

## Der sogenannte infantile Typ der chronischen myeloischen Leukämie

H. G. Terheggen und H. Haug

Kinderkrankenhaus der Stadt Köln

K. P. Hellriegel

Medizinische Universitätsklinik Köln

H. E. Schaefer

Pathologisches Institut der Universität Köln

Eingegangen am 23. Juli 1974

### The "Juvenile" Type of Chronic Myelogenous Leukemia

*Abstract.* The juvenile type of chronic myelogenous leukemia (CML) is characterized by hemorrhagic diathesis, hepatosplenomegaly, generalized enlargement of lymph nodes, reduced erythro- and thrombopoiesis, leukemic infiltration of bone marrow, and decreased activity of leukocyte alkaline phosphatase. The disorder differs from the adult type by the early manifestation of anemia and thrombocytopenia, the minor degree of leucocytosis, the failure to demonstrate the Philadelphia chromosome, and the presence of fetal markers in the patients' erythrocytes. The persistence of fetal markers in erythrocytes and the clinical manifestation in infancy and early childhood suggest that the disease is congenital in origin.

The occurrence of CML of the juvenile type in an 8-year-old boy, which is reported in this paper, favors a postnatal acquisition of the disorder. The significance of hematological and cytogenetic findings and new aspects of nosological classification are discussed.

*Key words:* Chronic myelogenous leukemia (juvenile type) — Myeloproliferative disorder — Cytogenetics in hematology — Hemoglobin F determinations in blood disorders — Red cell carbonic anhydrase isozymes in blood disorders.

*Zusammenfassung.* Der juvenile Typ der chronischen myeloischen Leukämie ist gekennzeichnet durch eine hämorrhagische Diathese, eine Hepatosplenomegalie, generalisierte Lymphknotenschwellungen, eine reduzierte Erythro- und Thrombocytopoese, eine leukotische Infiltration des Knochenmarks, eine Verminderung der alkalischen Leukozytenphosphatase. Er unterscheidet sich vom adulten Typ durch das frühzeitige Auftreten von Anämie und Thrombocytopenie, die geringere Ausprägung der Leukocytose, das Fehlen des Philadelphia-Chromosoms und den Nachweis fetaler Erythrocyteneigenschaften. Die Fetalisierung der Erythrocyten und die ausschließliche Manifestation der Erkrankung im Säuglings- und Kleinkindesalter wurden als Hinweise auf die konnatale Natur des Leidens gewertet.

Das Auftreten der Erkrankung bei einem 8½ Jahre alten Jungen, über den hier berichtet wird, spricht dagegen eher für eine erworbene Ursache. Die Wertigkeit der einzelnen Befunde sowie neuere Aspekte der nosologischen Einordnung im Rahmen der myeloproliferativen Syndrome werden diskutiert.

## Einleitung

Die chronische myeloische Leukämie (CML) ist im Kindesalter eine seltene Erkrankung. Im Gegensatz zum Erwachsenenalter, in dem der Anteil der CML ca. 25—30% aller Leukämien ausmacht [11, 25], weisen nur 2—5% der an Leukämie erkrankten Kinder eine CML auf [3, 6, 12, 22]. Nach den Angaben von Hardisty *et al* [12] sind bis zum Jahre 1934 nur 30 und in den Jahren 1934 bis 1964 nur weitere 98 Fälle im Schrifttum bekannt geworden.

Trotz der Seltenheit der CML im Kindesalter konnten zwei differente Verlaufsformen voneinander abgegrenzt werden, der sogenannte juvenile und der sogenannte adulte Typ der CML. Während der adulte Typ dieselben Merkmale wie die CML bei Erwachsenen aufweist, unterscheidet sich der juvenile durch klinische, hämatologische, biochemische und cytogenetische Befunde, geringe therapeutische Beeinflussbarkeit und die schlechtere Prognose.

Die bei einem 8½-jährigen Jungen mit juvenilem Typ einer CML erhobenen Befunde werden beschrieben. Die Signifikanz der einzelnen Befunde sowie neuere Aspekte der nosologischen Einordnung im Rahmen der myeloproliferativen Erkrankungen werden erörtert.

## Kasuistik (Krankenblatt Nr. 94562)

Maligne Hämoblastosen sind in der Familie des bei der Diagnosestellung (September 1972) 8½ Jahre alten Patienten bisher nicht bekannt. Schwangerschaft, Geburt und frühkindliche Entwicklung des Patienten verliefen regelrecht. Masern, Mumps und Röteln wurden komplikationslos überstanden, ebenso eine Tonsillektomie im 5. Lebensjahr. In den 3 Monaten, die der stationären Aufnahme vorausgingen, wirkte der Junge müde, antriebs- und appetitlos. Geringe Traumen bewirkten auffallend große Hämatome. Mehrfaches starkes Nasenbluten führte zur stationären Aufnahme.

Imponierende körperliche Befunde bei dem hochfiebernden Jungen waren eine Hepatosplenomegalie (Leber 4 cm, Milz 7 cm unterhalb des Rippenbogens tastbar), vergrößerte Lymphknoten am Hals, in beiden Achselhöhlen und in beiden Leistenbeugen sowie ein ca. 5 cm großes Hämatom an der Streckseite des rechten Unterschenkels.

*Laborbefunde.* BSG 17/38 mm nach Westergreen, Hämoglobin 9,3 g%, Erythrocyten 2,6 Millionen/mm<sup>3</sup>, MCH 36 µg, Leukocyten 6100/mm<sup>3</sup>, im Differentialblutbild 8% Stabkernige, 61% Segmentkernige, 1% Basophile, 22% Lymphocyten, 8% Monocyten, Reticuloocyten 2/100, Thrombocyten 6000/mm<sup>3</sup>. Die Untersuchung des Knochenmarks zeigte eine reduzierte Erythropoese, eine linksverschobene Granulopoese sowie ein vermehrtes Auftreten von pelgroiden und blastären Zellelementen. Bei cytochemischer Untersuchung war lediglich die Chloracetat-Esterase gering abgeschwächt. Der Index für die alkalische Leukocytenphosphatase betrug 18 (Normbereich 20—100).

Die histologische Untersuchung etwa kirschkerngroßer Lymphknoten aus dem Bereiche der Leistenbeuge zeigte zunächst das Bild einer sog. „bunten Pulpahyperplasie“ sowie eines deutlichen histiocytären Sinuskatarrhs. Diese insgesamt mäßiggradig entzündlich hyperplastischen Veränderungen des reaktiven Types stellten zunächst eine gewisse Erklärung der bestehenden, leichten Lymphknotenschwellung dar. Leukämische Infiltrate wurden erst auf später angefertigten Serienschnitten in Form von Chloracetat-esterase-positiven (Pro)myelocytenherden sichtbar. Diese sehr kleinen, vorwiegend im Hilusbereich gelegenen Herde zeigten eine weitaus geringere Entwicklung, als im Sektionsmaterial sichtbar.

Transaminasen, alkalische Phosphatase und LDH waren im, die Prothrombinzeit mit 61% knapp unterhalb des Normbereiches. Das Serum Eisen wurde mit 200 µg/100 ml bestimmt. Die serologischen Reaktionen auf Lues und Listeriose fielen negativ aus. Im Sabin-Feldmann-Test fand sich ein Toxoplasmosetiter von 1:4000 bei einer KBR von 1:40. Im Verlauf von 8 Monaten fiel der Titer im SF-Test auf 1:1000, der Titer der KBR auf 1:5 ab. Der Titer-

abfall bei gleichzeitiger Progression des klinischen Bildes sprach gegen einen ursächlichen Zusammenhang mit einer Toxoplasmoseinfektion. Der Mononucleosetest fiel ebenfalls positiv aus. Der Antikörpertiter gegen das EB-Virus war mit 1:640 entsprechend erhöht. Die KBR auf Cytomegalieviren wies auch bei Kontrolle einen Titer von 1:32 auf, die KBR auf Herpes simplex-Viren fiel negativ aus. Der Röntgen-Thoraxbefund war unauffällig. Knöcherne Veränderungen im Sinne einer Fanconi-Anämie waren an beiden Händen und Unterarmen nicht nachweisbar.

Die Hämoglobinelektrophorese ergab im November 1972 ein HbF von 31%. Bei weiteren Kontrollen im März und Mai 1973 war der HbF-Anteil auf 8,9 bzw. 1,5% abgesunken. Die Bestimmung der Carboanhydrasen (Methode nach Wehinger [31]) zeigte ein Enzymmuster, das demjenigen reifer Neugeborener entsprach. Die HbA<sub>2</sub>-Werte lagen im Normbereich.

Für cytogenetische Untersuchungen (November 1972) verwandten wir frisch aspirierte Knochenmarkszellen, die nach 2stündiger Inkubation mit Colcemid aufgearbeitet wurden. Die Mehrzahl der ausgewerteten Metaphasenplatten hatte den Karyotyp 46,XY. Einzelne Mitosen waren hypodiploid. Da unterschiedliche Chromosomen in diesen Mitosen fehlten, haben wir diesen Befund als präparationsbedingten Artefakt aufgefaßt. Hyperdiploide Zellen oder strukturelle Chromosomenaberrationen, insbesondere ein Philadelphia-Chromosom, waren nicht nachweisbar.

Im Gegensatz zu diesem Fall konnte bei 5 Kindern im Alter von 8 bis 15 Jahren und mit der typischen Symptomatik des adulten Typs der CML ein Philadelphia-Chromosom nachgewiesen werden.

Wir stellten die Diagnose einer chronischen myeloischen Leukämie vom juvenilen Typ und begannen eine Therapie mit Prednison und 6-Mercaptopurin. Der klinische Verlauf blieb durch diese Therapie unbeeinflusst. Der Junge wurde in zunehmendem Maße kachektisch. Der Milztumor nahm an Größe zu und war zuletzt 20 cm, der Leberrand 6 cm unterhalb des Rippenbogens tastbar. Während des gesamten Krankheitsverlaufes bestand eine Anämie mit Hb-Werten zwischen 5 und 9 g%.

Reticulocyten waren bei den meisten Blutbildkontrollen nicht nachweisbar. Gelegentlich wurden Werte von 2‰, vereinzelt Werte von 6‰ bestimmt. Die zusätzliche Blutungsneigung machte häufige Transfusionen erforderlich. Ursache der Blutungen war eine konstante Thrombocytopenie mit Werten unter 10000/mm<sup>3</sup>. Das weiße Blutbild war unter der cytostatischen Therapie durch eine Leukopenie mit gelegentlichem Absinken der Leukocyten bis auf 1000/mm<sup>3</sup> gekennzeichnet. Die Differenzierung der Leukocyten ergab häufig eine starke Linksverschiebung. Gelegentlich waren im peripheren Blut einzelne Blasten nachweisbar. Das Knochenmark zeigte bei mehrfachen Kontrollen immer ein Fehlen von roten Vorstufen und Megakaryocyten. Der Anteil an Blasten stieg kontinuierlich an und erreichte im August 1973 64,5%. Eine Varicelleninfektion nahm unter der Prednisontherapie einen lebensbedrohlichen, sepsisartigen Verlauf. Auch eine Infektion mit *Salmonella typhi* murium verlief trotz antibiotischer Therapie sehr protrahiert. Die terminale Phase war gekennzeichnet durch septische Temperaturen und Blutungen aus Nase und Magen-Darm-Kanal. Der Junge verstarb im September 1973 nach einem Krankheitsverlauf von 12 Monaten.

Bei der Obduktion des Abdomens fielen eine Hepatosplenomegalie mit Perisplenitis und generalisierte Lymphknotenschwellungen auf.

Bei der feingeweblichen Untersuchung der Leber ist eine intrasinusoidal mäßig dichte, in den Periportalfeldern erhebliche leukämische Zellinfiltration nachweisbar, die sich gemischt aus Vorstufen und reiferen Formen der neutrophilen Zellreihe zusammensetzt, wobei im Bereiche der Periportalfelder Blasteninfiltrate dominieren. Die relativ wenigen, meist gering segmentierten reiferen Formen zeigen zum Teil eine herabgesetzte Aktivität der Chloracetatesterase. Auffällig ist eine starke Aktivierung von Sternzellen, die teilweise Chloracetatesterase-positive Phagosomen aufweisen. Eosinophile, Megakaryocyten oder Erythroblasten sind nicht nachweisbar. Deutliche Siderose von Sternzellen und Hepatocyten. Mäßiggradige acinusperiphere Leberzellverfettung.

Die Milz zeigt eine diffuse leukämische Infiltration der roten Pulpa, die in ihrer Zusammensetzung der Leberinfiltration entspricht. Auch hier dominieren Chloracetatesterase-negative Blasten, in diffuser Verteilung treten jedoch überall positive reifere Formen auf. An einer Stelle findet sich ein frischer Milzinfarkt mit bedeckender Perisplenitis. In den hier anzutreffenden entzündlichen Kapselinfiltraten treten reichlich reifere Granulocyten auf, die ebenfalls

teilweise eine herabgesetzte Chloracetatesterase-Aktivität aufweisen. Eosinophile fehlen. Starke Siderose der roten Pulpa. Die Malpighischen Körperchen sind verkleinert, jedoch noch gut abgrenzbar.

Die Lymphknoten zeigen eine dominierende diffuse Blasteninfiltration. In der Kapsel sowie entlang bindegewebiger Septen treten jedoch differenziertere, Chloracetatesterase-positive Infiltrate in schütterten Herden auf. Hierbei handelt es sich um Promyelocyten, Myelocyten und nur wenige reifere teilsegmentierte Formen mit eher schwacher Chloracetatesterase-Aktivität. Eosinophile sind nicht darstellbar.

### Diskussion

Symptomatik und Krankheitsverlauf des juvenilen Typs der CML sind so charakteristisch, daß Hardisty *et al.* [12] die zwischen 1934 und 1964 publizierten Fälle retrospektiv dem einen oder anderen Typ der Erkrankung zuordnen konnten. Nach ihren Angaben wiesen 62 der 98 Patienten den adulten Typ, 32 den juvenilen Typ auf; nur in 4 Fällen war eine Klassifikation nicht möglich.

Die nosologische Zuordnung beider Formen zu dem Krankheitsbild der chronischen myeloischen Leukämie [20] erfolgte bisher auf Grund der beiden Formen gemeinsamen Vermehrung weißer Blutkörperchen mit Linksverschiebung im Blutbild, der myeloischen Hyperplasie des Knochenmarks, der erniedrigten alkalischen Leukocytenphosphatase und der Hepatosplenomegalie.

Als typisch für den juvenilen Typ gelten generalisierte Lymphknotenschwellungen, ein bei der CML Erwachsener ungewöhnlicher Befund, mit Neigung zur Abszedierung, eine geringer ausgeprägte Hepatosplenomegalie, eine hämorrhagische Diathese und ein vorzugsweise im Gesicht auftretendes papulöses Exanthem. Die Leukocytenwerte sind niedriger als beim adulten Typ und übersteigen selten  $100000/\text{mm}^3$ . Der Anteil der Myelocyten scheint beim juvenilen Typ geringer zu sein, der der Myeloblasten ist dagegen höher. Die bereits in der Frühphase bestehende Anämie und Thrombocytopenie, bedingt durch eine Verminderung roter Vorstufen und eine Megakaryocytopenie im Knochenmark, sind weitere charakteristische Befunde beim juvenilen Typ [12, 30].

Zwei weitere Untersuchungsbefunde haben sich in den letzten Jahren bei der Diagnosestellung und nosologischen Abgrenzung des juvenilen Typs der CML als wertvoll erwiesen, der Nachweis fetaler Erythrocyteneigenschaften und das Fehlen des für den adulten Typ pathognomonischen Philadelphia-Chromosoms.

Die Persistenz fetaler Erythrocyteneigenschaften beim juvenilen Typ der CML wurde 1960 von Beaven *et al.* [2] bei 2 Patienten mit HbF-Werten zwischen 15 und 50% erstmals beschrieben. Hardisty *et al.* [12] bestimmten 1964 über 40% HbF bei 2 weiteren Patienten. Diese Befunde wurden in der Folgezeit von zahlreichen anderen Autoren bestätigt [5, 9, 10, 14, 16, 17, 24, 26, 27, 30, 31]. Die niedrigsten HbF-Werte wurden dabei mit 2,3% [14], die höchsten mit 85% [24] bestimmt. Einer der von Holton u. Johnson [14] untersuchten Patienten zeigte eine normale Hb-Elektrophorese. Das Absinken der initial hohen HbF-Werte bei dem hier beschriebenen Fall kann durch die häufigen Bluttransfusionen erklärt werden. Weatherall<sup>1</sup> (persönliche Mitteilung) beobachtete ein vorübergehendes Absinken der HbF-Werte unter cytostatischer Therapie mit 6-Mercaptopurin.

<sup>1</sup> Wir danken Herrn Professor Weatherall, Liverpool, für die freundliche Beratung bei der Deutung der HbF-Werte.

Eine leichte Erhöhung der HbF-Werte findet sich bei zahlreichen erworbenen Erkrankungen des Blutes und der blutbildenden Organe. Hierzu zählen die perniziöse Anämie, die aplastische Anämie, die Myelofibrose, sideroblastische Anämien, die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, die hereditäre Persistenz von HbF [2]. Die Erhöhung der HbF-Werte beläuft sich bei diesen Erkrankungen auf 2—12%. Die Werte liegen damit niedriger als bei den meisten Fällen des juvenilen Typs der CML. Lediglich Miller [18] fand bei 3 Kindern mit akuter Leukämie HbF-Werte von 13,5, 37 und 34%.

Weatherall [30, 31], Leone [16], Cao [5] und Maurer [17] weisen auf die erniedrigten HbA<sub>2</sub>-Werte hin. Stoppolini [26] gibt im Gegensatz dazu für HbA<sub>2</sub> einen Wert von 4% an. Die erhöhten HbF-Werte können im Verlauf der Erkrankung kontinuierlich ansteigen [24, 26, 30]. Nach den Beobachtungen von Weatherall [30] koinzidiert damit ein Absinken der HbA<sub>2</sub>-Konzentration.

Ein fetales Muster zeigen auch zwei erythrocytäre Enzyme, die Carboanhydrasen und die Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase. Bei Darstellung mit der Stärkegelelektrophorese sind in den Erythrocyten Erwachsener 2 Isoenzyme der Carboanhydrase nachweisbar, die mit B und C bezeichnet werden [30]. Diese Banden sind abwesend im normalen Nabelschnurblut und erreichen erst im Alter von 2 Jahren Erwachsenenwerte [29]. Ähnlich den Verhältnissen bei Neugeborenen sind bei Patienten mit CML vom juvenilen Typ die Carboanhydrasen nur in Spuren nachweisbar [5, 24, 30], während für die Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase erhöhte Werte gefunden werden [5, 16]. Andere Erythrocytenenzyme wie die Esterase und die Katalase erwiesen sich dagegen in ihrer Konzentration als normal [30].

Untersuchungen der Sauerstoffaffinität des Blutes [17], des Natrium- und Kaliumgehaltes der Erythrocyten [24], des Erythrocyten-I-Antigens [17, 30] und der Relation der G $\gamma$ - zu den A $\gamma$ -Ketten des Hämoglobinmoleküls [17] zeigen Veränderungen, wie sie im Blut Neugeborener mit hohem HbF-Gehalt beobachtet werden, und gelten als weiterer Hinweis auf die Fetalisierung der Erythrocyten bei diesem Krankheitsbild.

Bereits Hardisty *et al.* [12] zogen aus der fortbestehenden HbF-Bildung der Erythrocyten den Schluß, daß der juvenile Typ eine angeborene Erkrankung sei. Weatherall [30] vermutet, daß die Persistenz fetaler Eigenschaften Folge der Proliferation einer Stammzelle ist, in der der normale Differenzierungsprozeß nicht stattgefunden hat. Die von Hardisty *et al.* [12] unterstellte konnatale Natur der Erkrankung wird scheinbar bestätigt durch die Tatsache, daß alle bisherigen Krankheitsfälle im Säuglings- oder Kleinkindesalter auftraten. Der von uns beobachtete Fall, der hinsichtlich seines Manifestationsalters als außergewöhnlich gelten muß, scheint dagegen eher für eine erworbene als für eine konnatale Natur der Erkrankung zu sprechen.

Wir neigen zu der Annahme von Misra *et al.* [19], daß die Bildung des hohen HbF-Anteiles bei dieser Erkrankung eine erworbene Störung der Globinkettensynthese ist, entweder bedingt durch den neoplastischen Zellklon selbst oder durch eine Depression der  $\beta$ -Ketten-Synthese mit kompensatorischer Reaktivierung der  $\gamma$ -Ketten-Synthese wie vergleichsweise bei der Thalassämie.

Im Gegensatz zum adulten ist beim juvenilen Typ der CML ein Philadelphia-Chromosom (Ph<sup>1</sup>) nicht nachweisbar. Das Ph<sup>1</sup> ist nach neueren Befunden ein

größenreduziertes Chromosom Nr. 22, von dem ein Teil der langen Arme auf eines der beiden Chromosomen 9 der C-Gruppe oder 2 der A-Gruppe transloziert ist [13, 23]. Bei der CML im Erwachsenenalter wird einer Ph<sup>1</sup>-positiven eine Ph<sup>1</sup>-negative CML gegenübergestellt [8, 33]. Der prozentuale Anteil Ph<sup>1</sup>-negativer CMLs schwankt in den einzelnen hämatologischen Zentren zwischen 0 und 25%. Die Höhe der Zahl Ph<sup>1</sup>-negativer Fälle scheint im wesentlichen von der Zahl atypischer Krankheitsfälle beeinflusst zu werden, die in die Statistik eingehen, und hängt schließlich davon ab, wie eng oder weit der Krankheitsbegriff CML gefaßt wird. Während die Ph<sup>1</sup>-negativen CMLs im Erwachsenenalter ein in ihrer Symptomatik heterogenes Krankengut darstellen, liegt beim juvenilen Typ der CML ein eng umschriebenes Krankheitsbild mit typischer Symptomatik vor. Zur Zeit muß noch offen gelassen werden, ob die neueren cytogenetischen Untersuchungsmethoden (Fluoreszenztechnik, Giemsa-Färbung) zu einer weiteren Differenzierung des juvenilen Typs führen. Altman *et al.* [1] haben kürzlich über derartige Untersuchungen bei 2 Patienten berichtet, wobei der eine eine Translokation zwischen Chromosom 3 und einem Chromosom der C-Gruppe (46,XY,3q+,7q-,t(3q7q)), der andere einen normalen Karyotyp in den Knochenmarkszellen aufwies.

Die gleichen Autoren untersuchten die koloniebildenden Zellen des Blutes und Knochenmarkes und fanden, daß sämtliche zirkulierenden und die Mehrzahl der im Knochenmark vorhandenen koloniebildenden Zellen Vorstufen von Monocyten sind. Nach Meinung von Altman *et al.* [1] besagen diese Untersuchungen, deren Bestätigung durch andere Arbeitsgruppen zur Zeit noch aussteht, daß adulte und juveniler Typ zwei völlig differente Erkrankungen sind, wobei der adulte Typ eine echte granulocytäre Leukämie, der juvenile Typ eine Variante der myelomonocytären Leukämie darstellt. Da in dem einen der beiden Fälle sämtliche Mitosen im Knochenmark den pathologischen Karyotyp aufweisen, halten die Autoren die Erkrankung für eine „Panmyelopathie“, die klinisch und cytologisch durch die bereits erwähnten Anomalien der Erythro-, Granulo- und Thrombocytopoese in Erscheinung tritt.

Eine gewisse Ähnlichkeit mit dem juvenilen Typ der CML hat eine myeloproliferative Erkrankung, die in den letzten Jahren wiederholt beschrieben wurde und klinisch wie diese durch Hepatosplenomegalie, myeloische Metaplasie, refraktäre Anämie, Leukocytose mit Linksverschiebung, Thrombocytopenie und gelegentliche HbF-Vermehrung charakterisiert ist. Vom juvenilen Typ unterscheidet sich dieses Krankheitsbild durch eine erhöhte alkalische Leukocytenphosphatase, das Fehlen eines C-Chromosoms, einen benigneren Verlauf und das terminale Auftreten einer akuten Myeloblastenleukämie [15, 21, 28]. Die Autoren trennen dieses Syndrom vom juvenilen Typ auf Grund der zuletzt genannten Kriterien ab und ordnen es den präleukämischen Stadien zu. Es wird Aufgabe weiterer Untersuchungen sein festzustellen, ob dieses Syndrom eine nosologische Einheit darstellt.

Die Bezeichnungen „juvenil“ und „adult“ beziehen sich auf das Manifestationsalter der Erkrankung. Nach den bisherigen Erfahrungen tritt der juvenile Typ nahezu ausschließlich im Säuglings- und Kleinkindesalter auf (Abb. 1). Der von uns beschriebene Fall ist das älteste, bisher beobachtete Kind mit dieser Erkrankung. Der adulte Typ kommt dagegen in jedem Lebensalter vor, auch im Säuglings- und Kleinkindesalter. Esposito [7] berichtet beispielsweise über einen



Abb. 1. Erkrankungsalter bei CML im Kindesalter. Die schwarze Fläche repräsentiert den juvenilen Typ (25 Fälle), die weiße den adulten Typ (66 Fälle) (nach Hardisty *et al.* [12])

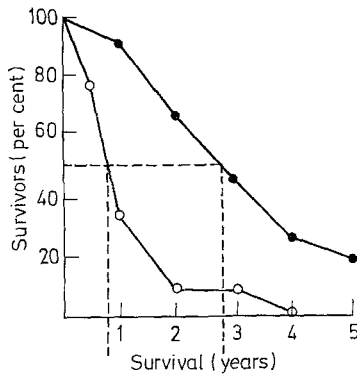


Abb. 2. Überlebensraten in Prozent bei 87 Fällen von CML im Kindesalter. 29 Fälle gehören dem juvenilen Typ (O), 58 dem adulten Typ (●) an. Die vertikalen gestrichelten Linien markieren die mittlere Überlebenszeit (nach Hardisty *et al.* [12])

3 Monate alten Säugling, Bloom *et al.* [4] über einen 8 Monate und Reisman u. Trujillo [22] über einen 10 Monate alten Säugling. In allen 3 Fällen konnte die Diagnose „adulten Typ“ durch den Nachweis eines Ph<sup>1</sup> gesichert werden.

Die Bezeichnung „juvenil“ charakterisiert somit eine vorzugsweise im Säuglings- und Kleinkindesalter vorkommende besondere Form der Leukämie. Die Beschreibungen von Säuglingen und Kleinkindern mit typischer Ph<sup>1</sup>-positiver CML besagen jedoch, daß der adulte Typ auch in diesem Lebensalter auftreten kann.

Zwischen dem adulten und dem infantilen Typ bestehen schließlich auch Unterschiede bezüglich der Prognose. Hardisty *et al.* [12] zeigten diese Unterschiede an 8 eigenen Fällen und 79 Fällen aus dem Schrifttum (Abb. 2). Die Prognose bei Kindern mit der adulten Form entspricht der von Erwachsenen mit diesem

Krankheitsbild (nach Hardisty *et al.* [12]: im Mittel 33 Monate). Die mittlere Überlebenszeit von Kindern mit dem juvenilen Typ ist mit der gegenwärtigen Lebenserwartung von Kindern mit akuter myeloischer Leukämie vergleichbar. Hardisty *et al.* [12] fanden eine durchschnittliche Überlebenszeit von 9 Monaten beim juvenilen Typ. Die Bezeichnung „chronisch“ für diesen Leukämietyp ist heute fragwürdig geworden, zumal der in unserem Fall erhobene histologische Befund eher für das Vorliegen einer unreifzelligen, d. h. akuten myeloischen Leukämie mit gewisser Teildifferenzierung spricht. Die Bezeichnung „infantiler Typ der chronischen myeloischen Leukämie“ sollte u. E. jedoch wenigstens so lange beibehalten werden, bis der phylogenetische Ursprung der Erkrankung geklärt ist.

Die cytostatische Therapie der CML vom juvenilen Typ ist wenig erfolgreich. Am wirksamsten scheint nach den bisherigen Erfahrungen 6-Mercaptopurin allein oder in Kombination mit Prednison oder die Kombination Prednison und Busulfan zu sein [9, 17, 22, 24, 27, 30]. Enttäuscht hat dagegen die Anwendung von Prednison und/oder Vincristin [17, 24, 30] und die Monotherapie mit Busulfan [16, 22] oder 6-Azauridin [14]. Günstige Wirkungen wurden vereinzelt unter einer Therapie mit Cyclophosphamid gesehen [22, 24]. Eine Bestrahlung der Milz führte zu keiner oder nur minimaler Besserung [22]. Nach den Erfahrungen von Holton [14] kann durch die Splenektomie die Zahl der erforderlichen Bluttransfusionen reduziert werden, die Thrombocytenzahlen steigen an, wahrscheinlich auf Grund der Beseitigung eines zusätzlichen Hypersplenismus.

### Literatur

1. Altman, A. J., Palmer, C. G., Baehner, R. L.: „Juvenile“ chronic granulocytic leukemia: a panmyelopathy with prominent monocytic involvement and circulating monocyte colony-forming cells. *Blood* **43**, 341 (1974)
2. Beaven, G. H., Ellis, M. J., White, J. C.: Studies on human foetal haemoglobin. II. Foetal haemoglobin levels in healthy children and adults and in certain haematological disorders. *Brit. J. Haemat.* **6**, 201 (1960)
3. Bernard, J., Seligmann, M., Acar, J.: La leucémie myeloïde chronique de l'enfant. *Arch. franç. Pédiat.* **19**, 881 (1962)
4. Bloom, G. E.: Chronic myelogenous leukemia in an infant: serial cytogenetic and fetal hemoglobin studies. *Pediatrics* **33**, 295 (1966)
5. Cao, A.: Juvenile chronic myeloid leukemia. *Lancet* **1970 I**, 1002
6. Cooke, J. V.: Chronic myelogenous leukemia in children. *J. Pediat.* **42**, 537 (1953)
7. Esposito, L., Rea, F., Di Tullio, M. T., Citarella, O.: La leucemia mieloïde cronica nella infanzia. Rilievi clinico ematologici e citogenetici. *Pediatria* **80**, 229 (1972)
8. Ezdinli, E. Z., Sokal, J. E., Crosswhite, L., Sandberg, A. A.: Philadelphia-chromosome-positive and -negative chronic myelocytic leukemia. *Ann. intern. Med.* **72**, 175 (1970)
9. Fox, A. M.: Case of juvenile chronic myeloid leukemia. *Lancet* **1970 I**, 368
10. Gravier, L., Gran, G., Rhoades, R. B., Reynolds, R. C., Windmiller, J.: Priapism in a 7-week-old infant with chronic granulocytic leukemia. *J. Urol. (Maryland)* **105**, 137 (1971)
11. Gross, R., Schulten, H. K., Zach, J.: Die Leukosen der Erwachsenen. Eine klinisch-statistische Übersicht anhand von 1200 Fällen. *Internist* **9**, 476 (1968)
12. Hardisty, R. M., Speed, D. E., Till, M.: Granulocytic leukemia in childhood. *Brit. J. Haemat.* **10**, 551 (1964)
13. Hayata, I., Kakati, S., Sandberg, A. A.: A new translocation related to the Philadelphia chromosome. *Lancet* **1973 II**, 1385
14. Holton, Ch. P., Johnson, W. W.: Chronic myelocytic leukemia in infant siblings. *J. Pediat.* **72**, 377 (1968)



15. Humbert, J. R., Hathaway, W. E., Robinson, A., Peakman, D. C., Githens, J. H.: Pre-leukemia in children with a missing bone marrow C chromosome and a myeloproliferative disorder. *Brit. J. Haemat.* **21**, 705 (1971)
16. Leone, P., Berardi, G., Trabalza, N., de Virgiliis, S., Cao, A.: Considerazioni clinico-ematologiche su di un caso di leucemia mieloide cronica "tipo giovanile". *Minerva pediat.* **21**, 2050 (1969)
17. Maurer, H. S., Vida, N., Honig, G. R.: Similarities of the erythrocytes in juvenile chronic myelogenous leukemia to fetal erythrocytes. *Blood* **39**, 778 (1972)
18. Miller, D. R.: Raised foetal haemoglobin in childhood leukemia. *Brit. J. Haemat.* **17**, 103 (1969)
19. Misra, R. C., Basu, A. K., Chatterjea, J. B.: Chronic myelogenous leukemia. The juvenile and adult types. Report of two cases. *Indian J. Pediat.* **40**, 252 (1973)
20. Oehme, J., Janssen, W., Hagitte, Ch.: Leukämie im Kindesalter. Beiträge zur Morphologie, Klinik, Pathophysiologie und Therapie. Abhandlungen aus dem Gebiet der praktischen Kinderheilkunde, Bd. 4. Leipzig: VEB Georg Thieme 1958
21. Polák, J., Zizka, J.: Myeloproliferative disease in a child with monosomia of a C group chromosome. *Acta paediat. scand.* **59**, 591 (1970)
22. Reisman, L. E., Trujillo, J. M.: Chronic granulocytic leukemia of childhood. *J. Pediat.* **62**, 710 (1963)
23. Rowley, J. D.: A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukemia identified by quinacrine fluorescence and giemsa staining. *Nature (Lond.)* **243**, 290 (1973)
24. Shapira, Y., Polliack, A., Cividalli, G., Rachmilewitz, E. A.: Juvenile myeloid leukemia with fetal erythropoiesis. *Cancer* **30**, 353 (1972)
25. Stobbe, H., Wildner, G. P., Schuckmann, W.: Eine Morbiditätsstatistik der Leukosen. *Dtsch. Gesundh.-Wes.* **18**, 2039 (1963)
26. Stoppolini, G., di Toro, R.: Juvenile chronic myeloid leukemia. *Lancet* **1970 I**, 1176
27. Takanashi, R.: A pathological study on the juvenile type of chronic myeloid leukemia. *Acta path. jap.* **22**, 489 (1972)
28. Teasdale, J. M., Worth, A. J., Corey, M. J.: A missing group C chromosome in the bone marrow cells of three children with myeloproliferative disease. *Cancer* **25**, 1468 (1970)
29. Weatherall, D. J., McIntyre, P. A.: Developmental and acquired variations in erythrocyte carbonic anhydrase isozymes. *Brit. J. Haemat.* **13**, 106 (1967)
30. Weatherall, D. J., Edwards, J. A., Donohoe, W. T. A.: Haemoglobin and red cell enzyme changes in juvenile myeloid leukemia. *Brit. med. J.* **1968 I**, 679
31. Weatherall, D. J., Brown, M. J.: Juvenile chronic myeloid leukemia. *Lancet* **1970 I**, 526
32. Wehinger, H.: Rapid demonstration of minor carboanhydrase isoenzyme fractions in human erythrocytes. *Klin. Wschr.* **50**, 339 (1972)
33. Whang-Peng, J., Canellos, G. D., Carbone, P. P., Tjio, J. H.: Clinical implications of cytogenetic variants in chronic myelocytic leukemia (CML). *Blood* **32**, 755 (1968)

Dr. H. G. Terheggen  
Kinderkrankenhaus der Stadt Köln  
D-5000 Köln 60 (Riehl)  
Amsterdamer Straße 59  
Bundesrepublik Deutschland