

## Leukose und Vererbung

II. Universitäts-Kinderklinik der Medizinischen Universität Semmelweis, Budapest  
und Biometrische Sektion, Ungarische Akademie der Wissenschaften, Budapest

Von

G. FEKETE, MATILDE DOBOS, D. SCHULER und J. FISCHER

(Eingegangen am 10. August, 1972)

Es wurde die Bedeutung genetischer Faktoren bei Leukose untersucht. Bei den 1588 Verwandten von 120 Kindern mit Leukose wurde die Häufigkeit der Leukose und maligner Tumoren im Vergleich zu den statistischen Angaben der ungarischen Gesamtbevölkerung als signifikant höher gefunden ( $p < 0,01$ ).

Nach der Einwirkung eines chemischen Mutagens in *in vitro* Versuchen wurde die Anzahl der Chromosomenaberrationen in Leukozytenkulturen bei einem Teil der Leukosekranken gegenüber den Gesunden erhöht gefunden.

Aufgrund der Befunde wird die Möglichkeit einer genetischen Prädisposition bzw. einer erhöhten Mutationsneigung für die Ätiologie der Leukose und maligner Tumoren besprochen.

Es sprechen immer mehr Beobachtungen dafür, daß bei der Entstehung der Leukose neben verschiedenen exogenen Faktoren (ionisierende Strahlen, chemische Substanzen und Virusinfektionen) auch eine genetische Prädisposition eine Rolle spielt. Die Klärung der Bedeutung der genetischen Faktoren bei der menschlichen Leukose ist schwierig. In den letzten Jahren haben statistische Mitteilungen über familiär auftretende Leukose und Untersuchungen der Zusammenhänge von Leukose und Chromosomenaberrationen viele neue Aspekte eröffnet.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Frage der Beziehungen zwischen Leukose und Vererbung von zwei Gesichtspunkten aus verfolgt:

1. Es wurde die familiäre Häufigkeit von Leukosefällen im Kranken-

gut der II. Universitäts-Kinderklinik Budapest untersucht.

2. Die Mutationsneigung der nicht krankhaft veränderten Leukozyten leukosekranker Kinder im Remissionsstadium wurde mit Hilfe eines chemischen mutagenen Agens untersucht.

### MATERIAL UND METHODE

1. An der II. Universitäts-Kinderklinik Budapest wurden in der Zeit vom 1. 1. 1949 bis 31. 12. 1971 insgesamt 120 Kinder mit Leukose behandelt. Von diesen wurden diejenigen Fälle ausgesucht, deren Verwandte ersten, zweiten oder dritten Grades ebenfalls an Leukose erkrankt waren. Das Alter der Kinder betrug 0—14 Jahre.

Die Leukose wurde dann als familiär angesehen, wenn sie bei den Eltern, Groß- und Urgroßeltern, Geschwistern, Ge-

schwistern der Eltern oder deren Kindern aufgetreten war. Für die Auswertung wurden die Krankenblätter der Patienten benutzt. Als Kontrollen dienten die statistischen Angaben über die ungarische Gesamtbevölkerung.

2. Der *in vitro* Effekt des alkylierenden mutagenen Agens Tetra-Methan-Sulphonyl-D-Mannit (TMSM) auf die Chromosomen der Leukozyten von 4 Kindern mit Leukose wurde in 8 Experimenten untersucht. Die Blutentnahmen erfolgten jeweils mindestens zwei Wochen nach Aussetzen der zytostatischen Behandlung während eines Remissionsstadiums. Die Leukozyten wurden nach der modifizierten Methode von Moorhead [34] aus peripherem Blut gezüchtet. Die alkylierende Substanz wurde zu jeder Kultur in drei Konzentrationen hinzugegeben. Es wurden entweder bei Anlegen oder 24 Stunden vor Präparation der Zellkulturen jeweils 0,01, 0,1 oder 1,0  $\mu\text{g/ml}$  einer wäßrigen Lösung von TMSM hinzugefügt. Die Chromosomenaberrationen wurden nach den von uns angegebenen Kriterien [35, 36] bestimmt.

Bei Kontrollversuchen wurde das Blut von 5 gesunden Kindern entsprechenden Alters verwendet. Es wurden jeweils zwei Kontrollversuche durchgeführt.

## ERGEBNISSE

### 1. Familiäre Leukosefälle

Bei 6 von 120 Kindern mit Leukose fanden sich noch weitere Leukosefälle in der Verwandtschaft. Wir haben auch eine Leukose-Patientin in diese Gruppe einbezogen, deren einzige Geschwister, zwei Brüder, an bösartigen Tumoren (maligne Retikulo-lose bzw. Sarkom) gestorben waren.

Wir haben folgende Fälle von familiärer Leukose in unserem Krankengut gefunden:

1. Fall. H. E., 9 Jahre altes Mädchen. Diagnose: akute myeloblastische Leukose. Die Eltern und die beiden einzigen Brüder sind gesund. Die Großmutter mütterlicherseits starb an Leukose.

2. Fall. Sz. A., 5 Jahre alter Junge. Die Eltern und der Bruder sind gesund. Der Großvater väterlicherseits starb 10 Jahre vor Erkrankungsbeginn des Kindes an Leukose. Diagnose: in beiden Fällen akute lymphoblastische Leukose.

3. Fall. Gy. E., 9 Jahre altes Mädchen. Diagnose: akute myeloblastische Leukose. Der Bruder der Mutter starb 4 Jahre vor Erkrankung des Kindes an Leukose.

4. Fall. Sz. M., 3 Jahre altes Mädchen. Diagnose: akute lymphoblastische Leukose. Der ältere Bruder starb im Alter von 6 Jahren an maligner Retikulo-lose, der jüngere mit 6 Monaten an einem polymorphen Sarkom im Bereich des rechten M. gastrocnemius. Die Eltern sind gesund.

5. Fall. T. Gy., 11 Jahre alter Junge. Diagnose: akute myeloblastische Leukose. Die Eltern und beide Brüder sind gesund. Eine Kusine mütterlicherseits starb an Leukose.

6. Fall. P. J., 2 1/2 Jahre altes Mädchen. Diagnose: akute paramyeloblastische Leukose. Die Mutter wurde wegen Tuberkulose behandelt. Die beiden Geschwister, zwei Brüder, sind gesund. Die Urgroßmutter mütterlicherseits und der Bruder des Vaters starben im Alter von 74 bzw. 76 Jahren an Leukose.

7. Fall. V. Sz., 7 Jahre alter Junge. Diagnose: akute lymphoblastische Leukose. Die Eltern sind gesund. Ein Vetter ersten Grades väterlicherseits starb im Alter von 6 Jahren an Leukose.

Es wurde insgesamt bei 9 weiteren Familienmitgliedern unserer Leukosepatienten eine Leukose gefunden.

Im Jahre 1970 betrug die Leukose-Mortalität in Ungarn 0,62, die Mortalität durch Tumoren 21,96 pro 10000 Einwohner. Die relative Häufigkeit »p« der Leukose der ungarischen Be-

völkerung beträgt demnach 0,000062. Bei den untersuchten 1588 Verwandten unserer leukosekranken Kinder fanden wir dagegen eine relative Häufigkeit von 0.0057.

Nach der Formel

$$u = \frac{p_1 - p_2}{\sqrt{p_1 \frac{1-p_1}{n_1} + p_2 \frac{1-p_2}{n_2}}}$$

kommt die Leukose in unserem Material signifikant häufiger vor als in der ungarischen Gesamtbevölkerung ( $p < 0,01$ ). Dasselbe gilt für die Gesamtumormortalität.

## 2. In vitro Untersuchungen von induzierten Mutationen bei Leukozyten leukosekranker Kinder

In den Leukozyten leukosekranker wie auch gesunder Kinder wurden unter Einwirkung von TMSM in vitro Isochromatiden und Chromatidenbrüche, azentrische Fragmente und in geringerer Zahl dizentrische Chromosomen gefunden. Die Anzahl der analysierten Zellen und der Chromosomenaberrationen sind in Tabelle I dargestellt. Nur bei der höchsten Dosis (1,0  $\mu\text{g/ml}$ ) von TMSM wurde ein signifikanter Unterschied

TABELLE I

TMSM $\mu\text{g/ml}$	Gesunde Kinder (5 Fälle)			Leukosekranke Kinder		
	Gesamtzahl der untersuchten Zellen	Strukturelle Chromosomenaberrationen, %	95% ige Vertrauensgrenze	Nr.	Anzahl der untersuchten Zellen	Strukturelle Chromosomenaberrationen in % der untersuchten Zellen
0,01	500	4	$\pm 4,37$	1	60	11
				2	60	10
				3	120	7,5
				4	75	3
0,1	553	6	$\pm 5,55$	1	55	22
				2	85	18
				3	120	10
				4	105	8,5
1,0	253	10,5	$\pm 9,6$	1	30	30
				2	47	25
				3	60	18
				4	37	8
72 <sup>h</sup>	401	26	$\pm 17,0$	1	30	50
				2	45	33
				3	60	41
				4	60	20

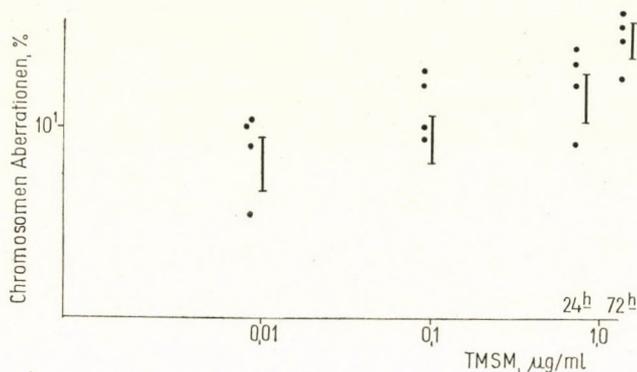


ABB. 1

zwischen den 24- und 48stündigen Inkubationsperioden registriert. Deshalb wurden die bei den Konzentrationen von 0,01 und 0,1 µg/ml gefundenen Werte zusammen dargestellt.

Wie aus Abb. 1 ersichtlich, liegt die Anzahl der Chromosomenaberrationen in zwei Fällen von Leukose nicht höher als die Kontrollwerte Gesunder. Bei den anderen beiden Fällen liegt die Anzahl der Chromosomenaberrationen jeweils über der 95%igen Vertrauensgrenze der Kontrollgruppe.

#### DISKUSSION

Seit den Untersuchungen von BIERMER 1861 [4] wurden mehr als 120 familiäre Leukosefälle publiziert [1, 23]. Es gibt besonders auffällige Familien, bei denen mehrere Kinder der vermutlich blutsverwandten Eltern an Leukose erkrankt sind. ANDERSON [2] hat in solchen Fällen bei 5 von 8, JOHNSON und PETERS [20] bei 4 von 12, STEINBERG [40] bei

3 von 7 und bei 4 von 12 Geschwistern eine Leukose festgestellt.

Bei anderen familiären Leukosefällen konnte ein exogener, für die Entstehung der Leukose eventuell verantwortlicher Faktor nachgewiesen werden. JEDLICKA und Mitarb. [19] konnten die Ursache der gleichzeitig und am selben Ort entstandenen Leukose von zwei Kusinen auf ein Insektizid (Gammexan) zurückführen.

Trotz vieler statistischer Untersuchungen wissen wir nicht, ob für die Familienangehörigen der Leukosekranken ein höheres Risiko ebenfalls zu erkranken, besteht. VIDEBAEK [44] hat die Leukosehäufigkeit in den Familien von Leukosekranken mit 8,1% gegenüber 0,2% bei Familien Nicht-Leukosekranker angegeben. Einige andere Untersuchungen [21,32] haben dieses Verhältnis bestätigt, andere nicht [5, 14, 29]. Unsere eigenen Untersuchungen zeigten in den Familien leukosekranker Kinder ein signifikant höhere Erkrankungszahl an Leukose als es der statistischen Erwartung entspricht.

Über die Art einer möglichen Vererbung der Leukosedisposition können wir aufgrund unserer geringen Patientenzahl keine Schlüsse ziehen. Am ehesten dürfte es sich um eine multifaktorielle Vererbung handeln.

Die bei Zwillingen mit Leukose vorgenommenen Untersuchungen sind von besonderem Interesse. Bei monozygoten Zwillingen besteht eine signifikant höhere Konkordanz für Leukose [7, 11, 16, 17, 25, 30]. Sie ist am höchsten bei den kongenitalen und perinatalen Fällen, wie KEITH und BROWN [22] anhand von 39 Fällen monozygoter Zwillinge mit Leukose nachwies. Die konkordante Leukose der Zwillinge wird vorwiegend durch denselben hämatologischen Typ charakterisiert und tritt beinahe im gleichen Alter auf [16, 22, 28].

Bei manchen erblichen Krankheiten, die gehäuft in Verbindung mit Leukose vorkommen (Fanconi-Anämie, Ataxia teleangiectasia, Bloom-Syndrom) läßt sich eine gesteigerte Fragilität der Chromosomen nachweisen [38]. Es ist daher anzunehmen, daß spontane Chromosomenaberrationen bei der Entstehung der Leukose eine Rolle spielen.

Viele Untersuchungen weisen darauf, daß das Down Syndrom häufiger mit Leukose kombiniert, als es der Erwartung entspricht [24, 26, 27], aber es sind auch andere Meinungen [33a]. Die bei Leukose auftretenden Chromosomenaberrationen sind jedoch unspezifisch und unbeständig [30, 41, 43, 46] und meist nur in den pathologischen Leukosezellen nachweisbar. Bei der einzigen für Leukose charak-

teristischen Chromosomenaberration, dem für die chronische myeloische Leukose typischen Philadelphia-Chromosom handelt es sich um eine erworbene Veränderung [11, 18, 45].

Neben dem Down Syndrom sind auch das Turner und das Klinefelter Syndrom mit Leukose signifikant häufiger kombiniert. Vermutlich bilden die strukturellen und numerischen Chromosomenaberrationen eine Disposition für Leukose. Andererseits könnten die Leukose und die Chromosomenaberrationen durch dieselben Faktoren hervorgerufen worden sein.

Es kommen in Familien von Leukosekranken auch andere Tumorkrankheiten signifikant häufiger vor [9, 13, 21, 27, 29, 44]. In unserem Material sind beide Brüder eines Leukosekranken (Fall 4) an bösartigen Tumoren (maligne Retikuloze, bzw. Sarkom) verstorben. Nicht selten traten bei Leukosekranken auch andere maligne Tumoren auf [15, 42].

Es gibt Hinweise dafür, daß bei der Entstehung bösartiger Tumoren Zellmutationen eine Rolle spielen. Zellmutationen können zwar auch unter physiologischen Umständen erfolgen, jedoch bei verstärkter Wirkung mutagener Agentien sowie bei verminderter Eliminierung der mutierten Zellen oder bei gesteigerter Spontanmutationsneigung der Zellen kommt es zu einer unphysiologischen Vermehrung von mutierten Zellen.

In diesem Zusammenhang können die Untersuchungen über die maligne Umwandlung von Zellen weiterführen. Hierbei wird die Mutationsneigung von Personen mit verschiedenen

Genotypen verfolgt. Durch Verwendung chemischer Mutagene in in vitro Versuchen wurde eine gesteigerte Fragilität der Chromosomen bei verschiedenen Krankheiten nachgewiesen. In unseren früheren in vitro Untersuchungen mit TMSM [35, 36] ließ sich bei der mit Leukose gehäuft vorkommenden Fanconi-Anämie eine erhöhte Fragilität der Chromosomen feststellen.

Bei den in vitro Versuchen mit TMSM bei Leukosekranken im Remissionsstadium lag die Anzahl der Chromosomenmutationen normaler Leukozyten nur in zwei Fällen höher als bei normalen Kindern. Es ist anzunehmen, daß in diesen Fällen auch die erhöhte Mutationsneigung der Zellen bei der Entstehung der Leukose mitwirken konnte. Es ist andererseits nicht auszuschließen, daß es sich bei der gesteigerten Mutationsneigung um eine Folge der Grundkrankheit oder der Behandlung handelt. Weitere Untersuchungen sollen diese Frage beantworten.

#### LITERATUR

1. AMOS, D. A., WELLMAN, W. E., BOWIE, E. J. W., LINMAN, J. W.: Acute leukaemia in a husband and wife. *Mayo Clin. Proc.* **42**, 468 (1967).
2. ANDERSON, R. C.: Familial leukemia. *Amer. J. Dis. Child.* **81**, 313 (1951).
3. ANDERSON, R. C., HERMANN, H. W.: Leukemia in twin children. *J. Amer. med. Ass.* **158**, 652 (1955).
4. BIERMER, A.: Ein Fall von Leukämie. *Arch. path. Anat. Phys.* **20**, 552 (1861).
5. BRIDGES, J. M., NELSON, M. G.: Familial leukaemia. *Acta haemat.* **26**, 246 (1961).
6. CRAMBLETT, H. G., FRIEDMAN, J. L., NAJJAR, S.: Leukemia in an infant

- born of a mother with leukemia. *New Engl. J. Med.* **259**, 727 (1958).
7. DAMESHEK, W., SAVITZ, H. A., ARBU, B.: Chronic lymphatic leukemia in twin brothers aged fiftysix. *J. Amer. med. Ass.* **92**, 1348 (1929).
8. DOSIK, H., HSU, L. Y., TODARO, G. J.: Leukemia in Fanconi's anaemia: Cytogenetic and tumor virus susceptibility studies. *Blood* **36**, 341 (1970).
9. FANCONI, G.: Das Krebsproblem im Kindesalter. *Schweiz. med. Wschr.* **98**, 2 (1968).
10. FRAUMENI, J. F., MANNING, M. D., MITUS, W. J.: Acute childhood leukemia. Epidemiologic study by cell type of 1263 cases at the children's Cancer Research Foundation in Boston. *J. nat. Cancer Inst.* **46**, 461 (1971).
11. GOH, K. O., SWISHER, S. N.: Identical twins and chronic myelocytic leukemia. *Arch. intern. Med.* **115**, 475 (1965).
12. GOH, K. O., SWISHER, S. N., HERMAN, JR. E. C.: Chronic myelocytic leukemia and identical twins. *Arch. intern. Med.* **120**, 214 (1967).
13. GROSS, L., MATTER, M. L.: The occurrence of tumors and leukemia in members of families of patients suffering from leukemia. *N. Y. St. J. Med.* **48**, 1283 (1948).
14. GUASCH, J.: Héritéité des leucémies. *Sang* **25**, 384 (1954).
15. GUNZ, F. W., ANGUS, H. B.: Leukemia and cancer in the same patient. *Cancer* **18**, 145 (1965).
16. HITZIG, W. H., RAMPINI, S.: Leukämie bei Zwillingen: vier eigene Beobachtungen und Literaturübersicht. *Helv. paediat. Acta* **14**, 67 (1959).
17. IOACHIM, H.: Acute leukemia in uniovular twins: review of genetic aspects of human leukemia. *Cancer* **15**, 539 (1962).
18. JACOBS, E. M., LUCE, J. K., CAILLEAN, R.: Chromosomal abnormalities in human cancer. *Cancer* **19**, 869 (1968).
19. JEDLICKA, V., HERMANSKA, Z., SMIDA, I., KOUBA, A.: Paramyeloblastic leukemia appearing simultaneously in 2 blood cousins after simultaneous contact with Gammexane (hexachlor-cyclohexane). *Acta med. scand.* **161**, 447 (1958).
20. JOHNSON, M. J. E., PETERS, C. H.: Lymphomas in siblings. *J. Amer. med. Ass.* **163**, 20 (1957).
21. KALIAMPETOS, G.: Kommen Blutkrankheiten und Karzinome unter den Verwandten von Leukämiekranken gehäuft vor? *Dtsch. med. Wschr.* **79**, 1783 (1954).

22. KEITH, L., BROWN, E.: Epidemiologic study of leukemia in twins (1928—1969). *Acta genet. Med. Gemellol.* **1**, 9 (1971).
23. KOLMEIER, K. H., BAYRD, E. D.: Familial leukemia. *Proc. Mayo Clin.* **38**, 523 (1963).
24. KRIVIT, W., GOOD, R. A.: Simultaneous occurrence of mongolism and leukemia. *Amer. J. Dis. Child.* **94**, 289 (1957).
25. MACMAHON, B., LEVY, M. A.: Prenatal origin of childhood leukemia. Evidence from twins. *New Engl. J. Med.* **270**, 1082 (1964).
26. MERRIT, D. H., HARRIS, J. S.: Mongolism and acute leukemia. A report of a few cases. *Amer. J. Dis. Child.* **92**, 41 (1956).
27. MILLER, R. W.: Down's syndrome (mongolism), other congenital malformations and cancers among sibs of leukemic children. *New Engl. J. Med.* **268**, 393 (1963).
28. MILLER, R. W.: Deaths from childhood leukemia and solid tumors among twins and other sibs in the United States 1960—67. *J. nat. Cancer Inst.* **46**, 203 (1971).
29. MORGANTI, G., CRESSERI, A.: Nouvelles recherches génétiques sur les leucémies. *Sang* **25**, 421 (1954).
30. PEARSON, H. A., GRELO, F. W., CONE, T. E.: Leukemia in identical twins. *New Engl. J. Med.* **268**, 1151 (1963).
31. REILLY, E. B., RAPAPORT, S. I., KARR, N. W., MILLO, H., CARPENTER, G. E.: Familial chronic lymphocytic leukemia. *Arch. intern. Med.* **90**, 87 (1952).
32. RIGBY, P. G., ROSENLOF, R. C., PRATT, P. T., LEMON, H. M.: Leukemia and lymphoma. *J. Amer. med. Ass.* **197**, 95 (1966).
33. ROSENLOF, R. C., PICKETT, G. E.: Multiple familial incidence of lymphoma and leukemia in a rural area. *Proc. Amer. Ass. Cancer Res.* **5**, 71 (1964)
- 33a. ROSNER, F., LEE, S. L. and Acute Leukemia Group B.: Down's syndrome and acute leukemia: Myeloblastic or lymphoblastic? *Amer. J. Med.* **53**, 203 (1972).
34. SCHULER, D.: Újabb módszerek az emberi chromosoma vizsgálatára. *Orv. Hetil.* **106**, 2366 (1965).
35. SCHULER, D., GÁCS, G.: Effect of 1,2,5,6-tetramethanesulphonyl-d-mannitol (R-52) on the chromosomes of human leucocyte cultures. *Acta morph. Acad. Sci. hung.* **16**, 463 (1968).
36. SCHULER, D., KISS, A., FÁBLIÁN, F.: Chromosoma vizsgálatok Fanconi anaemiában. *Orv. Hetil.* **110**, 713 (1969).
37. SCHULER, D., DOBOS, M.: Malignant tumours and chromosomal aberrations. *Acta paediat. Acad. Sci. hung.* **11**, 3 (1970).
38. SCHROEDER, T. M., KURTH, R.: Spontaneous chromosomal breakage and high incidence of leukemia in inherited disease. *Blood* **37**, 96 (1971).
39. SÓVÁRI, M., LAUB, M., NÁNÁSSY, E.: Familiaris acut leukaemia. *Orv. Hetil.* **110**, 1146 (1969).
40. STEINBERG, A. G.: The genetics of acute leukemia in children. *Cancer* **13**, 985 (1960).
41. TOKUHATA, G. K., NELLY, C. L., WILLIAMS, D. L.: Chronic myelocytic leukemia in identical twins and a sibling. *Blood* **31**, 216 (1968).
42. TRALL, M. A.: The inheritance of leukemia and cancer. *Acta haemat. (Basel)* **39**, 174 (1968).
43. TWOMEY, J. J., LEVIN, W. C., MELNICK, M. B., TROBAUGH, F. E., ALLGOOD, J. W.: Laboratory studies on a family with a father and son affected by acute leukemia. *Blood* **29**, 920 (1967).
44. VIDEBAEK, A.: Heredity in human leukemia and its relation to cancer. *Lewis, London* 1947.
45. WOODLIFF, H. J., DONGAN, L., ONESTI, P.: Cytogenetic studies in twins, one of whom has chronic granulocytic leukemia. *Nature (Lond.)* **211**, 533 (1966).
46. ZUELZER, W. W., THOMPSON, R. I., MASTRANGELO, R.: Evidence for a genetic factor related to leukemogenesis and congenital anomalies. *J. Pediat.* **72**, 367 (1968).

Dr. G. FEKETE,

Túzóltó u. 9

1094 Budapest, Ungarn