

Progressive septische Granulomatose (chronic granulomatous disease) im Säuglingsalter

Von

K. HEYNE

Kinderklinik der Medizinischen Akademie »Carl Gustav Carus«, Dresden

(Eingegangen am 17. Dezember 1970)

Das Krankheitsbild der progressiven septischen Granulomatose, das als Folge einer leukozytären Dysfunktion entsteht und in früher Jugend tödlich endet, wird am Beispiel der Erkrankung eines Säuglings geschildert.

Die Diagnose wurde durch den Nachweis der charakteristischen Aktivitätsminderung einer granulozytären NADH-Oxydase gesichert. Die vorliegende Studie umfaßt klinische Symptomatik, röntgenologische, hämatologische, bioptisch-morphologische und elektronenmikroskopische Befunde des erblichen Leidens.

Bei der Untersuchung von Kindern mit rezidivierenden bakteriellen Infektionen wurde 1954 JANEWAY und Mitarb. [20] eine Gruppe von Knaben auffällig, deren klinische Erscheinungen die Kombination pulmonaler Infektionen mit Hepatosplenomegalie und generalisierten Lymphknotenschwellungen bei deutlich erhöhten Serum-Gammaglobulinspiegeln umfaßte. BERENDES, BRIDGES und GOOD [7, 8], LANDING und SHIRKEY [26] sowie CARSON und Mitarbeiter [10] gaben detaillierte Schilderungen des klinischen Bildes und postulierten einen einheitlichen Defekt als Ursache der Erkrankung.

Funktionelle Studien an Granulozyten der betroffenen Kinder ließen eine verminderte Fähigkeit zum intrazellulären Abtöten phagozytierter Mikroorganismen erkennen [4, 5, 18, 19, 22, 24, 27, 31]. Stoffwechselunter-

suchungen ergaben, daß die auf stimulierte Phagozytose folgende Vermehrung des Sauerstoffverbrauches normaler Granulozyten infolge aerober Oxydation von Glukose-6-phosphat (via Hexosemonophosphat-Shunt) bei den Granulozyten dieser Patienten ausblieb [17].

Als diagnostisch wertvoll erwies sich dabei der Nachweis mangelhafter Aktivität einer Nicotinamid-adenin-dinucleotid (NADH)-Oxydase [5]. Von BAEHNER u. NATHAN [5, 6] sowie HOLMES u. Mitarb. [18] wurde ein zytochemischer Farbttest (NBT-Test) entwickelt, mit dem die Aktivität dieser Granulozytenoxydase auf relativ einfache Weise durch Reduktion von Nitroblau-Tetrazolium zu einem blauen Formazanfarbstoff bestimmt werden kann. Vergleichende Untersuchungen aus dem Züricher Arbeitskreis hatten signifikante Abweichun-

Herrn Prof. Dr. W. H. Hitzig, Zürich, sind wir für die Diagnosesicherung mittels NBT-Testes sehr zu Dank verpflichtet.

gen der NADH-Oxydase-Aktivität von der Norm nur bei dem Krankheitsbild der progressiven septischen Granulomatose erkennen lassen (RENNER [32]). Die klinische Symptomatik als Folge der mangelhaften granulozytären Abwehrmechanismen läßt sich bei vielen der beschriebenen, in früher Jugend tödlich endenden Fälle bis in das Säuglingsalter verfolgen.

Die Diagnose des Krankheitsbildes gründet sich auf

1. die charakteristische Kombination der im einzelnen unspezifischen und vieldeutigen torpiden entzündlichen Organveränderungen (bakteriell bedingte Lungeninfiltrationen, eitrige Lymphadenitiden, eitrige Infektionen von Haut, Leber und Knochenmark usw.) durch Keime von gewöhnlich geringer Pathogenität,

2. das familiär gehäufte Auftreten der Erkrankung bei Knaben (X-chromosomal geschlechtsgebundener Erbgang). Vereinzelt liegen Berichte über eine phänotypisch gleichartige Erkrankung bei Mädchen vor [2, 6, 30], für die ein autosomal-rezessiver Erbgang angenommen wird,

3. suspekthe histologische Veränderungen (granulomatöse Gewebsreaktionen, pigmentbeladene Histiozyten, plasmazelluläre Proliferation),

4. den Ausschluß humoral bedingter Antikörpermangelsyndrome und klinisch ähnlich verlaufender, definierter chronisch entzündlicher Prozesse,

5. den pathologischen Ausfall des zytochemischen Farbtastes bzw. des »bacterial killing«-Testes nach HOLMES u. Mitarb [19].

Die Zahl der Fallberichte ist noch gering. Die Darstellung vollständiger und detaillierter Symptomatik im Säuglingsalter dient der Charakterisierung der Erkrankung, von der eine Reihe Fragen zur funktionellen und morphologischen Pathogenese und zu der Abgrenzung von klinisch ähnlich verlaufenden granulozytären Dysfunktionssyndromen (DOUGLAS u. Mitarb. [12]) offenstehen.

KASUISTIK

Pat. W., Fred, geb. 7.5.69, Kr. Bl.-Nr. 01811/69 (Abb. 1)

Familien-Anamnese: Vater (geb. 31.7.43) und Mutter (geb. 21.5.50) klinisch gesund; Mutter bis auf Hepatitis (1961) bisher frei von schweren Erkrankungen. Der einzige Bruder der Kindesmutter (Abb. 2) verstarb im Alter von 4 Jahren an »Auszehrung« und »offener Stelle zwischen den Rippen« (Hauteiterung? Empyema necessitatis?); zuvor waren Furunkel am Arm incidiert worden. Der Vater der Kindesmutter starb 36jährig an einer »Herzerkrankung«. Die Mutter der Kindesmutter hatte in 2. Ehe 5 weitere, gesunde Kinder (4 Mädchen, 1 Knabe); s. Stammbaum des Patienten (Abb. 3).

Eigen-Anamnese: Termingerechte Geburt; Klinikentbindung. Geb.-Gew. 3500 g, Länge 57 cm, 2 Wochen voll gestillt, 1 Woche teilgestillt, anschließend Ernährung mit teiladaptierter 2/3-Milch-Fertignahrung. Bei Entlassung aus der Entbindungsklinik waren der Mutter »Eiterpickelchen« am ganzen Körper des Kindes aufgefallen.

4 Tage vor der Aufnahme in eine Kinderklinik* waren fieberhafte Temperaturen,

* Herrn Medizinalrat Dr. Weinzierl (Bezirks-Kinderklinik Cottbus) danken wir für das Überlassen der in seiner Klinik erhobenen Befunde.

Unruhe, Husten und stöhnende Atmung aufgetreten.

Zu Beginn des ersten Klinikaufenthaltes (4.6. — 19.8.69) bestanden konfluierende pneumatische Infiltrationen im linken Lungenober- und -mittelfeld. Im periphe-

ren Blut Leukozytose (17.400) mit Eosinophile (16%) und mäßiger Linksverschiebung der Granulozyten. BSG 38/67 mm n. W. Eine Mukoviszidose konnte durch Bestimmung normaler Schweißelektrolytwerte ausgeschlossen werden. Serum-

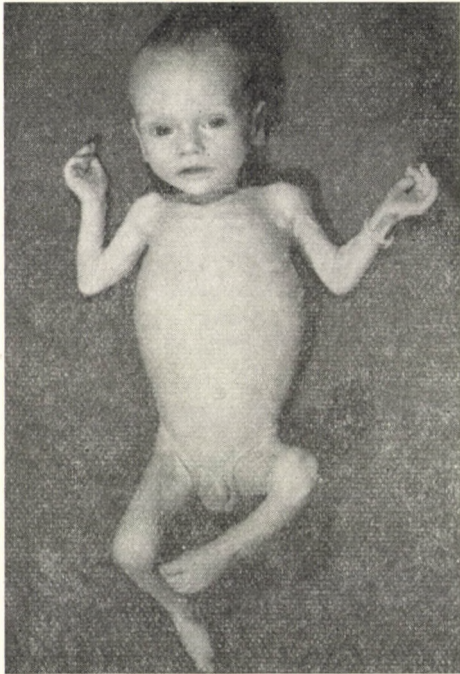


ABB. 1. Pat. Fred W. (Kr. Bl.-Nr. 01811/69) im Alter von 5 Monaten. Dystrophie



ABB. 2. Bruder der Mutter unseres Patienten im Alter von 4 Jahren, wenige Wochen vor dem Tode (Familienphoto-Ausschnitt)

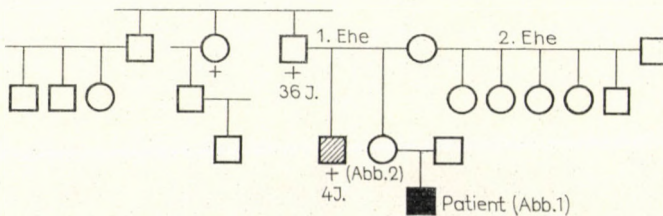


ABB. 3. Stammbaum der Familie unseres Patienten (□ klinisch gesund, ■ sept. Granulomatose, ▨ vermutliche septische Granulomatose, zytochemisch nicht untersucht)

elektrophorese (11.7.69) ergab 11% Globuline.

Die Pneumonie besserte sich nur zögernd trotz intensiver antibiotischer staphylokokkenwirksamer Therapie. Zunehmende Leber- und Milzvergrößerung. Überweisung in unsere Klinik wegen chronischer atypischer Pneumonie, Dystrophie und Otitis media purulenta.

2. *Klinikaufenthalt* vom 19.8.69—2.6.70: Aufnahmegewicht 4000 g (Sollgewicht bei Normal- u. Individuallänge 5910 g).

Röntgen-Thorax-Übersicht (22.8.69): Pleurale Residuen und intrapulmonale Infiltrationen im rechten Unter- und linken Oberfeld (Abb. 4).

Blutbild: Hgb. 10,9 g%, Ery. 3,90 Mill., Leukoz. 12700/mm³, 14% Stabk., 53% Segmk., 33% Lymphoz., Anisozytose +, BSG 21/40 mm n. W.

Verlauf der fieberhaften Körpertemperaturen und Art der medikamentösen (antibiotischen) Therapie ist aus Abb. 6 ersichtlich.

Serologische Befunde

Serumelektrophorese: 3 Untersuchungen (August 69—März 70) ergaben bei normalen Gesamteiweißwerten konstante Erhöhung der α_2 -Globulinfraktion (12,4—16,0%); γ -Globulinfraktion zwischen 9,5—16,6%.

Qualitative Immunelektrophorese (Serum):

25.8.69: Eindeutige Abweichungen von der Norm nicht zu erkennen. 10.9.69: IgM-Bogen ungewöhnlich scharf dargestellt, IgG-Bogen mit einer Schleppe zum Kanal. Hypergammaglobulinaemie. Mit monovalenten Seren sind bei IgG, IgM und IgA keine stärkeren Abweichungen gegenüber altersentsprechenden Kontrollen zu erkennen.

Antikörpertiter:

31.12.69: Antistreptolysin-Reaktion: 200 ASE (normal bis 200 ASE) Antistaphylolysin-Reaktion: 1 : 6 (normal bis 1 : 50).

10.11.69: Mittels Langsamreaktion und Komplementbildung keine spezifischen Antikörper gegen *Brucella abortus* nachweisbar.

Agglutinationsreaktionen mit *Leptospirose*-Standard-Stämmen verliefen negativ.

Listeriose-Antikörpertiter 1 : 80; *Listerien*-Komplementbindungsreaktion negativ.

Widal-Reaktion: Keine Antikörper gegen *Salmonellen* bzw. *Shigellen* nachweisbar.

Tuberkulinreaktion (n. Mendel-Mantoux): 2.9.69 10 TE: 15 (positiv); 23.9. 1 TE: 5 (positiv).



ABB. 4. Thorax-Übersichtsbild (22.8.69): Intrapulmonale Infiltrationen im rechten Unter- und linken Oberfeld, pleurale Residuen rechts

Röntgenologische Lungenbefunde

Kontrolluntersuchungen ergaben nur zögernde Rückbildung der intrapulmonalen Infiltrationen, die im rechten Unterfeld nach ca. 6-monatiger Therapie noch nachweisbar waren. Interkurrente Verschlechterungen durch frische peribronchiale und feinherdige bronchopneumonische Infiltrationen. Verdacht auf Lungenmykose. Bronchographisch konnten Fehlbildungen ausgeschlossen werden.

Eine konstante, mäßig derbe Lebervergrößerung war während des Klinikaufenthaltes tastbar; der Leberrand ca. 3–4 cm unterhalb des Rippenbogens gelegen. Die Milz konnte am bzw. gering unterhalb des Rippenbogens getastet werden.

Serum-Transaminasen (SGOT, SGPT) in mehrfachen Kontrollen normal. Thymolwerte normal bis mäßig erhöht.

Anfang September 1969 waren nagelkopfgroße Impfulcera im Bereich der BCG-Impfstellen (Impfung am 7.5.69) des linken Oberarmes bemerkt worden, eine Vergrößerung der regionalen Achsellymphknoten auf Kirschgröße bis zum Zeitpunkt der Exstirpation nachweisbar. Erbsgröße Lymphknoten des Nackens, der Kieferwinkel und der Leistenbeugen.

HISTOLOGISCHE BEFUNDE (Paidopathologische Abteilung [Leiter: Doz. Dr. G. Roschlau] des Pathologischen Instituts der Medizinischen Akademie Dresden).

Leber-Biopsie — Blindpunktion mit Menghini-Technik (24.10.69):

»Granulomatöse Hepatitis ohne morphologische Hinweiszeichen für die Genese. Keine Fettleber. Kein Anhalt für Speicherkrankheit« (Abb. 5).

Leber-Kontrollbiopsie bei vermuteter Diagnose des Grundleidens (30.12.69): »Gegenüber Vorbefund Rückgang der Entzündung, jedoch noch einzelne tuberkuloide Granulome nachweisbar. Die bei anderen Fällen septischer Granulomatose nachweisbaren pigmentierten Histiozyten sind im Punktat nicht vorhanden.«

Exstirpierter Lymphknoten aus der linken Axilla (11.11.69): »... enthält mehrere unscharf begrenzte, aus großleibigen, aber auch schmalen Epitheloidzellen bestehende Granulome ohne Nekrosen. Riesenzellen vom Langhans-Typ kommen vor, gelegentlich auch ohne im betreffenden Schritt erkennbare Granulome. Bei der epitheloidzelligen Reaktion handelt es sich um eine Reaktion auf die an der gleichen Seite durchgeführte BCG-Impfung. Der fluoreszenzmikroskopische Tuberkelbakteriennachweis war negativ. Für eine Generalisation ergibt sich kein Anhalt.«

Erneute Lymphknoten-Exstirpation aus der linken Axilla (12.12.69): »... Teils produktive, teils verkäsende Lymphknotentuberkulose...« Fluoreszenzmikroskopisch lassen sich mehrere Bakterien darstellen.

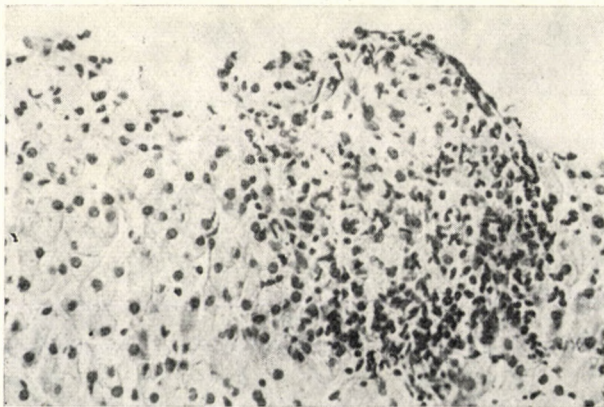


ABB. 5. Biopsie-Präparat der Leber (400fach vergr.): Granulomatöse Hepatitis. Pat. Fred W.

Mikrobiologische Befunde

Blutkulturen (22.8 sowie 10.12.69) steril.

Blutkultur in Galle (9.12.69): Keine Salmonellen, keine Shigellen.

Rachen-Abstrich (20.8.69): Angehörige der Catarrhalisgruppe, Staphylococcus epidermidis, Sproßpilze.

Nasen-Abstrich (20.8.69): Staph. epidermidis.

Abstriche von Händen, Hals, Mundhöhle und Rectum: Candida albicans.

Hautabstrich: Staphylococcus epidermidis.

Bronchialsekret (bronchoskopisch gewonnen): Keine Pilzelemente nachgewiesen (mikroskop.); kulturell keine Sproß- oder Fadenpilze nachgewiesen; bakteriologisch steril.

Magensaft: Tuberkelbakterien negativ.

Leberpunktat (v. 30.12.69): Tb-bakterien-Kultur negativ.

Lymphknoten (v. 12.12.69): Tierversuch negativ.

Kultur des Lymphknotengewebes: Mycobacterium bovis; Artbestimmung: BCG-Stamm. Der Stamm ist für Meerschweinchen nicht virulent.

Hämatologische Befunde

Leukozytose mit Werten zwischen 9,900—25,300/mm³ (\bar{x} : 14,400/mm³ aus 11 Blutbildern).

Eosinophile Granulozyten (Aug. 69—März 70) nicht, bzw. höchstens bis 4% nachweisbar. Fehlende bis ausgeprägte Linksverschiebung der neutrophilen Granulozyten (0—32% Stabkernige).

Markpunkt (Tibia) v. 23.12.69: Normal zellhaltiges Punktat: Erythropoese 23,0%, Myelopoese 56,0%, Megakaryozyten vorhanden. 4% Monozyten; 0,5% Reticulumzellen, 1% gr. jugendl. Lymphozyten, 11% kl. reife Lymphozyten, 0,5% Mitosefiguren, 4% Eosinophile.

Leukozytenfermente (Hämatologisches Labor [Leiter: Doz. Dr. J. Fleischner] der Medizinischen Klinik der Medizinischen Akademie Dresden.

	Index		Erwachsenen-Normalwerte
	19.12.69	15.4.70	
Alkalische Leukozytenphosphatase (AZO-Kupplung)	123	180	30—100
Saure Leukozytenphosphatase	Neutroph.	198	ca. 100
	Lympho.	181	
PAS	Neutroph.	205	
	Lympho.	48	
Naphthylacetat-Esterase	Neutroph.	0	0—50
	Lympho.	69	50—110 (80)
Naphthol-ASD-Chlorazetat-Esterase	Neutroph.		
	Lympho.	197	
(Modif. n. MOLONEY et al.)	Mono.	7	
		(Monozyten 0 bis (+) positiv)	
Lipide (Sudanschwarz B)	Neutroph.		183
	Lympho.		4
	Neutroph.		stark positiv
Peroxydase (n. SATO)	Lympho.		0
	Mono.		schwach positiv

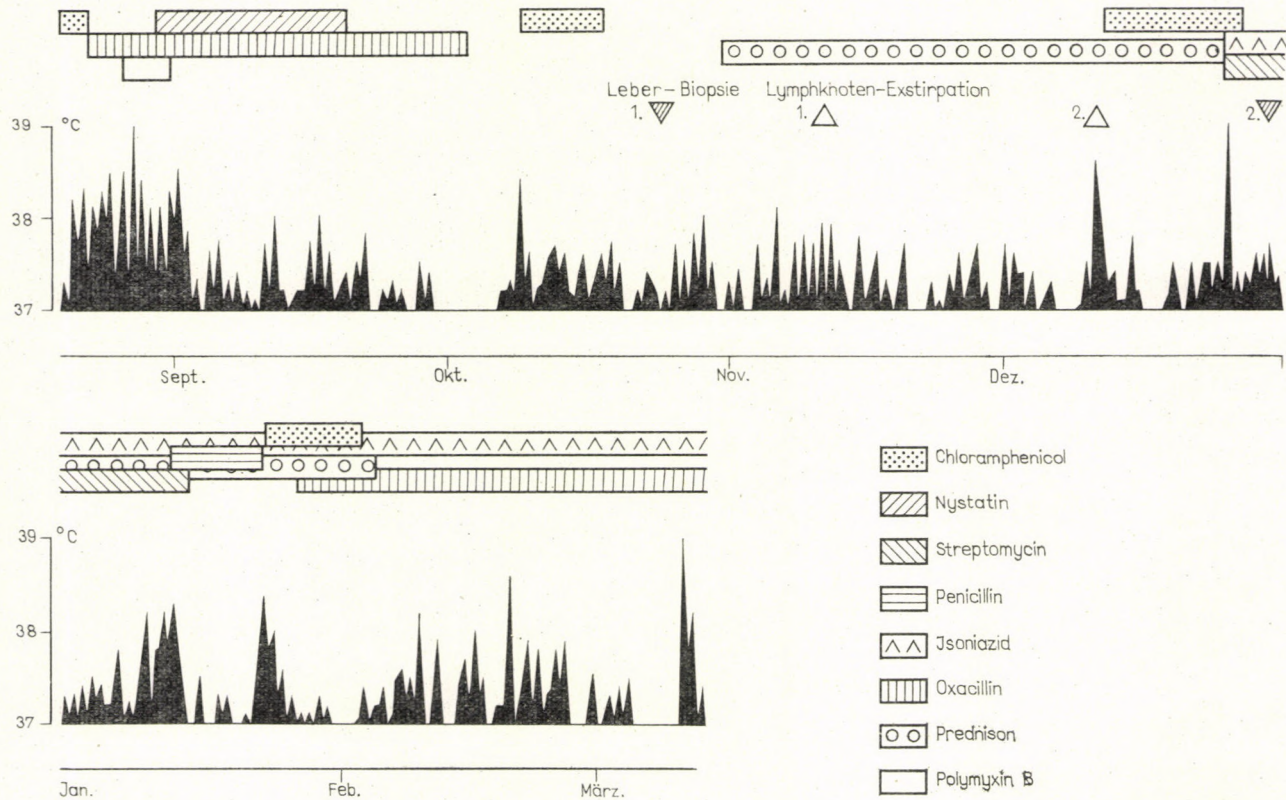


ABB. 6. Antibiotika-, Corticoid-Therapie und Verlauf der fieberhaften Körpertemperaturen; Pat. Fred W., progressive septische Granulomatose

Elektronenmikroskopische Granulozyten-Untersuchungen (Dipl. Biol. Dr. Ch. Kemmer — Pathologisches Institut der Medizinischen Akademie Dresden), s. Abb. 6 (Einb. Nr. 2460/2, Pl. Nr. 987/70) u. Abb. 7 (Einb. Nr. 2460/1, Pl. Nr. 932/70)

Methodik der Präparation: 6 ml Venenblut wurden durch Schütteln mit Glaskugeln definiert, danach mit 2 ml frisch bereiteter 3%iger Gelatinelösung (in 0,9% NaCl-Lösung) im Zentrifugenglas bei 37° C für ca. 60 Minuten inkubiert. Abpipettieren und vorsichtiges Zentrifugieren des Leukozyten-Überstandes.

Fixieren des Sedimentes (30 Minuten) mit 1%iger Osmiumtetroxyd-Lösung nach SjöSTRAND, Waschen mit SjöSTRAND-

Puffer, Entwässerung in aufsteigender Acetonreihe und Einbettung in Mikropal.

Nitro-Blue-Tetrazolium-Test (modifiziert nach BAEHNER u. NATHAN [6]) (Eiweißlabor — Prof. Dr. W. H. Hitzig, Kinderspital Zürich) »Gegenüber 2 Kontrollen mit einem NADH-Oxydase-Index von 100% (normal) ergab die Doppeluntersuchung beim Patienten 0%. Dieser Befund hat hohe Beweiskraft für die klinische Vermutungsdiagnose einer progressiven septischen Granulomatose.«

*

Interkurrente Erkrankungen während des Klinikaufenthaltes: Furunkel rechte Wange (8.9.69), Spritzenabszeß li. Oberschenkel (28.10.) pustulöses Exanthem am Stamm und Kopf (bis Dez. 69), Hautab-

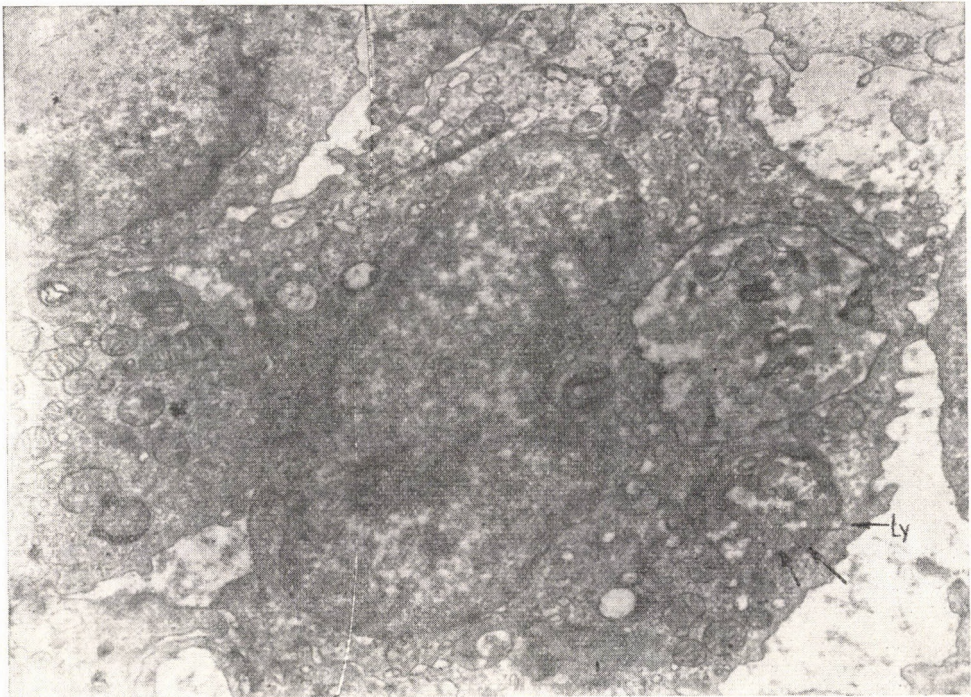


ABB. 7

ABB. 7 u. 8. Elektronenmikrophotogramme. Unstimulierte neutrophile Granulozyten bei progressiver septischer Granulomatose. Lysosomale Elemente $\hat{\uparrow}$ (Abb. 8) und myelinähnliche, membranöse Strukturen \blacktriangle in Phagozyteosevakuolen. (Plattenvergr. 10 000- bzw. 6 000fach)

szesse in der linken Axilla (Febr. 70).Lingua geographica während des gesamten Klinikaufenthaltes.

Der Knabe wurde am 2.6.70 aus der Klinik entlassen, er befand sich in gutem Allgemeinzustand bei deutlich noch nachweisbarer Dystrophie. Entlassungsgewicht 7040 g, -länge 72, cm, Kopfumfang 45 cm, Brustumfang 44 cm.

Eine seit dem 8.5.70 erfolgte tägliche Gabe von 200 mg Orotsäure scheint sich auf das Gedeihen des Kindes gut ausgewirkt zu haben (Körpergewicht am 8.5.: 6320 g) und wird weitergeführt.

DISKUSSION

Das klinische Bild unseres Patienten zeigt Übereinstimmung mit der in zusammenfassenden Berichten [8, 10, 15, 18, 21, 26, 28, 34] geschilderten Symptomatik. Therapeutisch schwer

beeinflussbare Infektionen der 3 Kontaktflächen des Körpers mit der Umwelt (Haut, Respirationstrakt, Digestionstrakt) und als metastatisch bedingt anzusehende granulomatöse Hepatitis führten zu schwerer Dystrophie des Kindes. Mittels des NBT-Testes konnte der völlige Oxydasedefekt der phagozytierenden Granulozyten nachgewiesen werden. Fermentaktivitäts-Untersuchungen bei den Eltern des Einzelkindes liegen uns nicht vor, doch weist suspekte, im frühen Kindesalter tödlich endende Erkrankung des Bruders der Kindes-mutter auf den bekannten, meist X-chromosomal erblichen Erbgang [4].

Die Vorstellungen zur Pathomechanik der Erkrankung betreffen bei

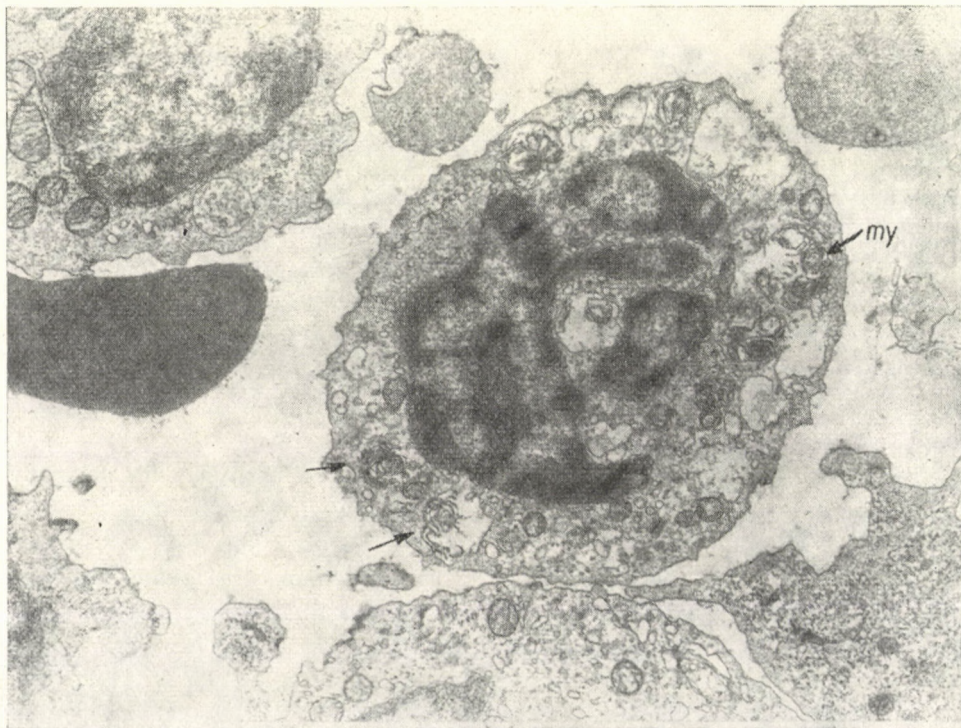


ABB. 8

normaler Phagozytosefähigkeit der neutrophilen Granulozyten einen Defekt der bakteriziden Zellfunktion. Nach KLEBANOFF u. WHITE [25] kommt dem ausgewogenen Zusammenwirken von Myeloperoxydase — Halogenidion — Hydrogenperoxyd bei der Bakterizidie entscheidende Bedeutung zu [31]. Die Granulozyten der Patienten mit progressiver septischer Granulomatose zeigen einen normalen Gehalt an lysosomalen Fermenten, speziell an Peroxydase. So bot sich in der Beobachtung mangelhafter Degranulierung [31] als morphologischer Ausdruck ungenügender Ruptur der Lysosomen und gestörter Freisetzung lysosomaler Fermente in die Phagozytosevakuole eine Erklärungsmöglichkeit der fehlerhaften Bakterizidie. Die Beobachtung mangelhafter Degranulierung blieb nicht unwidersprochen [3, 23], auch konnte die elektronenmikroskopische Studie von BAEHNER u. Mitarb. [3] den Übertritt der lysosomalen Peroxydase in die Phagozytosevakuole nachweisen.

Dagegen vermögen die Granulozyten der Erkrankten auf die Phagozytose nicht mit gesteigertem Sauerstoffverbrauch, erhöhter Glukoseoxydation und Hydrogenperoxydbildung zu reagieren [17]. Fehlende intrazelluläre Hydrogenperoxydbildung kann das Bakterizidiesystem gegenüber bestimmter Mikroben stören (QUIE). In diesem Falle soll Peroxydbildung von intrazellulär überlebenden Angehörigen z. B. der Familie *Lactobacilla-*

ceae (*Lactobacillus*, *Streptococcus*) das zelluläre Bakterizidiesystem zur Wirksamkeit komplettieren können. Die klinische Bedeutungslosigkeit dieser Keime bei progressiver septischer Granulomatose findet hierdurch ihre Erklärung. Positive Katalaseaktivität der Keime (*Staphylococcus*, *Serratia marcescens*) verhindert dagegen die Wirksamkeit dieses Systems durch Zerstörung des Peroxyds.

Die elektronenmikroskopisch faßbaren morphologischen Veränderungen phagozytischer Granulozyten [31] vermögen letztlich nicht, den Defekt der bakteriziden Fähigkeit zu erklären. Unsere Aufnahmen unstimulierter Zellen können mit dem Nachweis lysosomaler Elemente und membranöser Gebilde in Phagozytosevakuolen andererseits auch nicht das Bestehen gestörter Lyse der Granula und ihrer Hüllen ausschließen. Mit dem Nachweis der Beteiligung von Monozyten des Blutes an der Zellfunktionsstörung [11, 33] entstand der Verdacht, daß auch die in vielen Fällen [21] mit pathologischem Pigment [26, 37] beladenen Histiozyten mit gleichartigem Defekt behaftet sind, als dessen Folge die intrazellulären Pigmentablagerungen zu werten seien. Das Fehlen pigmentierter Histiozyten in unserem Falle, in dem bioptisch im Alter von 5 1/2 bzw. 7 1/2 Monaten gewonnenen Lebergewebe, könnte sinngemäß Ausdruck des frühen Stadiums der Erkrankung sein, was die Aussagekraft bioptischer Präparate (Leber,

Den med. techn. Assistentinnen Preisig — Zürich, Bussiek und Simon — Dresden bin ich für hilfsbereite Mitarbeit, Herrn Doz. Dr. G. Roschlau u. Frau Dr. Ch. Kemmer für das Überlassen ihrer Befunde zu Dank verpflichtet.

Rektum [37]) zur Frühdiagnose schmälern würde. Die Beteiligung oberflächenferner Organe (Leber, Knochenmark, Mediastinum usw.) könnte weiterhin nicht nur durch intragranulozytäre Keimverschleppung [15] gedeutet werden, sondern würde bei genereller »myelo-histiozytärer Dysphagozytose« sich auch als Folge einer — selten nachweisbaren — blanden Bakteriämie erklären.

Die granulomatöse Gewebsreaktion andererseits gilt als charakteristische, wenn auch wenig spezifische Antwort auf eine Infektion durch Mikroben, die zu längerem intrazellulärem Überleben primär fähig sind (Tuberkelbakterien, Brucellen, Listerien) oder — durch defekte Zellfunktion — dazu fähig werden. Gleichzeitig werden die Mikroben durch das intrazelluläre Überleben vor dem Einwirken der Antibiotika geschützt [17]. Antibiotische Langzeitbehandlung hat sich als prophylaktische Maßnahme nicht bewährt. Eine kausale Therapie ist nicht bekannt.

LITERATUR

- ANDERSEN, V., KOCH, CH., VEJLSGAARD, R., WILKEN-JENSEN, K.: Fatal granulomatous disease. *Acta paediat. scand.* **57**, 110 (1968).
- AZIMI, P. H., BODENBENDER, J. G., HINTZ, R. L., KONTRAS, S. B.: Chronic granulomatous disease in three female siblings. *J. Amer. med. Ass.* **206**, 2865 (1968).
- BAEHNER, R. L., KARNOVSKY, M. J., KARNOVSKY, M. L.: Degranulation of leukocytes in chronic granulomatous disease. *J. clin. Invest.* **48**, 187 (1969).
- BAEHNER, R. L., NATHAN, D. G.: Chronic granulomatous disease: an X-linked deficiency of leucocyte NADH oxidase. *Pediat. Res.* **1**, 306 (1967).
- BAEHNER, R. L., NATHAN, D. G.: Leucocyte oxidase: Defective activity in chronic granulomatous disease. *Science* **155**, 835 (1967).
- BAEHNER, R. L., NATHAN, D. G.: Quantitative nitroblue tetrazolium test in chronic granulomatous disease. *New Engl. J. Med.* **278**, 971 (1968).
- BERENDES, H., BRIDGES, R. A., GOOD, R. A.: *Minn. Med.* **40**, 309 (1957). zit. n. Hitzig, W. H. et al. (15).
- BRIDGES, R. A., BERENDES, H., GOOD, R. A.: A fatal granulomatous disease of childhood. The clinical, pathological and laboratory features of a new syndrome. *Amer. J. Dis. Child.* **97**, 387 (1959).
- CALDICOTT, W. J. H., BAEHNER, R. L.: Chronic granulomatous disease of childhood. *Amer. J. Roentg.* **103**, 133 (1968).
- CARSON, M. J., CHADWICK, D. L., BRUBAKER, CH. A., CLELAND, R. S., LANDING, B. H.: Thirteen boys with progressive septic granulomatosis. *Pediatrics* **35**, 405 (1965).
- DAVIS, W. C., HUBER, H., DOUGLAS, S. D., FUDENBERG, H. H.: A defect in circulating mononuclear phagocytes in chronic granulomatous disease of childhood. *J. Immunol.* **101**, 1093 (1968).
- DOUGLAS, S. D., DAVIS, W. C., FUDENBERG, H. H.: zit. bei Gold, R. H. et al. *Radiology* **92**, 1045 (1969).
- ELSBACH, P., ZUCKER-FRANKLIN, D., SANSARICQ, C.: Increased lecithin synthesis during phagocytosis by normal leukocytes and by leukocytes of a patient with chronic granulomatous disease. *New Engl. J. Med.* **280**, 1319 (1969).
- GOLD, R. H., DOUGLAS, S. D., PREGER, L., STEINBACH, H. L., FUDENBERG, H. H.: Roentgenographic features of the neutrophil dysfunction syndromes. *Radiology* **92**, 1045 (1969).
- HITZIG, W. H., MOLZ, G., PLÜSS, H. J., RENNER, R.: Progressive septische Granulomatose. *Helv. paediat. Acta* **24**, 246 (1969).
- HITZIG, W. H.: Progressive septische Granulomatose: eine Erkrankung der neutrophilen Granulozyten. *Schweiz. med. Wschr.* **100**, 587 (1970).
- HOLMES, B., PAGE, A. R., BOOD, R. A.: Studies of the metabolic activity of leukocytes from patients with a genetic abnormality of phagocytic function. *J. clin. Invest.* **46**, 1422 (1967).
- HOLMES, B., QUIE, P. G., WINDHORST, D. B., GOOD, R. A.: Fatal granulomatous disease of childhood: an inborn abnormality of phagocytic function. *Lancet* **1**, 1225 (1966).

19. HOLMES, B., QUIE, P. G., WINDHORST, D. B., POLLARA, B., GOOD, R. A.: Protection of phagocytized bacteria from the killing action of antibiotics. *Nature* (Lond.) **210**, 1131 (1966).
20. JANEWAY, CH. A., CRAIG, J., DAVIDSON, M., DOWNEY, W., GITLIN, D., SULLIVAN, J. C.: Hypergammaglobulinemia associated with severe recurrent and chronic nonspecific infection. *Society transactions. Amer. J. Dis. Child.* **88**, 388 (1954).
21. JOHNSTON, R. B., MCMURRY, J. S.: Chronic familial granulomatosis. Report five cases and review of the literature. *Amer. J. Dis. Child.* **114**, 370 (1967).
22. KAPLAN, E. L., LAXDAL, TH., QUIE, P. G.: Studies of polymorphonuclear leukocytes from patients with chronic granulomatous disease of childhood: bactericidal capacity for streptococci. *Pediatrics* **41**, 591 (1968).
23. KAUDER, E., KAHLE, L. L., MORENO, H., PARTIN, J. C.: Leukocyte degranulation and vacuole formation in patients with chronic granulomatous disease of childhood. *J. clin. Invest.* **47**, 1753 (1968).
24. KIM OH, M.-H., RODEY, G. E., GOOD, R. A., CHILDGREN, R. A., QUIE, P. G.: Defective candidacidal capacity of polymorphonuclear leukocytes in chronic granulomatous disease of childhood. *J. Pediat.* **75**, 300 (1969).
25. KLEBANOFF, S. J., WHITE, L. R.: Iodination defect in the leukocytes of a patient with chronic granulomatous disease of childhood. *New Engl. J. Med.* **280**, 460 (1969).
26. LANDING, B. H., SHIRKEY, H. S.: A syndrome of recurrent infection and infiltration of viscera by pigmented histiocytes. *Pediatrics* **20**, 431 (1957).
27. MACFARLANE, P. S., SPEIRS, A. L., SOMMERVILLE, R. G.: Fatal granulomatous disease of childhood and benign lymphocytic infiltration of the skin (congenital dysphagocytosis). *Lancet* **1**, 408 (1967).
28. NEIDHARDT, M., HILL, K.: Chronische familiäre Granulomatose. *Fortschr. Med. im Druck.*
29. QUIE, P. G.: Intracellular killing of bacteria. *New Engl. J. Med.* **280**, 502 (1969).
30. QUIE, P. G., KAPLAN, E. L., PAGE, A. R., GRUSKAY, F. L., MALAWISTA, S. E.: Defective polymorphonuclear-leukocyte function and chronic granulomatous disease in two female children. *New Engl. J. Med.* **278**, 976 (1968).
31. QUIE, P. G., WHITE, J. G., HOLMES, B., GOOD, R. A.: In vitro bactericidal capacity of human polymorphonuclear leukocytes: diminished activity in chronic granulomatous disease of childhood. *J. clin. Invest.* **46**, 668 (1967).
32. RENNERT, R.: Untersuchungen über die NADH-Oxydase-Aktivität der neutrophilen Granulozyten. *Helv. paediat. Acta* **24**, 633 (1969).
33. RODEY, G. E., PARK, B. H., WINDHORST, D. B., GOOD, R. A.: Defective bactericidal activity of monocytes in fatal granulomatous disease. *Blood* **33**, 813 (1969).
34. ROSENTHAL, F., WEIPPL, G.: Familiäre septische Granulomatose. *Wien. klin. Wschr.* **81**, 635 (1969).
35. SUTCLIFFE, J.: Chronic granulomatous disease. *Ann. Radiol.* **13**, 305 (1970).
36. SUTCLIFFE, J., CHRISPIN, A. F.: Chronic granulomatous disease. *Brit. J. Radiol.* **43**, 110 (1970).
37. SYMCHYCH, P. S., WANSTRUP, J., ANDERSEN, V.: Chronic granulomatous disease of childhood. A morphological study. *Acta path. microbiol. scand.* **74**, 179 (1968).
38. THOMPSON, E. N., SOOTHILL, J. F.: Chronic granulomatous disease. Quantitative clinicopathological relationships. *Arch. Dis. Childh.* **45**, 24 (1970).
39. WOLFSON, J. J., QUIE, P. G., LAXDAL, S. D., GOOD, R. A.: Roentgenologic manifestations in children with a genetic defect of polymorphonuclear leukocyte function. *Radiology* **91**, 37 (1968).

Dr. K. HEYNE
Fetscherstr. 74
8019 Dresden, DDR