen enthaltende Käseherde (Abb. 3), die von spärlichen monocytoïden Zellen umgeben werden. Epitheloidzellen und Langhanssche Riesenzellen fehlen. Pilze sind lediglich in einzelnen Beckenlymphknoten nachweisbar.

Milz: Vergrößert (150 g schwer) und von herdförmigen Verkäsungen durchsetzt. Typische Malpighische Körperchen werden nicht ausgebildet, um Follikelarterien kommen spärlich Lymphocytenansammlungen vor (Abb. 4). Histiocytene und retikuläre Zellen sind hier stellenweise in zirkulärer Form vermehrt. In der roten Pulpa finden sich neben Lymphocyten reichlich Histiocytene, retikuläre Zellen und Blutungen. Tuberkulöse Verkäsungen treten sowohl in der roten Pulpa, als auch im Bereich von Malpighischen Körperchen auf.

Magen-Darm-Trakt: Im gesamten Magen-Darm-Trakt ist das lymphatische Gewebe weitgehend reduziert. Lymphfollikel und Payersche Plaques fehlen vollständig. Die schütttere lymphocytäre Durchsetzung der Mukosa und Submukosa verdichtet sich stellenweise zu Lymphocytenhaufen, ohne daß Follikel ausgebildet werden (Abb. 6). Stellenweise tritt im Bereich dieser Herdchen eine Vermehrung retikulärer Zellen auf. In der Appendix fehlen auch solche Lymphocytenanhäufungen völlig (Abb. 5). In Magen, Ileum und Dickdarm finden sich außerdem unterschiedlich große tuberkulöse Ulzera mit reichlich säurefesten Stäbchen, vereinzelt Oidien und Hyphen.

Knochenmark: Hypoplasie der Erythro- und Myelopoese. Neben wenigen Lymphocyten auch Plasmazellen nachweisbar. Die Megakaryocyten sind unauffällig. Histiocytene und retikuläre Zellen sind herdförmig vermehrt, wobei im Zentrum solcher Herde vereinzelt Verkäsungen sichtbar werden.

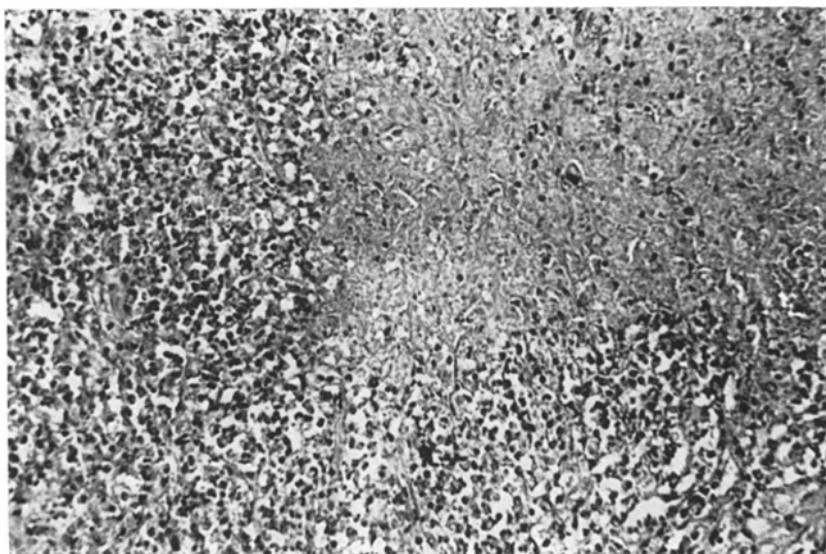


Abb. 3. Tuberkulöse Verkäsung in einem mesenterialen Lymphknoten ohne typisches tuberkulöses Granulationsgewebe. HE $\times 180$

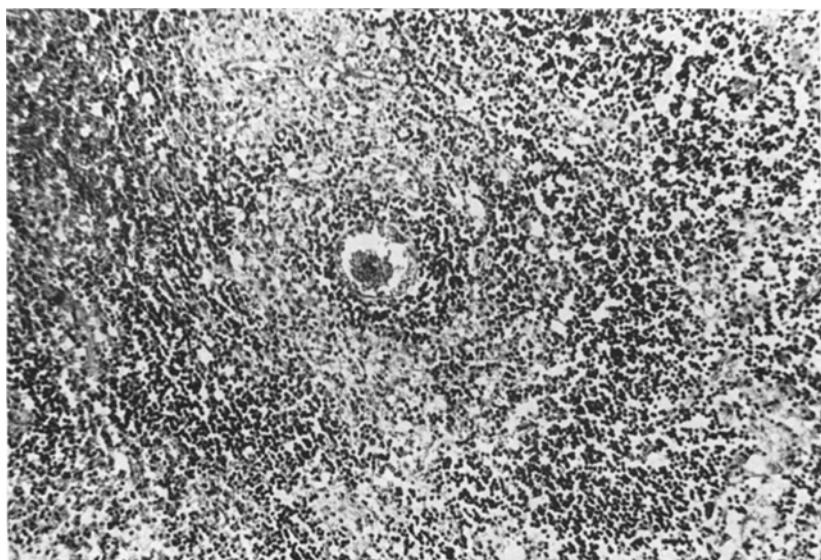


Abb. 4. Milz. Schüttre Lymphocytenansammlung um die Zentralarterien, jedoch kein typisches Malpighisches Körperchen. Lymphocyten sind vor allem in den thymusabhängigen Arealen vermindert. HE $\times 120$

Haut: An der Kopfhaut, inguinal, am Damm und perianal zahlreiche spärlich exulzerierte Soorgranulome atypischen Charakters. Auch hier Nekrosen, die von Histiocyten, Lymphozyten, einzelnen Gefäßsprossen, jedoch kaum Epitheloidzellen umgeben sind.

Leber: Frische und ältere, atypische tuberkulöse Nekrosen.

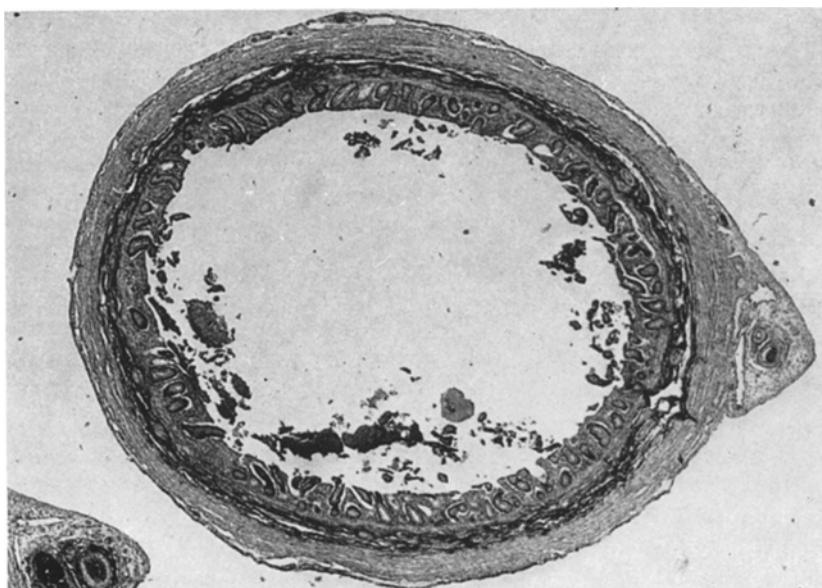


Abb. 5. In der Appendix keinerlei Lymphfollikel. HE $\times 25$

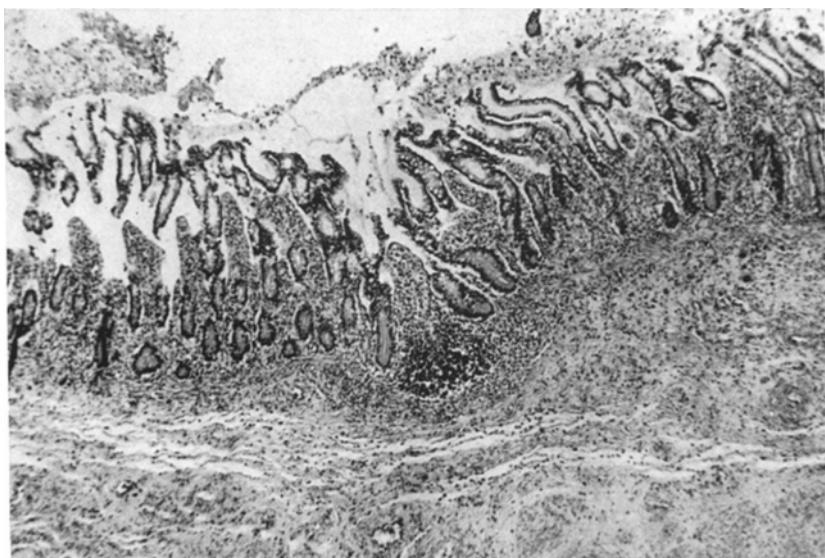


Abb. 6. Dickdarm. Die spärliche lymphocytäre Infiltration zeigt stellenweise eine Verdichtung zu kleinen Herdchen. Keine Follikel. HE $\times 80$

Hirn: In den Meningen und in der Hirnsubstanz atypische, tuberkulöse Herde mit wenig Granulationsgewebe.

Hals: In Stufenschnitten von den gesamten Halseingeweiden finden sich eine unauffällige, dem Alter entsprechende Schilddrüse und ein großes, sowie drei kleinere, reguläre Epithelkörperchen.

Bakteriologische Befunde

(aus einem postmortal entnommenen Beckenlymphknoten)

Auf Löwensteinnährböden ließen sich langsam wachsende, kleine, flache Kolonien von Tuberkelbakterien kultivieren, die als BCG-Stamm identifiziert werden konnten: Kein Wachstum auf Agarnährböden, bei 20° C und 44° C, Wachstumshemmung durch PAS und INH, negativer Niacintest. Fehlende Pathogenität dieses Stammes gegen Meerschweinchen, Kaninchen, Huhn und Goldhamster.

Neben Tuberkelbakterien fand sich reichlich *Candida albicans*.

Todesursache

Generalisierte BCG-Tuberkulose, monohistiozytäre granulomatöse Meningoencephalitis.

Diskussion

Primäre kombinierte Immundefekte werden als Defekte der Stammzellen aufgefaßt (Bergsma *et al.*, 1968; Hitzig *et al.*, 1968). Sie können mit einer totalen oder partiellen Hypoplasie des hämopoetischen Systems einhergehen (Alonso *et al.*, 1972; DeVaal *et al.*, 1959; Gitlin *et al.*, 1964), oder als reine, kombinierte Defektimmunopathien zum Ausdruck kommen (Berry *et al.*, 1963; Goldblum *et al.*, 1973; Nezelof *et al.*, 1964). Morphologische Charakteristika der letztgenannten Formen sind manchmal ein unvollständig deszendierter Thymus mit fehlenden Hassallschen Körperchen und embryonaler Struktur, eine verminderte oder fehlende lymphozytäre Population von Payerschen Plaques, Appendix, Lymphknoten und Milz, und meist eine Lymphopenie im peripheren Blut. Ursache dieses morphologischen Substrats kann sowohl eine Verminderung determinierter Stammzellen als auch eine Störung ihrer Migrationsfähigkeit in entsprechendes „lymphoretikuläres“ Gewebe sein, ebenso eine verminderte oder fehlende Beeinflussung ihrer Differenzierung durch das retikuläre Gewebe und/oder eine Störung des Mikroenvironments im retikulären Gewebe (Cooper *et al.*, 1973).

Hinweisend für einen kombinierten Immundefekt sind in unserem Fall das weitgehende Fehlen von Lymphocyten im Thymus und in den thymusabhängigen Arealen (DeSousa, 1973), die fehlende Ausbildung von Keimzentren und das Fehlen von Lymphocyten in Strukturen, die als Bursa-Fabricii-Äquivalente angesehen werden (Cooper *et al.*, 1972).

Obwohl der Patient primär keine Lymphopenie aufwies, war der Prozentsatz der T-Zellen eindeutig erniedrigt. Auch die T-Zellfunktion bei diesem Patienten war schwer gestört. Alle Hautteste vom Spättyp waren negativ und die mononukleären Zellen des Patienten wurden in ihrer Migration durch *Candida* nicht gehemmt. Im Lymphknoten war die Zahl der rosettenbildenden Zellen gleichfalls herabgesetzt (s. Lay *et al.*, 1971). Normale Lymphocytenzahlen im peripheren Blut kommen gelegentlich auch bei thymischen Alymphoplasien vor (Giltin *et al.*, 1964). Für die hier aufgetretene progrediente Lymphopenie erscheint uns die durch die Infektion mit Tuberkelbakterien und *Candida* ausgelöste, zunehmende sekundäre Immundepletion mit weitgehender Entvölkerung des lymphoretikulären Gewebes als die wahrscheinlichste Erklärung. Dafür spricht auch der zuletzt aufgetretene kontinuierliche Abfall der absoluten Lymphocytenzahlen.

Nur 45% der Lymphocyten konnten als T-Zellen und 10% als B-Zellen identifiziert werden. Die in diesem Fall fehlenden Isoagglutinine, das fehlende IgA und

das erniedrigte IgM können jedoch auf Grund des Alters nicht als Parameter herangezogen werden, da auch bei sich normal entwickelnden Kindern eine beträchtliche zeitliche Diskrepanz zwischen dem Auftreten der B-Lymphocyten und dem Auftreten der Sekretion von Immunglobulinen besteht (Lawton *et al.*, 1972). Das komplette Fehlen der Heteroagglutinine jedoch spricht dafür, daß nicht nur im T-Zell-System sondern auch im B-Zell-System funktionelle Ausfälle vorhanden waren. Da bei dem Kind aber auch Immunglobuline der M-Klasse vorhanden waren, können wir bei gleichzeitig nachgewiesenen zirkulierenden B-Zellen auch hier einen inkompletten Defekt feststellen.

Die mit den durchgeführten Methoden nur geringe Erfäßbarkeit der Lymphocyten des peripheren Blutes wirft die Frage nach der Natur der übrigen Lymphocyten auf. Eine Vermehrung von Fe- und C₃-Rezeptoren-tragenden Zellen wurde vor allem bei Störungen des T-Zellsystems gefunden (Aiuti *et al.*, 1974; Frøland *et al.*, 1973); die hier nicht erfaßten Lymphocyten könnten in diese Gruppe gehören.

Das Fehlen typischer Hassallscher Körperchen und die reguläre Deszension des Thymus läßt auf eine Störung in bezug auf die thymale Strukturbildung und damit auf die reguläre Entwicklung des Mikroenvironments schließen. Hassallsche Körperchen entwickeln sich bereits im frühen embryonalen Leben und können schon in der 10. Embryonalwoche gesehen werden (Gitlin *et al.*, 1964). Zum gleichen Zeitpunkt lassen sich im embryonalen Thymus mit Hilfe der PHA-Stimulation lymphoide bzw. thymusabhängige Zellen nachweisen (Stites *et al.*, 1974). Diese vermehren sich mit zunehmender Dauer der Schwangerschaft und erreichen in der 15.—16. Woche mit 65% rosettenbildender Thymocyten ihr Maximum (Wybran *et al.* 1972).

Das weitgehende Fehlen von Epitheloidzellen und Langhansschen Riesenzellen um tuberkulöse Verkäsungen ist auffallend. Da Epitheloidzellen von Monozyten abstammen (Leder, 1967) und die von Monozyten abstammenden Makrophagen an der Interaktion mit T-Zellen beteiligt sind (Evans *et al.*, 1972; Lohmann-Matthes *et al.*, 1973), kann die fehlende Umwandlung zu Epitheloidzellen zumindest teilweise auf die Störung des T-Zell-Systems zurückgeführt werden.

Literatur

- Aiuti, F., Lacava, V., Garofalo, J. A., D'Amelio, R., D'Asero, C.: Surface markers on human lymphocytes: studies of normal subjects and of patients with primary immunodeficiencies. *Clin. exp. Immunol.* **15**, 43—52 (1973)
- Alonso, K., Dew, J. M., Strake, W. R.: Thymic alymphoplasia and congenital aleucocytosis (reticular dysgenesis). *Arch. Path.* **94**, 179—183 (1972)
- Azimi, P. H., Bodenbender, J. G., Hintz, R. L., Kontras, St. B.: Chronic granulomatous disease in 3 female siblings. *J. Amer. med. Ass.* **206**, 2865—2870 (1968)
- Bergsma, D., Good, R. A.: Immunologic deficiency diseases in man. New York: The National Foundation 1968
- Berry, C., Thompson, E.: Clinicopathological study of thymic dysplasia. *Arch. Dis. Childh.* **43**, 579—584 (1968)
- Bruton, O. C.: Agammaglobulinemia. *Pediatrics* **9**, 722—728 (1952)
- Cooper, M. D., Keightley, R. G., Wu, L. Y.F., Lawton, A. R.: Developmental defects of T- and B-cell lines in humans. *Transplant. Rev.* **16**, 51—84 (1973)
- Cooper, M. D., Lawton, A. R.: Circulating B-cells in patients with immunodeficiency. *Amer. J. Path.* **69**, 513—528 (1972)

- De Sousa, M. A. B.: Ecology of thymus dependency. In: Contemporary topics in immunobiology, vol. 2, Thymus dependency London: (eds. A. J. S. Davies, R. L. Carter). New York-London: Plenum Press 1973
- De Vaal, O., Seynhaeve, V.: Reticular dysgenesis. *Lancet* **1959** II 1123—1125
- Eibl, M., Sitko, Ch.: MIF production of lymphocytes from patients with rheumatoid arthritis with antigen-antibody complexes. (Im Druck)
- Evans, R., Alexander, P.: Role of macrophages in tumor immunity. I. Cooperation between macrophages and lymphoid cells in syngeneic tumor immunity. *Immunology* **23**, 615—626 (1972)
- Falk, R. E., Thorsby, E., Möller, E., Möller, G.: In vitro assay of cell mediated immunity: the inhibition of migration of sensitized human lymphocytes by HL-A antigens. *Clin. exp. Immunol.* **6**, 445—455 (1970)
- Frøland, S. S., Natvig, J. B.: Identification of three different human lymphocyte populations by surface markers. *Transplant. Rev.* **16**, 114—162 (1973)
- Fudenberg, H. H., Good, R. A., Goodman, H. C., Hitzig, W., Kunkel, H. G., Roitt, I. M., Rosen, F. S., Rowe, D. S., Seligmann, M., Soothill, J. R.: Primary immunodeficiencies. Report of a World Health Organization Committee. *Pediatrics* **47**, 927—946 (1971)
- Fudenberg, H. H., Good, R. A., Hitzig, W., Kunkel, H. G., Roitt, I. M., Rosen, F. S., Rowe, D. S., Seligmann, M., Soothill, J. R.: Classification of the primary immune deficiencies: WHO recommendation. *New Engl. J. Med.* **283**, 656—657 (1970)
- Giblett, E., Anderson, J., Cohen, F., Pollara, B., Meuwissen, H. J.: Adenosine-deaminase deficiency in 2 patients with severely impaired cellular immunity. *Lancet* 1067—1069 **1972** II
- Gitlin, D., Vawter, G., Craig, J. M.: Thymic alymphoplasia and congenital aleukocytosis. *Pediatrics* **33**, 184—192 (1964)
- Glanzmann, E., Riniker, P.: Essentielle Lymphocytophthise. Ein neues Krankheitsbild aus der Säuglingspathologie. *Ann. Pédiat.* **175**, 1—32 (1950)
- Goldblum, R. M., Lord, R. A., Cooper, M. D., Goldman, A. S.: Panhypo- γ -globulinemia and dys- γ -globulinemia in families with x-linked B-cell deficiencies. *Pediat. Res.* **7**, 363 (abstr.) (1973)
- Hess, M. W., Schädel, J., Cottier, H.: Pathogenese und Pathomorphologie kindlicher Immunopathien. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **55**, 175—189 (1971)
- Hitzig, W. H., Barandun, S., Cottier, H.: Die Schweizerische Form der Agammaglobulinämie. *Ergebn. inn. Med. Kinderheilk.* **27**, 79—154 (1968)
- Jondal, M., Holm, G., Wigzell, H.: A large population of lymphocytes forming nonimmune rosettes with sheep red blood cells. *J. exp. Med.* **136**, 207—215 (1972)
- Justus, J., Kotte, W.: Thymusaplasie mit zellulärem Immundefekt. Isoliertes Immunocytenmangelsyndrom? *Dtsch. med. Wschr.* **99**, 936—941 (1974)
- Kaiserling, E.: Zur Morphologie und Pathologie der BCG-Histiocytose. (Im Druck)
- Lawton, A. R., Self, K. S., Royal, S. A., Cooper, M. D.: Ontogeny of B-lymphocytes in the human fetus. *Clin. Immunol. Immunopath.* **1**, 104—116 (1972)
- Lay, H. L., Mendes, N. F., Bianco, C., Nussenzweig, V.: Binding of sheep red blood cells to a large population of human lymphocytes. *Nature (Lond.)* **230**, 531—532 (1971)
- Leder, L.-D.: Der Blutmonocyt. Experimentelle Medizin, Pathologie und Klinik, Bd. 23, S. 100—101. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1967
- Lohmann-Matthes, M. L., Fischer, H.: T-cell cytotoxicity and amplification of the cytotoxic reaction by macrophages. *Transplant. Rev.* **17**, 150—71 (1973)
- Meuwissen, H. J., Pickernig, R. J., Pollara, B.: Adenosine deaminase deficiency in combined immunodeficiency disease. In: Second International Workshop on the Primary Immunodeficiency Diseases in Man (eds. D. Bergsma, R. A. Good). New York: The National Foundation (im Druck)
- Nezelof, C.: Thymic dysplasia with normal immunoglobulins and immunologic deficiency: pure alymphocytosis. In: Immunologic deficiency diseases in man (eds. D. Bergsma, R. A. Good), p. 104—112. New York: The National Foundation Original Article Series IV 1968
- Nezelof, C., Jammet, M. L., Lortholary, P., Labrune, B., Lamy, M.: L'hypoplasie hereditaire du thymus: sa place et sa responsabilité dans une observation d'aplasie lymphocytaire,

- normoplasmoctaire et normoglobulinémique du nourrisson. Arch. franc. Pédiat. **21**, 897—920 (1964)
- Rabellino, E., Colon, S., Grey, H. M., Unanue, E. R.: Immunoglobulins on the surface of lymphocytes. J. exp. Med. **133**, 156—167 (1971)
- Rotter, M., Ryvarden, G., Stur, D., Zandanell, E., Jusebauch, E.: Ein Todesfall bei generalisierter Impftuberkulose durch Bacille Calmette-Guérin. Pädiat. Prax. **9**, 299—300 (1970)
- Stites, D. P., Carr, M. C., Fudenberg, H. H.: Ontogeny of cellular immunity in the human fetus. Development of responses to phythaemagglutinin and to allogeneic cells. Cell Immunol. **11**, 257—271 (1974)
- Wybran, J., Carr, M. C., Fudenberg, H. H.: The human rosette-forming cell as a marker of a population of thymus-derived cells. J. clin. Invest. **51**, 2537—2543 (1972)

Dr. Th. Radaszkiwicz
Pathologisch-Anatomisches Institut
der Universität
Spitalgasse 4
A-1090 Wien
Österreich