

Pelger—Huëtsche Kernanomalie im Kindesalter und ihre genetischen Beziehungen

Von

Éva KÁLMÁN, J. BORS und Magda OSZTOVICS

István-Ápáthy-Kinderkrankenhaus und Pál-Heim-Kinderkrankenhaus, Budapest

(Eingegangen am 3. Juni 1968)

Es wurden 2 Kinder mit PELGER—HUËTScher Kernanomalie beobachtet. Bei der Sippenuntersuchung erwiesen sich 12 Familienmitglieder als Vollträger und 2 als Teilträger der Anomalie. In 2 Fällen wurden Chromosomenuntersuchungen vorgenommen. Bei Mutter und Kind war ein normaler Karyotyp vorzufinden.

Die durch SCHILLING [19] nach PELGER [16] und HUËT [8] benannte Kernsegmentationsanomalie der Neutrophilen ist seit 1928 bekannt. Ihre Häufigkeit beträgt etwa 1 : 10 000, möglicherweise ist aber diese Zahl deshalb so niedrig, weil ein bedeutender Teil der Fälle nicht diagnostiziert wird. Im vergangenen Jahr beobachteten wir 2 Kinderträger der PELGER—HUËTSchen Anomalie. In beiden Fällen wurden die erreichbaren Mitglieder der Sippe untersucht.

FALLDARSTELLUNGEN

Im ersten Fall (M. K., 2 1/2-jähriger Knabe) erwiesen sich unter den 18 Sippenangehörigen 10 als Vollträger und 2 als Teilträger der Anomalie. In der Sippe des zweiten Falles (E. B., 9-jähriges Mädchen) konnten die Zeichen der PELGER—HUËTSchen Anomalie bei 2 von 4 untersuchten Personen nachgewiesen werden.

Fall 1. M.K., der 2 1/2-jährige Junge wurde fiebernd mit der Verdachtsdiagnose PFEIFFERSches Syndrom eingewiesen. Bei der Untersuchung des Blutbildes waren starke Rechtsverschiebung und wenig Leukozyten vorzufinden. Ausführlicher Befund (15.1.1967): Erythrozytenzahl: 3 900 000, Hämoglobin: 11,5 g%, Leukozyten 7200, Jugendliche: 3, Stabkernige: 5, Segmentkernige: 4, Lymphozyten: 81, Monozyten: 6, Plasmazellen: 1%. Toxische Granulation der Leukozyten, praktisch sind nur Jugendformen vorzufinden.

Bei der nach 5 Monaten wegen Fieber abermals durchgeführten Untersuchung war, nebst normalisierter Lymphozytenzahl eine typische PELGER—HUËTSche Anomalie zu beobachten.

Blutbild (20.6.1967): Erythrozytenzahl: 3 900 000, Hämoglobin: 11,7g %, Leukozytenzahl: 10 800, Jugendliche: 12, Stabkernige: 28, Bisegmentkernige: 18, Lymphozyten: 34, Monozyten: 4, Plasmazellen: 4%. PELGER—HUËTSche Anomalie; chromatinreiche Kerne mit groben Schollen, die Segmente sind typische, brillenförmige Bisegmente. Grobe Granulation der Plasmakörnchen (s. Abb. 3).

Es sei bemerkt, daß zwischen den zwei Untersuchungen anlässlich mehreren Kontrollen lediglich Lymphozyten und Links-

verschiebung der Granulozyten beobachtet wurden.

Bei der Sippenuntersuchung ließ sich feststellen, daß die Erbträgerin die Mutter war. Das inzwischen geborene zweite Kind (11.1. 1968) wurde im Alter von 2 Monaten untersucht und erwies sich dabei als Vollträger. Blutbild (27.3.1968): Erythrozytenzahl: 3 300 000, Hämoglobin: 9.3 g%, Leukozytenzahl: 10 000; Jugendliche: 4, Stabkernige: 16, eosinophile Bisegmente: 6, Lymphozyten: 52, Monozyten: 6%.

Demnach untersuchten wir die 14 in einem Dorf lebenden Sippenmitglieder. Unter den 3 Schwestern der

Pelger-Mutter erwiesen sich 2 als Pelger-Träger, während unter den 6 Kindern 3 Vollträger und 2 Teilträger anzutreffen waren. Das eine Glied eines Zwillingspaars bot das Vollbild der PELGERSCHEN Anomalie, das andere erwies sich als Teilträger. Unter den noch lebenden Großeltern war der Großvater der Erbträger der Anomalie. Den Erbgang veranschaulicht Abbildung 1. In Tabelle I ist dagegen das qualitative Blutbild der einzelnen Sippenmitglieder dargestellt.

TABELLE I
Blut- und Kernbild bei PELGER—HUËTSCHER Anomalie
I. Vollträger

Name	Alter (Jahre)	Kernform der Granulozyten %				Lympho- zyten %	Mono- zyten %	Plasma- zellen %	
		rund	unsegmen- tiert oder eingebuchtet	bisegmer- tiert					segmen- tiert
				Neutro- phile	Eosi- nophile				
J. N.	67	8	28	31	—	—	26	6	1
K. N.	35	5	28	28	1	1	32	5	—
J. SZ.	6	5	18	17	2	—	55	3	—
K. SZ.	14	9	30	32	3	1	18	7	—
M. N.	39	7	37	39	1	—	11	5	—
L. N.	21	5	40	40	1	—	12	2	—
A. D.	30	8	21	24	8	—	33	6	—
E. B.	9	3	27	32	2	—	29	7	—
J. T.	9	4	11	29	1	—	50	5	—
I. N.	27	2	21	35	1	—	28	8	5
M. K.	2 ½	12	28	18	—	—	34	4	4
ZS. K.	1 Monat	4	16	16	6	—	52	6	—

II. Teilträger*

M. ZS.	12	—	9	11	1	27	42	10	—
T. T.	9	—	4	9	—	40	40	7	—

* Prozentzahl der Stabkernigen bzw. Bisegmente: bei M. ZS. 20%, bei T. T. 13%.

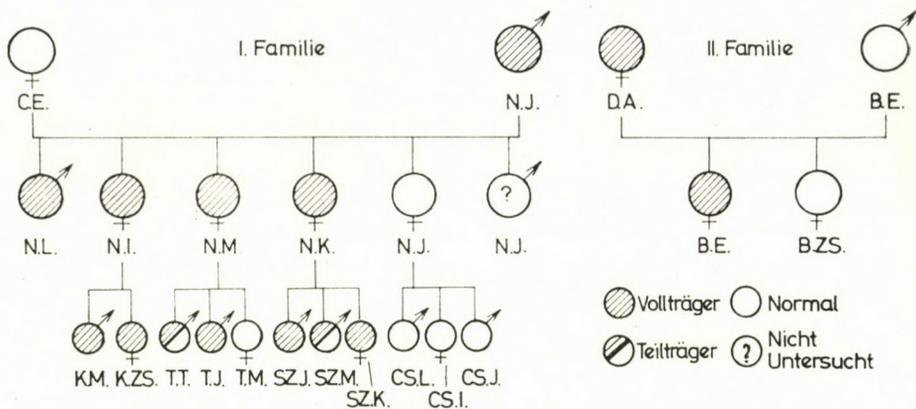


ABB. 1. Der Erbgang der PELGER-HUËTSCHEN-Kernanomalie in zwei untersuchten Familien

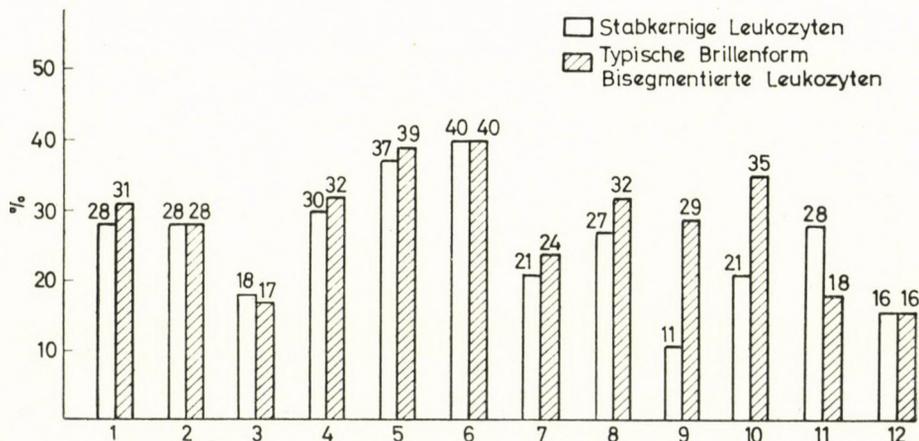


ABB. 2. Verhältnis der Stabkernigen und der bisegmentierten Leukozyten ist etwa 1 : 1 bei 12 Individuen mit PELGER-HUËTSCHER Kernanomalie

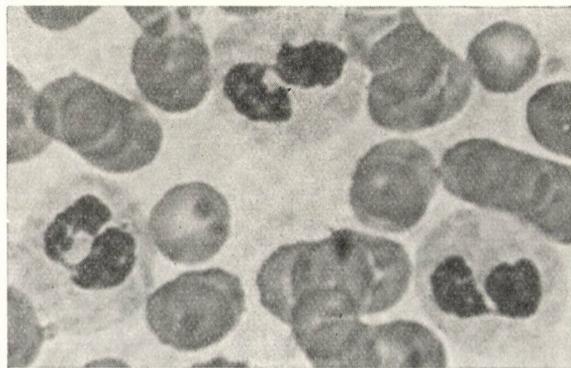


ABB. 3. Typische bisegmentierte Pelger-Leukozyten

Bei den in Budapest lebenden Familienmitgliedern, der Pelger-Mutter und ihrem Sohn haben wir mit der von MELLMAN [13] modifizierten Methode von MOORHEAD und Mitarb. [14] in der Leukozytenkultur Chromosomenuntersuchungen vorgenommen.

Im Laufe der in den beiden Fällen durchgeführten je 30 Mitosenanalysen war ein normaler Karyotyp vorzufinden. Unseres Wissens wurden Chromosomenuntersuchungen bei PELGERScher Anomalie bisher nur von SIEBNER, KLAUS und HENI [21] vorgenommen. Die Knochenmarkkultur zeigte ein in Gruppe G einreihbares Extrachromosom. Die Frage, ob zwischen dem vorgefundenen Extrachromosom und der PELGERSchen Anomalie ein Zusammenhang besteht, können Verfasser nicht mit Sicherheit beantworten.

Fall 2. E.B. Bei der der Tonsillektomie vorangehenden Untersuchung erwies sich das 9jährige Mädchen als Vollträger der PELGER—HUËTSchen Anomalie. Blutbild: Erythrozytenzahl: 4 200 000, Hämoglobin: 13 g%, Leukozytenzahl: 6200; Jugendliche: 3, Stabkernige: 27, Bisegmente: 32, Eosinophile: 2, Lymphozyten: 29, Monozyten: 7%.

Die bei den Eltern und der Schwester durchgeführten Untersuchungen ergaben, daß die Mutter eine Pelger-Trägerin ist. Das Blutbild der Schwester war normal. Blutbild der Mutter (Frau E. B.) Erythrozytenzahl: 4 000 000, Hämoglobin: 12,8%, Leukozytenzahl: 8000; Jugendliche: 8, Stabkernige: 21, Bisegmente: 24, Eosinophile: 8, Lymphozyten: 33, Monozyten: 6%.

Abb. 2 veranschaulicht das in unseren 12 Fällen vorgefundene Verhält-

nis der Stabkernigen und Bisegmente, welches — wie ersichtlich — in 80% der Fälle 1 : 1 betrug.

Auf dem Mikrophotogramm in Abb. 3 (Blutbild eines 14jährigen Pelger-Mädchens) sind typische Bisegmente ersichtlich. Anhand der üblichen Gruppierung handelt es sich hierbei um eine Vollträgerin (full carrier): Jugendliche mit in der Segmentierung zurückgebliebenen, runden oder dicken stabförmigen Kernen sowie Bisegmente mit typischen brillenförmigen Kernen. Die Kerne weisen eine dunkle basophile Färbung auf und sind von dichter, grober, scholliger Struktur. In der Kernstruktur der Lymphozyten und Monozyten sind ähnliche, auf Überreife weisende Veränderungen vorzufinden. Im Plasma der Leukozyten tritt der toxischen Granulation ähnliche grobe Granulation in Erscheinung. Zwei der von uns untersuchten Probanden waren Teilträger der Anomalie: 20 bzw. 13% sämtlicher Neutrophilen waren Bisegmente bzw. Stabkernige. Teilträger von Pelger-Zellen sind nach UNDRITZ [25] diejenigen Patienten, bei denen die Anzahl der Jugendlichen bzw. Bisegmente mehr als 1% sämtlicher Neutrophilen ausmacht.

BESPRECHUNG

Die Mehrzahl der Verfasser [1, 7, 10, 15, 17, 20, 22, 23, 24, 25, 28] hält die PELGER—HUËTSche Anomalie für eine pathologische Erscheinung, ob schon bei den heterozygoten Individuen im allgemeinen entweder keine

oder nur unbedeutende pathologische Veränderungen anzutreffen sind. In bezug auf die in Pelger-Fällen beobachteten pathologischen Veränderungen finden sich in der Literatur zahlreiche Angaben, die Abweichungen sind jedoch derartig vielfältig, daß ein Zusammenhang zwischen dem beschriebenen Krankheitsbild und der Pelger-Anomalie mit Sicherheit nicht festzustellen ist. Unter den bei PELGER—HUËTSchen Anomalie beobachteten pathologischen Prozessen finden sich Veränderungen des Blutbildungsystems (Leukopenie, hämorrhagische Diathese, Polyzytämie, chronische Myelose), Anomalien des Körperbaus (Chondrodystrophie, Zwergwuchs, Osteosklerose), Nervensystemschädigungen (Augennervenschwund, Epilepsie, mentale Retardation) sowie weitere verschiedene Krankheitsbilder (z. B. Tuberkulose).

Die in einem unserer Fälle (M. K.) beobachtete Lymphozytose und die damit verbundene Erscheinung der Plasmazellen (auch bei der Mutter) war unseres Erachtens ein von der Anomalie unabhängiger, durch den fiebrigen Zustand und annehmbar durch die Virusinfektion ausgelöster Prozeß, worauf auch der Umstand hinwies, daß die Veränderung nach einer gewissen Zeit verschwand.

Die bei den Homozygoten beobachteten schweren Veränderungen sprechen indessen eindeutig für die biologische Schädigung der Pelger-Individuen. Die diesbezüglichen Feststellungen stützen sich auf tierexperimentelle Resultate. UNDRITZ [36] entdeckte bei Kaninchen die der PELGER-

HUËTSchen Anomalie entsprechende Blutbildveränderung. In den Experimenten von NACHSTEIN [15] konnten bei den aus der Begattung heterozygoter Pelger-Kaninchen entstammenden Homozygoten schwere genetische Schädigungen nachgewiesen werden. 60—70% der Abkömmlinge verendete in der embryonalen Frühphase, bei den am Leben gebliebenen meldeten sich nebst einem, der homozygoten Manifestation entsprechenden Blutbild (sog. »Super-PELGER«, in dem nicht einmal Bisegmente, sondern lediglich runde jugendliche Zellen vorzufinden sind) schwere oder die Lebensfähigkeit beeinträchtigende Veränderungen (Amblyopie, Phakomegalie, Chondrodystrophie).

Beim Menschen gilt dieses Krankheitsbild als eine Seltenheit. Bei den bisher gefundenen homozygoten Pelger-Menschen waren ebenfalls frühzeitiges Absterben der Frucht und schwere Entwicklungsanomalien zu beobachten [2, 3]. Bei heterozygoten Müttern kommen häufig Abort und Frühgeburt vor [5].

Bei den niedrigeren Gattungen ist diese Blutbildanomalie als physiologisch zu betrachten. Während das Blutbild von Wirbellosen, Schlangen, Schildkröten und Alligatoren der homozygoten Manifestation der Anomalie entspricht, ist das physiologische Blutbild anderer Tiersorten (Vögel, Säuger) heterozygoten Typs [9]. Diese, auf eine genetische Schädigung weisenden Angaben veranlaßten uns, im Interesse der Klärung der Frage, zur Durchführung von Chromosomenuntersuchungen in Leukozyten-Kul-

turen. Auch die Erscheinung, daß sich im Blutausschlag der Pelger-Mutter in keinem der 500 segmentierten Leukozyten ein Sexchromatin fand, sprach für die Berechtigung dieser Untersuchungen. Bei Pelger-Trägerinnen ist der Mangel an Sexchromatin aus der Literatur bekannt. DAVIDSON und SMITH [4] wiesen 1954 auf den zwischen dem Grad der Segmentierung und der Häufigkeit der Sexchromatin-Positivität bestehenden Zusammenhang hin. Zu ähnlichen Feststellungen gelangte auch ZDANSZKY [29] anhand der konstitutionellen Linksverschiebung des Blutbilds von Mongolen, sowie LÜERS und STRUCK [11] anlässlich der Beobachtung derselben Erscheinung im Blutbild einiger Tiere (z. B. Schweine). Sexchromatin-Negativität kann somit nicht als ein echter Mangel der Satellitenzellen aufgefaßt werden [12], da es sich hierbei — wie darauf auch HARNACK und STRIETZEL [6] hingewiesen haben — lediglich um eine quantitative Differenz handelt: Falls sich nämlich die Prozentzahl der unreifen Zellen erhöht, vermindert sich auch die absolute Zahl des auf 500 reife Zellen fallenden Sexchromatins. Damit könnte auch der Umstand erklärt werden, daß VIRÁG [27] bei der Untersuchung der Ausstriche von Pelger-Trägern nach Durchzählung von 500 Zellen lediglich vereinzelte Satelliten vorfand.

Die Tatsache, daß sich keine ausgeprägte Chromosomveränderung beobachten ließ, schließt die Möglichkeit, daß es sich bei Pelger-Anomalie um eine genetische Veränderung handelt, nicht aus. Die Frage, ob die Ano-

malie eine pathologische Erscheinung darstellt, ist auch heute noch umstritten. Wir sind aber — im Gegensatz zu SCHILLING [19], der die Veränderung als ein »harmloses Spiel der Natur« betrachtete — der Ansicht, daß der Anomalie von vererbungsbiologischem Standpunkt aus eine wesentlichere Bedeutung beizumessen werden dürfte. In unserem Fall besteht auch die praktische Gefahr der Realisierung der genetischen Schädigung, zumal da 14 Familienangehörige unserer ersten Pelger-Familie in ein und derselben Gemeinde leben und — wie das am Land auch heute noch üblich ist — eine Eheschließung zwischen den heterozygoten Geschwisterkindern möglicherweise vorkommen kann. Dies ist aber unbedingt kontraindiziert, da der homozygote Nachkömmling, wenn überhaupt lebensfähig, bereits mit einer biologischen Schädigung zur Welt kommen kann (die Angaben der untersuchten Familie haben wir dem Gemeindefunktionär mit der entsprechenden Erklärung zur Verfügung gestellt). Die Mitglieder der beiden Familien befanden sich in einem guten gesundheitlichen Zustand. In ihrer Anamnese waren außer den Infektionskrankheiten des Kindesalters keine nennenswerten Erkrankungen vorzufinden. In bezug auf den körperlichen Aufbau zeigte lediglich das Längenwachstum eine Abweichung von der Norm (Tab. II), der in der Literatur erwähnte Zwergwuchs lag aber bei keinem der Familienangehörigen vor. Mentale Retardation oder bedeutendere neurologische Abweichungen konnten ebenfalls

TABELLE II

Vergleich der Körperhöhe von Pelger—Kindern mit der normalen durchschnittlichen Körperhöhe*

Name, Alter (Jahre)	Körperhöhe cm	Normale durchschnittliche Körperhöhe cm	Differenz cm
M. T. 17	164	159,1	+ 5
J. T. 9	123	130,5	— 7,5
T. T. 9	126	130,5	— 4,5
M. SZ. 12	143	144,2	— 1,2
J. SZ. 6	107	113,0	— 6
K. SZ. 14	154	155,6	— 1,6
J. CS. 7	105	119,4	—14,4
I. CS. 5	97	107,5	—10,5
M. K. 3	95	93,5	+ 1,5

* Die normalen durchschnittlichen Körperhöhe-Angaben für ungarische Kinder stammen von J. Karossa—Pfeiffer und J. Melly: Iskolaorvos zsebkönyve.

nicht beobachtet werden. Auf dem Elektroenzephalogramm des Pelger-Knaben (M. K.), welche Untersuchung wegen einer Eklampsie in der Anamnese vorgenommen wurde, ließen sich weder Seitendifferenzen noch irgendwelche fokale Abweichung, noch Krampfpotentiale erkennen. Die einzige nennenswerte Erscheinung war ein gewisser mongoloider Charakter der untersuchten Familie; vorsprin-

gende Backenknochen, flache Stirne waren bei einem jeden Familienmitglied vorzufinden.

Schließlich wollen wir auf die differentialdiagnostische Bedeutung der Anomalie hinweisen, zumal Fehldiagnosen häufig vorkommen, Die Ursache der Fehldiagnosen ist zumeist die die Anomalie charakterisierende formale und strukturelle Dissoziation der Kernreifung, welche Erscheinung UNDRITZ zutreffend »pseudoregeneratives« Blutbild nannte. Diese Blutbilder erwecken den irrtümlichen Eindruck einer Linksverschiebung und toxischen Granulation, wie das auch in unserem ersten Fall vorkam. In unserem zweiten Fall (E. B.) hätte diese Fehldiagnose die Kontraindikation der Tonsillektomie bilden können; in der Literatur wird auch ein Beispiel mit umgekehrtem Vorzeichen beschrieben: in einem Fall wurde nämlich wegen eines linkverschobenen und toxisch imponierenden Blutbilds die Appendektomie durchgeführt.

*

Den Herren Chefärzten Dr. L. SZÉCSÉNYI NAGY und Dr. P. BARANYAI sei für ihre Konsultationshilfe und Frau Dr. L. GYULAI für ihre wertvolle Mitwirkung herzlich gedankt.

LITERATUR

1. ARNETH, J.: Qualitative blood picture in Pelger nuclear anomaly. *Folia haemat. (Lpz.)* **57**, 353 (1939).
2. BEGEMANN, N. L., CAMPAGNE, A.: Homozygous form of Pelger Huët's nuclear anomaly in man. *Acta haemat. (Basel)* **7**, 295 (1952).
3. CIPLEA, A., CIORAPCIN, G.: Anomalie léucocytaire Pelger—Huët homozygote humaine. *Presse méd.* **66**, 554 (1958).
4. DAVIDSON, W. M., SMITH, D. R.: A morphological sex difference in the polymorphonuclear neutrophile leukocytes. *Brit. med. J.* **1**, 6 (1954).
5. DEGENHARDT, K. H., WIEDEMANN, H. R.: Zum Problem menschlicher Pelger. *Klin. Wschr.* **31**, 24 (1952).
6. HARNACK, G. A., STRIETZEL, H. N.:

- Die Altersabhängigkeit der geschlechtsbedingten Leukozytenmerkmale. *Klin. Wschr.* **34**, 401 (1956).
7. HUBER, W.: Gleichzeitiges Vorkommen von Pelgerscher Varietät mit chronischer Myelose. *Schweiz. med. Wschr.* **69**, 556 (1939).
 8. HUËT, G. J.: Über eine bisher unbekannte familiäre Anomalie der Leukozyten. *Klin. Wschr.* **11**, 1264 (1932).
 9. KNOLL, W., SCHMIDT, G.: Pelger cells in blood of mammals. *Folia haemat. (Lpz.)* **62**, 40 (1939).
 10. KOELEVLIJN, A., KEISER, E.: zit. DEGENHARDT [5].
 11. LÜERS, TH., STRUCK, E.: Untersuchungen zur geschlechtsspezifischen Struktur der Neutrophilkerne bei einigen Haustieren. *Zool. Anz.* **16**, 89 (1960).
 12. LÜERS, TH., PETZEL, G.: Zellkernmorphologische Veränderungen bei der Pelger-Anomalie der Blutkörperchen. *Blut* **4**, 185 (1958).
 13. MELLMAN, W. J.: in YUNIS, I. J. (ed.): *Human Chromosome Methodology*. Academic Press, New York 1965.
 14. MOORHEAD, P. S., NOWELL, P. C., MELLMAN, W. J., BATTIPS, D. M., HUNGERFORD, D. A.: Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood. *Expl. Cell Res.* **20**, 613 (1960).
 15. NACHSTEIN, H.: Häufigkeit und Verbreitung krankhafter Gene in menschlichen Populationen, die Wirkung der Mutationsrate sowie mutagener Faktoren des Selektionsdruckes und der Kontraselektion. *Münch. med. Wschr.* **97**, 157 (1955).
 16. PELGER, K.: Demonstratie van een paar zeldzaam voorkomende typen van bloodlichaampjes en bespreking der patienten. *Ned. T. Geneesk.* **72**, 1178 (1928).
 17. ROHR, K.: Zum Problem der Differenzierungspotenzen der Leukosezellen. *Schweiz. med. Wschr.* **78**, 991 (1948).
 18. SCHILLING, V.: Das Blutbild und seine klinische Verwertung. 11–12. Aufl. Fischer, Jena 1943.
 19. SCHILLING, V.: Die juristische Bedeutung der Pelger-Huëtschen Kernanomalie der Leukozyten. *Med. Klin.* **26**, 861 (1952).
 20. SCHOLLER, H., MATTER, W.: Solitärer Träger einer Pelgerschen Kernanomalie. *Schweiz. med. Wschr.* **88**, 1001 (1958).
 21. SIEBNER, H., KLAUS, D., HENI, F.: Ein Extrachromosom bei der Pelger-Huëtschen Kernanomalie. *Med. Welt*, **16**, 877 (1963).
 22. UNDRITZ, E.: Über das Vorkommen einer Familie im Wallis mit »Pseudoregenerationen« von weißem Blutbild bedingt durch eine erhebliche Kernform und Kernstrukturvarietät der Leukozyten. *Schweiz. med. Wschr.* **63**, 286 (1933).
 23. UNDRITZ, E.: Ueber das Vorkommen einer Familie im Wallis mit »pseudoregenerativem« weißem Blutbild (Pelgersche Varietät). *Folgerungen für die Haematologie*. *Schweiz. med. Wschr.* **15**, 10 (1934).
 24. UNDRITZ, E.: Neue Ergebnisse von Blut und Knochenmarkuntersuchungen bei Vollträgern und dem Teilträger der Pelger-Huëtschen Varietät. *Dtsch. med. Wschr.* **63**, 1686 (1937).
 25. UNDRITZ, E.: Die Pelgersche Varietät, nebst Mitteilung über eine bisher noch nicht beschriebene besondere Form (Teilträger). *Folia haemat. (Lpz.)* **56**, 416 (1937).
 26. UNDRITZ, E.: Über Leukozytenforschung: reaktive und erhebliche Besonderheiten der Leukozytenkerne. *Schweiz. med. Wschr.* **74**, 995 (1944).
 27. VIRÁG, S.: Pelger-Huët anomalia. *Orv. Hetil.* **17**, 931 (1968).
 28. WEGMANN, T.: Gehäuftes familiäres Vorkommen von Opticusatrophie und Pelgerscher Kernanomalie. *Schweiz. med. Wschr.* **78**, 996 (1948).
 29. ZDANSZKY, E.: Theoretische und praktische Fragen der chromosomalen Geschlechtsbestimmung. *Ann. paediat. (Basel)* **191**, 26 (1958).

Dr. É. KÁLMÁN

Ida u. 3.

Budapest XIV.

Ungarn