

Xeroderma pigmentosum*

Harry Dorn

Das von vielen Autoren als Lichtdermatose angesehene Xeroderma pigmentosum wurde erstmalig im Jahre 1870 von Caposi beschrieben. Die Primärsymptome dieser relativ seltenen Erkrankung (Crauright fand einen Fall unter 100.000 chinesischen Hautpatienten, Roffo eine Häufigkeit von 1:65.000 in Argentinien, Lenz von 1:50.000 bzw. 1:86.000 in Deutschland) gelangen infolge unbedeutender und uncharakteristischer Erscheinungen nur bei wenigen Patienten zur Beobachtung; oftmals werden leichtere Fälle nicht erkannt und als Lentiginosis (Montgomery und Reuter) diagnostiziert. Eine Differenz im Auftreten der Erkrankung bei Farbigen und Weissen scheint nicht zu bestehen; Obermayer und Storkan sowie Loewenthal und Trowell beobachteten mehrere Fälle von Xeroderma pigmentosum bei Farbigen.

Von den klinischen Erscheinungen (Erythem, Pigmentverschiebungen, Atrophie, Hyperkeratosen und Carcinomen) entstehen nach Belichtung zunächst nur die Erytheme, welche schon bei gewöhnlichem Tageslicht auftreten, vorübergehend unter geringer Abschuppung verschwinden, häufig zu Rezidiven neigen und an entblößten oder leicht bedeckten Hautpartien, bevorzugt im Gesicht und an den Händen, auftreten. Zuweilen kann dieses erythematöse Vorstadium fehlen, tritt es jedoch auf, so fast ausnahmslos im Anschluss an eine intensive Sonnenbestrahlung. Diesem Symptom folgen die sekundären Hauterscheinungen, bei denen unter Umständen die spezifische Rolle des Lichtes entbehrlich erscheint. Gemeinsam sind allen Beobachtungen die für das gesamte Krankheitsbild charakteristischen Hyperpigmentierungen (ephelidenähnliche Pigmentflecken) an den besonders dem Licht ausgesetzten Körperpartien, sodass die befallenen Hautbezirke gegenüber der normalen Haut dunkel erscheinen; ausserdem könnten auch die Schleimhäute und vornehmlich die Lippen Pigmentierungen aufweisen. Das dritte Stadium besteht in der Entwicklung hellweisser, narbenartig glänzender, glatter, verschieden grosser atrophischer Herde, welche sich — zunächst noch scharf umschrieben — ausbreiten und konfluieren

* Meinem verehrten verstorbenen Chef, Herrn Professor Dr. med. Erich Langer, in memoriam zu seinem 68. Geburtstag am 15. März gewidmet.

können. Stellenweise kommt es zu einer Verdünnung und leichten Faltpbarkeit der Haut, andererseits zu einer Verdickung und derben Beschaffenheit, zum Teil mit Spannung der Haut (Augenlider, Naseneingang, Mundpartie). Die erkrankten Hautpartien zeigen ein buntfleckig-scheckiges Aussehen, das noch durch zahlreiche Teleangiectasien verstärkt wird. In der Vielzahl der Fälle überwiegen die Atrophien. Nach längerem Bestehen der Hautveränderungen nimmt das narbig-atrophische Stadium eine unebene, warzenähnliche Beschaffenheit an. In den meisten Fällen sind auch diese Erscheinungen im Gesicht lokalisiert und tragen wesentlich zur Entstellung des Patienten bei. Schliesslich treten Tumoren auf, die fast stets an der Haut des Gesichtes, Halses, Nackens, seltener an den Lippen, der Zunge, den Unterschenkeln, Armen und Händen lokalisiert sind.

Die hasel- bis walnussgrossen Tumoren zeigen eine derbe Konsistenz, perlmuttartig glänzende, glatte oder höckerige hellrosa Oberfläche mit einem ungemein langsamen Wachstum im Sinne typischer Carcinome mit starker Tendenz zur Verhornung, aber geringer Neigung zu Ulzerationen. Diese epithelialen Neoplasmen zeigen von organoiden Talgdrüsen und haarähnlichen Fehlbildungen bis zu Carcinomen alle Übergänge und sind nach Ansicht Nödls auf dem Boden der postfetalen Talgdrüsen und Haareubildungen als Fehlregenerate entstanden. Trotz multipler Tumoren erfreuen sich die Patienten in seltenen Fällen jahrelang eines guten Befindens. Crauright beschreibt einen Fall von Xeroderma pigmentosum, dessen Grossvater von dem gleichen Leiden befallen war und 90 Jahre alt wurde. Werden die Tumoren entfernt, so können die Erkrankten rezidivfrei bleiben (Herxheimer). Meist betreffen die infolge zunehmender Kachexie letal-endenden Fälle kindliche Individuen (Kaposi, Anderson, Junes, Grimmer). Je längere Zeit bis zur Tumorentwicklung vergeht, desto langsamer wachsen gewöhnlich dieselben.

In etwa 12% der Fälle von Xeroderma pigmentosum findet sich eine Beteiligung der Augen (Merenlender und Ginzburgowa) mit starker Lichtscheu, häufig der Lider und der Conjunctiven, seltener der Cornea, Iris und Orbita (Lederer). An den Augenlidern tritt die Erkrankung, oft in Verbindung mit gleichzeitigem Ausfall der Cilien, schon sehr frühzeitig auf (Groenouw), während die Augen erst nach 2-10-jährigem Bestehen des Leidens befallen werden. Lee fand Pigmentierungen der Conjunctiva, Erweiterungen und Tortuositas der Gefässe, oberflächliche Vascularisationen, Trübungen und periphere Pigmentierung der Cornea. Huerkamp beobachtete in einem Fall einen Irisschwund (Abspaltung des vorderen Stromablattes der Iris).

Zusammenfassend gibt Grimmer für das Xeroderma pigmentosum folgende Stadieneinteilung:

1. in frühester Kindheit sepiafarbene, ephelidenartige Hyperpigmentierungen im Bereich sonnenbestrahlter Haut,
2. Stadium der Senilitas praecox (Kaposi, Lukasiewicz),
3. Stadium der Verhornungsanomalien,
4. atypisches Wachstum (Basaliom bzw. Spinaliom) mit oder ohne Metastasierung (Földvari fand in einem Falle Melanosarkometastasen in der Leber).

Beobachtungen durch Nakajima sprechen dafür, dass es bei Progredienz des

Krankheitsbildes, bei dem sich das Vegetativum im Zustand des Vagotonus befinden soll, oftmals zu einer Erhöhung des Blutzuckerspiegels kommt.

Nach Lesser sowie Siemens und Kohn entwickelt sich die Krankheit zu etwa $\frac{4}{5}$ der Fälle in den ersten 3 Lebensjahren; der Beginn im Alter von über 25 Jahren ist nur in $\frac{1}{15}$ aller Fälle nachgewiesen. Bei 30 von Corell aus der Literatur zusammengestellten Casus, welche alle das 20. Lebensjahr überschritten hatten, waren 13 im frühen Kindesalter erkrankt, während bei 17 Fällen das Xeroderma pigmentosum erst nach dem 10. Lebensjahr manifest wurde. Michel und Eyraud beschrieben u.a. einen typischen Spätfall. Zwei Drittel aller Todesfälle betreffen Patienten vor dem 15. Lebensjahr, während sich das restliche $\frac{1}{3}$ über die folgenden 20 Jahre verteilt. Eine Ähnlichkeit der Fälle von Xeroderma pigmentosum, bei denen die Erkrankung erst spät auftritt (Calderon) mit der Seemannshaut (Unna) ist nicht von der Hand zu weisen. Follmann dagegen glaubt an eine deutliche Abgrenzungsmöglichkeit des Xeroderma pigmentosum von der Seemannshaut, bei der starke Witterungseinflüsse zur Atrophie und senilen Entartung führen, während beim Xeroderma pigmentosum eine primäre Funktionsschwäche vorliegt, sodass normale oder geringe Reize die schweren regressiven Veränderungen erzeugen und die vollkommene Anarchie der verschiedenen Tumoren mehr oder weniger maligner Art entstehen lässt.

Eine besonders grosse Differenz der Haut-, Haar- und Augenfarbe bei den Eltern wurde hypothetisch von Pick, ohne dass eine Beweisführung gelang, als Ursache des Leidens angegeben; ähnliche Aussagen lassen sich zu der Annahme, dass bei den Angehörigen der Xeroderma-Kranken abnorme Pigmentierungen vorliegen, machen.

Ein Hauptmoment für die Entstehung des Leidens stellt zweifellos das Sonnenlicht dar; darüber hinaus muss für das Zustandekommen der Erkrankung noch eine besondere Disposition vorliegen, auf deren Boden unter dem Einfluss der Sonneneinwirkung das Xeroderma pigmentosum zur Entwicklung kommt. Die Reaktion der einzelnen Individuen auf Lichtteste ist sehr verschieden und hängt von der congenitalen oder erworbenen Hyper- bzw. Hyposensibilität des Organismus gegenüber Licht ab (Torchi). Die Deutung als Lichtschädigungsdermatose sieht Nobl als höchst unbefriedigend an, da es bisher nicht gelungen ist, Lichtsensibilisatoren und insbesondere sogenannte nutritive Allergene beim Xeroderma pigmentosum nachzuweisen. Auch die Ergebnisse der experimentellen Probelichtungen ergaben keinen Anhalt für Lichtüberempfindlichkeit. Neben der reinen Lichteinwirkung spielt sicherlich der Beruf des Erkrankten eine wesentliche Rolle (Maurer, Matrosen, Landwirte). Bei fast allen Patienten besteht eine die Norm übersteigende Empfindlichkeit gegenüber ultravioletten Strahlen. Wahrscheinlich gibt es im Organismus photosensibilisierende Stoffe, deren Nachweis bisher nicht möglich war. Auf Grund eines analogen Vorkommens von Photosensibilität bei bestimmten Schafrassen (recessives Gen für Photosensibilität - Hancock) unter Chlorophyllnahrung, bedingt durch eine von der Leber ausgehende Abbaustörung des Chlorophylls (Phylloerythrin wird nicht ausgeschieden), wird von R. Schneider möglicherweise an eine erbliche Störung

des Porphyrinmechanismus beim Xeroderma pigmentosum gedacht; Porphyrin wiederum konnte bisher nur in den wenigsten Fällen nachgewiesen werden, da die Überempfindlichkeit gegenüber Licht nur an die Haut, aber nicht an das Blut (Rothmann) gebunden zu sein scheint. Bruckington u. Postlethwait beschreiben Beobachtungen an 14 Gliedern einer grossen Familie, bei denen die U.V.-Strahlung in 13 Fällen zu einer malignen Entartung der Haut führte (nur in einem Falle bestand Blutsverwandtschaft) und glauben, dass beim Xeroderma pigmentosum eine auf eine Zellschwäche zurückzuführende Anfälligkeit für die pathologische Reaktionsweise der Zellen vererbt wird.

Typisch für die Entwicklung des Leidens ist im Anschluss an die erythematösen Veränderungen der Haut das Auftreten der sogenannten Senilitas praecox, für die Löwenbach den histologischen Beweis erbringen konnte. Infolge der Disposition ist die Haut graduell verschieden eingestellt, sodass es unter dem Einfluss des Lichtes nach kürzerer oder längerer Zeit zu den Veränderungen der Senilität (Kyrle), die Gougerot als Fragilität bezeichnet, kommt; auch bei Entstehung der Carcinome und Epitheliome wird der Einwirkung von Sonnenstrahlen von verschiedenen Autoren (Unna, Kaposi, Gougerot, Kyrle) eine erhebliche Bedeutung beigemessen, während Bering u. Barnewitz die Lichteinwirkung für entbehrlich halten. Nach Kyrle wird die Matrix-Zelle der Epidermis beim Xeroderma pigmentosum völlig aus ihrer physiologischen Bahn gedrängt, sodass es durch bestimmte Reize, u.a. den Lichtreiz, zu einer proliferativen Aktivität der Zellen kommen kann.

Hinsichtlich der körperlichen und geistigen Entwicklung scheinen die Xeroderma-Patienten etwas häufiger als normal zurückzubleiben, was sich jedoch in vielen Fällen durch ihren eingengten Lebenshorizont erklären lässt. Die Kombination des Xeroderma pigmentosum mit typischen Störungen des ZNS wurde mehrmals beobachtet. Yano untersuchte zwei erkrankte Geschwister, die schwerhörig und schwachsinnig waren sowie eine Mikroencephalie aufwiesen und fasste die Erscheinungen als heredo-degenerative Erkrankung mit einer allgemeinen Entwicklungshemmung des ZNS auf. Das voll ausgeprägte Krankheitsbild der xerodermischen Idiotie im Sinne einer ectodermalen Entwicklungsstörung besteht aus den typischen Hautveränderungen, Sprachstörungen, endokrinen Störungen (testiculäre Aplasie), Schwachsinn und neurologischen Abweichungen mit Reflex- und Koordinationsstörungen (Elsässer, De Sanctis und Cacchione); auch bei diesem Symptomenkomplex findet sich ein rezessiver Erbgang (Mitsuda). In 7 von 9 Fällen von Xeroderma pigmentosum wurden von Larmande und Timsit im Elektroencephalogramm eigentümliche, gleichartige Dysrhythmien gefunden, die denen einer Dysfunktion der Hirnbasis (Diencephalon) entsprachen. In fast allen Fällen fanden sich ein deutlicher harmonischer Infantilismus und ein verzögertes Auftreten der sekundären Geschlechtsmerkmale. Die Verff. kommen zu der Schlussfolgerung, dass Infantilismus, Dysendocrinie und die Veränderungen im EEG auf eine Störung im Hypothalamus hinweisen; demnach kann man das Xeroderma pigmentosum zu den Neuroectodermosen in Beziehung bringen, bei welchen die Beteiligung der Augen überaus bedeutsam ist (in 18 von 20 Fällen waren die Augen befallen).

Baumann veröffentlichte einen Fall von Xeroderma pigmentosum in Kombination mit Keratosis suprafollicularis alba et rubra, bei dem sich eine Verminderung der C₁₇-Ketosteroide fand, und diskutiert ebenfalls die Frage, ob die beiden Erkrankungen als Anlageanomalien des Ectoderms aufzufassen sind.

Borda, Grageb und Abulafia beschreiben eine Kombination mit angeborener punktförmiger Leukodermie, Nödl beobachtete das Auftreten echter Neurome beim Xeroderma pigmentosum.

Moore und Iverson beschreiben den 10. Fall in der Weltliteratur von Xeroderma pigmentosum, der neben den üblichen Geschwülsten auch ein Melanom aufweist.

Die Disposition der Haut zum Xeroderma pigmentosum wird als angeboren angesehen; die historische Ansicht von Junes und Gougerot, dass die Lues ein Hauptgrund für das Zustandekommen sei, wurde besonders von Siemens widerlegt, der dem Xeroderma pigmentosum mit Recht ein grosses vererbungspathologisches Interesse zuschreibt. Schon frühzeitig fiel die Häufung der elterlichen Blutsverwandtschaft auf, welche von Bayard, Forster, Adrian und Schonnenfeld zunächst auf 11 bis 12% geschätzt wurde. Siemens und Kohn sowie Schamberg fanden eine Consanguinität der Eltern in 17,1% aller Familien, bei Berücksichtigung nur der Fälle mit völlig bekannter Geschwisterschaft in 24,1%. Berücksichtigt man nur solche Fälle, in denen Angaben über eine vorhandene oder fehlende Blutsverwandtschaft der Eltern gemacht wurden, so erhalten wir in 58,6% aller Fälle eine elterliche Blutsverwandtschaft als oberen Grenzwert der Consanguinitätsziffer. Bezüglich der Heredität der Disposition ist festzustellen, dass weder die direkten Vorfahren noch die direkten Nachkommen der Kranken von diesem Leiden befallen sind, wohingegen Erkrankungen der elterlichen Geschwister beobachtet wurden (Couilland, Klein, Monthus, Taylor, Thibierge). Bei exakter Bearbeitung der Erbliehkeitsverhältnisse fand sich in $\frac{1}{3}$ der Fälle (34%) ein Befall der Geschwister, und bei etwa 25% (zwischen 17 bis 59%) eine Blutsverwandtschaft aller Fälle. Infolge der Häufung der Consanguinität sowie des Auftretens des Leidens bei Geschwistern in 25-30% der Fälle ist nach Siemens (1921) am Vorliegen eines recessiven Erbganges nicht zu zweifeln.

Unter 22 von Groenouw beobachteten Fällen mit gleichzeitigem Befall der Augen bestanden 7mal Erkrankungen in der Verwandtschaft, meist von Geschwistern, jedoch nicht der Eltern, teilweise Blutsverwandtschaft der Vorfahren. Ogino fand in 51% der Fälle Consanguinität der Eltern, während Macklin nur in 22% eine solche nachweisen konnte — stets waren beide Geschlechter gleichmässig befallen. Die Häufigkeit elterlicher Vetternehen beträgt bei Siemens ca. 20% (11-47%).

Das Verhältnis der kranken: gesunden Geschwistern ergibt bei 300 Literaturfällen aus 222 Familien nach der Reduktionsmethode einen Wert, der zwischen 1:2,6 und 1:4,3 schwankt, also durchschnittlich etwa 1:3,4. Bei rein recessiver Heredität wären, zumal in dem vorliegenden kasuistischen Material, etwas mehr Kranke (1:3) zu erwarten. Aus dem errechneten Verhältnis ist zu folgern, dass entweder nicht alle homozygot Behafteten manifest erkrankten (unregelmässig recessiver Erbgang) oder dass es Fälle gibt, die zwar dem klinischen Erscheinungsbild nach dem recessiven Xeroderma pigmentosum entsprechen, jedoch anderer Ätiologie sind. In keiner Weise beein-

trächtigt diese Erkenntnis die souveräne Bedeutung recessiver Erbanlagen für die Entstehung des Xeroderma pigmentosum; in Übereinstimmung damit findet sich auch die Erscheinungsfreiheit der Vorfahren und Nachkommen der Erkrankten sowie deren Stiefgeschwister. Dagegen sind Geschwister der Eltern und Vettern mehrmals behaftet. Eine Geschlechtsabhängigkeit konnte bisher in keinem Falle mit Sicherheit realisiert werden und wird auch heute noch entgegen der Auffassung Sterns (1952) als Ausnahme oder Zufälligkeit gewertet. Es handelt sich also beim Xeroderma pigmentosum mit grösster Wahrscheinlichkeit um eine unregelmässig recessive Heredität, da das mittels Berechnung gefundene Verhältnis von Kranken: Gesunden unter Berücksichtigung der Einwirkung einer kasuistischen Auslese niedriger ist, als man bei regelmässiger Recessivität erwarten müsste. Von der zum Xeroderma pigmentosum führenden recessiven Anlage wurde vielfach angenommen, dass sie polyphän (vielfachmerkmalig) sei, was unter Umständen für die xerodermische Idiotie zutrifft.

In der Weltliteratur liegen jedoch auch vereinzelte Fälle vor, die gegen einen rein recessiven Erbgang sprechen. So beobachtete Vilanova einen 68-jährigen Fischer mit Xeroderma pigmentosum, 2 Söhne des Pat., seinen Vater, einen Bruder des letzteren und einige Vettern — alle männlichen Geschlechtes und vom gleichen Leiden befallen (autosomal-dominanter Erbgang mit evtl. Geschlechtesbegrenzung). 1956 wurde auf Grund der von Haldane und Fisher angestellten Geschwisterschaftsanalyse (indirekte Methode nach Bernstein) von R. Schneider ein modifizierter recessiver, unvollständig geschlechtsgebundener Vererbungsmodus für das Xeroderma pigmentosum vorausgesetzt, der durch den Austausch homologer Faktoren — in dem beschriebenen Falle handelt es sich um einen juvenilen Letalfaktor — bei der Geschlechtschromosomenpaarung verwirklicht werden kann. Ito schliesslich nimmt einen polygen-dominanten Erbgang mit recessivem Letalfaktor an.

Therapie

Eine Kausaltherapie ist nach wie vor unbekannt. Empfehlenswert erscheint die Vermeidung direkter Sonnenbestrahlung und die Anwendung von Lichtschutzsalben. Die Tumoren werden im allgemeinen chirurgisch behandelt. Während Schreus gute Erfolge mit hartgefilterten Röntgenstrahlen sah, behandelten Jirmundskaja und Mintz sowie Körbler relativ erfolgreich mit Radium. Guzman sah eine vorübergehende Besserung mit Normalisierung der Hautfarbe und Rückbildung der Infiltrate unter tgl. Gaben von 25 mg Cortison. Kesten und Slatkin beobachteten unter p-Aminobenzoesäure, Vitamin A und vegetabilen Kost eine Verminderung der Lichtempfindlichkeit. Bruckington schliesslich verneint jeglichen therapeutischen Effekt.

Wir beobachteten in unserer Klinik zwei Fälle von Xeroderma pigmentosum seit 1955 und konnten bei dem jetzt 18j. P. Schn. eine Consanguinität der Eltern feststellen, während in dem zweiten Falle des 22j. M. Schl. eine solche sicher auszuschliessen war. Die Patienten waren im Alter von 4 bzw. 11 Jahren manifest erkrankt und haben das 15. Lebensjahr bereits überschritten, sodass man zunächst von einem relativ gutartigen Verlauf des Leidens sprechen konnte, zumal sie ein gutes Allgemeinbefinden aufweisen.

FALL I:

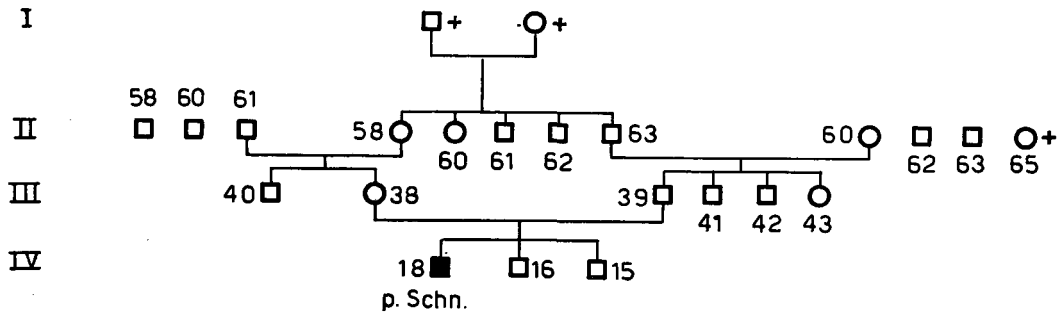
P. Schn., 18 Jahre alt, Oberschüler.

F.A.: in der Familie keine Hautleiden bekannt. Keine venerischen Infektionen. Väternehe der Eltern (siehe Sippentafel), zwei jüngere gesunde Brüder.

Augen- und Haarfarbe der Eltern: braun; helle, weisse Haut beider Eltern.

E. A.: Als Kind Masern, sonst niemals ernstlich krank gewesen; keine venerischen Infektionen. Normale Pubertät.

Haut-A.: Im 4. Lebensjahre traten bei bei dem Pat. im Gesicht erstmalig leicht erhabene, bräunlich-gelbe, derbe, stecknadelkopfgrosse Knötchen auf, die ständig an Zahl zunahmen und zum Teil auch an anderen, dem Licht ausgesetzten Hautpartien (Hände, Hals) auftraten; gleichzeitig fiel, besonders nach Sonnenbestrahlung, eine vermehrte Bildung von « Sommersprossen » auf. Die Schleimhäute wurden nicht befallen. Im Alter von 5 Jahren wurde erstmalig ein Xeroderma pigmentosum diagnostiziert und mit Arsen behandelt, wonach jedoch eine weitere Ausbreitung der Knötchen bzw. der warzenförmigen Effloreszenzen auftrat. Unter der anschliessenden Behandlung mit Nikotinsäure, Röntgenbestrahlungen und Exzision vereinzelter Tumoren kam es zum langsamen Fortschreiten der Hauterscheinungen. Seit November 1956 traten ein erheblicher Gewebsverlust der vorderen Nasenteile und zahlreiche erbsen- bis kirschgrosse, braunschwarze Tumoren im Gesicht auf, die den Chirurgen im Dezember 1956 zu einer Teilexzision mit anschliessender Lappenplastik im Bereich des rechten Nasen-Augenwinkels bewogen. Mehrere Probeexzisionen der Tumoren erbrachten histologisch die Diagnose von Plattenepithelcarcinomen.



Der Pat. befindet sich seit 24.6.1957 bei uns in ständiger stationärer Behandlung. Neben der elektrochirurgischen Entfernung vereinzelter, besonders störender Tumoren (Augenlider, Lippen) histologisch: Plattenepithelcarcinome — erhielt der Pat. unter ständiger Blutbildkontrolle bisher insgesamt 42 Injektionen des Präparates A 139 BAYER - 420 mg u. Röntgenbestrahlungen zahlreicher Einzelherde, wobei es zu einem zeitweiligen Stillstand im Fortschreiten des klinischen Erscheinungsbildes kam.

Allgemeinbefund: 18j. asthenischer Pat. in ausreichendem E.-u.K.Z. ohne Intelligenzstörungen. Internistisch, neurologisch und ophthalmologisch ohne krankhaften Befund. Lokalbefund: Im Gesicht ist die Haut stellenweise atrophisch, narbig-sklerosiert, gespannt, fleckig gerötet und weist zahlreiche linsen- bis bohnen- bis kirschgrosse, zum Teil warzen-

ähnliche Effloreszenzen auf, die meist dunkelbraun pigmentiert bzw. mit einer braungrauen Kruste bedeckt sind (Abb. 1); vereinzelte Effloreszenzen sind erodiert oder exulceriert. Daneben bestehen münzengrosse, weissliche, atrophische, von Teleangiektasien durchzogene Narben (Zustand nach Röntgenbestr.). Der knorpelige Anteil der Nase ist mutiliert und gibt den Blick in die Nasenhöhle frei; an den oberen Rändern beider Ohren ebenfalls geringe Mutilation. Das rechte Auge ist durch den Narbenzug eines Hauttransplantates im Bereich des rechten Nasen-Augenwinkels bis auf einen schmalen Spalt geschlossen.

Die Hyperpigmentierungen und Knötchen ziehen sich, an Intensität abnehmend, über Hals und Nacken, auf Brust und Rücken sowie die Extremitäten unter Bevorzugung der belichteten Hautpartien hin (Abb. 2).

Laborbefunde: Blutbild: Hb 85%, Ery: 4,3, Leuko: 4 650, Segm.: 72, Stäbe: 4, Eos: 2, Mono: 4, Ly: 18.

Blutzucker: 104 bzw. 89 mg%. Bilirubin: 0,50 mg%, Takata: 90 mg%, Thymol: negativ. Ges. E.i.S.: 7,0 g%.

Elektrophorese: Albumine: 42,1%, Globuline: α_1 : 7,9%, α_2 : 10,2%, β : 14,4%, γ : 25,4%.

Seroreaktionen: negativ. 17-Ketosteroide: zwischen 6,8 und 9,3 erniedrigt.

Grundumsatz: 6,0%.

Im EEG¹ fand sich ein mässig ausgeprägter, etwas unregelmässiger und grosser alpha-Rhythmus mit leichtem Amplitudenüberwiegen occipital links. Übergang in beta-Wellen, eingestreute Zwischenwellen, keine verwertbare Seitendifferenz. Es handelt sich um ein unregelmässiges, pathologisch nicht verwertbares EEG, bei dem die leichte Amplitudendifferenz occipital nicht die Annahme eines sicheren Herdbefundes rechtfertigt.

FALL 2.

M. SCHL., 23 Jahre, Postangestellter.

F.A.: In der Familie sind keine Hautleiden, venerische oder Krebserkrankungen bekannt. Keine Blutsverwandtenehen; eine jetzt 18j. Schwester ist gesund.

Augenfarbe (blau), Haarfarbe (blond) und Hautfarbe (brünett) stimmen bei Vater und Mutter weitgehend überein.

E. A.: Als Kind Masern und Mumps, sonst keine ernsthaften Erkrankungen, insbesondere keine venerischen Infektionen. Normale Pubertät.

Haut-A.: Im Kindesalter mehrmals vorübergehend rote Flecken im Gesicht. Mit 11 Jahren (1945) bemerkte der Pat. erstmalig einen linsengrossen, braunen Fleck auf der Hornhaut des rechten Auges. Im Frühjahr 1946 trat am rechten Nasenflügel ein erbsengrosses, braunrotes Geschwür auf, das nach Probeexzision und Diagnosestellung mit Lichtschutzsalbe und Röntgenbestr. behandelt wurde. Gleichzeitig beobachtete der Pat. die Ausbildung verschieden grosser, bräunlich-gelber Flecken im Gesicht, auf der Brust, dem Rücken sowie an beiden Armen und Unterschenkeln, die schnell an Ausdehnung und Intensität zunahmen. Der Pat. half seinerzeit den Eltern in der Landwirtschaft und fuhr mit dem Moped zur Arbeit. Bis 1950 entwickelten sich im Gesicht mehrere, etwa erbsengrosse, braune, derbe Wärtchen,

¹ Für die Ausführung und Befundung des EEG sagen wir Herrn Obermedizinalrat Dr. med. Wuttke von der Neurolog. Abt. der versorgungsärztlichen Untersuchungsstelle Berlin unseren besonderen Dank.



Abb. 1. Pat. P. Schn. Xeroderma pigmentosum

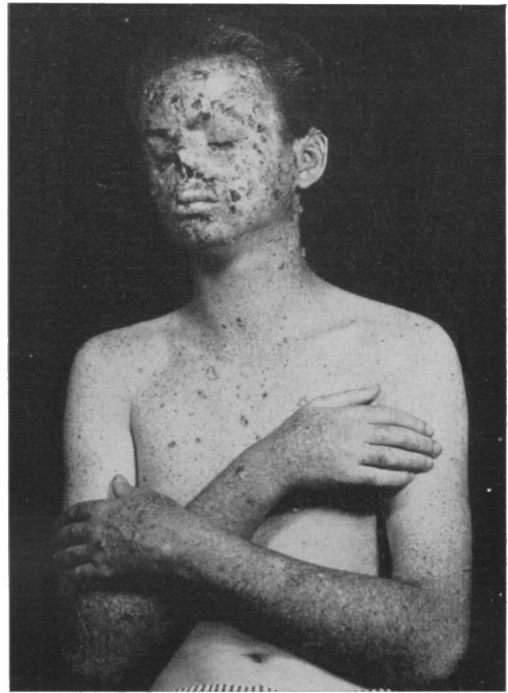


Abb. 2. Pat. P. Schn. Xeroderma pigmentosum



Abb. 3. Pat. M. Schl. Xeroderma pigmentosum

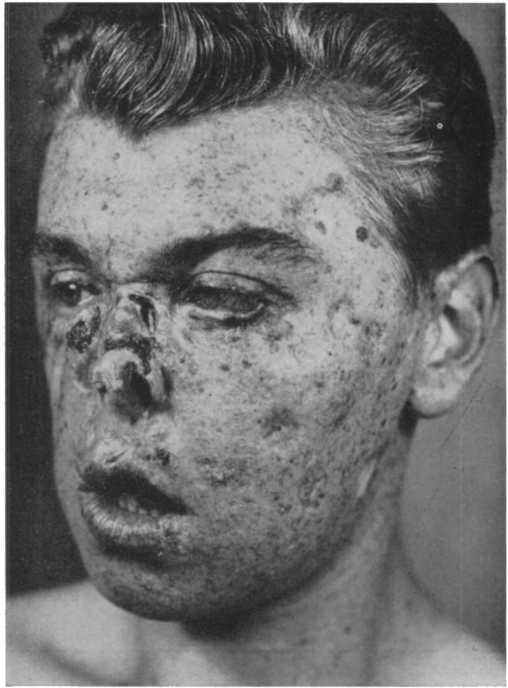


Abb. 4. Pat. M. Schl. Xeroderma pigmentosum

die im gleichen Jahre erstmalig röntgenbestrahlt wurden. In den folgenden Jahren langsames Fortschreiten der Erscheinungen, vornehmlich im Gesicht.

1952 wurde das rechte Auge wegen eines Tumors enucleiert. Der Pat. wurde am 9.10.1956 erstmalig bei uns stationär aufgenommen und befand sich bisher viermal bei uns über längere Zeiträume in Behandlung, nachdem mehrere Probeexzisionen die Diagnose eines Xeroderma pigmentosum sowie multipler Epitheliome gesichert hatten. Neben Exzision vereinzelter Tumoren behandelten wir, nachdem ein Versuch mit Resochin erfolglos verlief, mit Plastobalt sowie unter steter Blutbild- und Thrombozyten-Kontrolle mit i.v.-Gaben von insgesamt 123 Injektionen A 139 Bayer - 1 230 mg und vermochten zunächst eine Progredienz des Hautleidens weitgehend zu verhindern. Während der ambulanten Kontrolle erhielt der Pat. lediglich Lichtschutzsalben. Seit Anfang Januar 1958 jedoch bestand ein massives Fortschreiten der Mutilationen an der Nase, die zu einer Amputation derselben führten. Pat. soll unter Umständen eine Prothese erhalten. Man gewinnt hier den Eindruck, dass auch das Cytostaticum A 139 nach einer bestimmten Zeit und Dosierung nicht das Fortschreiten des Krankheitsbildes hemmen kann.

Allgemeinbefund: 23 j. asthenischer Pat. im mässigen E. u. K. Z. mit normaler Intelligenz. Internistisch, neurologisch o.B.

Lokalbefund: Im Gesicht (Abb. 3) finden sich bei stark gelbbraun pigmentierter Haut zahlreiche, etwa linsengrosse, dunkelbraun gefärbte, ephelidenähnliche Flecke sowie mehrere erbsengrosse, zum Teil erodierte, mit Schorf oder Krusten bedeckte derbe Tumoren. Die Nase sowie der obere Rand des rechten Ohres sind mutiliert. Ausserdem sieht man im Gesicht multiple, meist runde, münzengrosse, atrophische weisse Hautbezirke mit Teleangiektasien (Zustand nach Röntgenbestrahlung). Auch an Hals, Brust (Abb. 4) und Rücken sowie an den Armen und Unterschenkeln finden sich ephelidenähnliche Effloreszenzen. Die Haut der Handrücken ist unregelmässig verdickt, gerötet, kleinfleckig pigmentiert und lichifiziert.

Zustand nach Enucleation des rechten Auges - Pat. ist Prothesenträger.

Laborbefunde: Blutbild: Hb. 82%, Ery: 4.16, Leuco: 4100, Segm.: 56, Eos: 3, Baso: 1, Ly: 40. Blutzucker: 97 mg%.

Die Serumlabilitätsproben, bei denen sich anfangs Normalwerte fanden, zeigen jetzt unter der cytostatischen Behandlung eine Reduzierung der Werte; Bilirubin: 0,58 mg%, Takata: 60 mg%, Thymol: +.

Gesamteiweiss: 8,55 g%. Elektrophorese: Albumine: 39,8%, Globuline: alpha₁: 6,6%, alpha₂: 8,2%, beta: 13,3%, gamma: 32,1%.

Seroreaktionen: negativ. Grundumsatz: + 5%.

Im EEG fanden sich mässige alpha- und beta-Wellen; das Kurvenbild wird von flachen Zwischen- und delta-Wellen beherrscht, die zumeist über die Ohrenelektroden eingestreut werden. Demnach besteht eine leichte Allgemeinveränderung ohne Herdbefund, die das Vorliegen einer hirnrorganischen Störung bestätigt.

Bemerkenswert an den Beobachtungen dieser 2 Patienten erscheint einmal die verhältnismässig späte Manifestation der Erscheinungen im 4. bzw. 11. Lebensjahr und zum anderen der Beginn der Erkrankung bei dem Pat. M. Schl. an der Cornea oculi. Das Vorliegen einer Seemannshaut konnte anhand der Ätiologie und Histologie aus-

geschlossen werden; bei beiden Erkrankten trat eine Zunahme der Erscheinungen unter der Einwirkung ultravioletter Strahlen auf. Da das Hautbild seit Januar 1958 trotz cytostatischer Therapie eine (wesentlich) zunehmende Verschlechterung aufweist, ist mit einem letalen Ausgang bis zum 25. Lebensjahr zu rechnen. Die in einem Falle im EEG nachgewiesenen hirnorganischen Störungen lassen in Verbindung mit dem Beginn des Krankheitsbildes am Auge an das Vorliegen einer Neuroektodermose denken; um endgültig zu diesem Problem Stellung nehmen zu können, bedarf es jedoch zahlreicher weiterer gleichartiger Untersuchungen.

Die Serumlabilitätsproben zeigten vor der Behandlung mit Cytostatica keine pathologischen Veränderungen, während sich in der Elektrophorese des Serums eine jedoch nicht für das Xeroderma pigmentosum spezifische Vermehrung der gamma-Globuline nachweisen liess. Der Grundumsatz zeigte uncharakteristische und unwesentliche Abweichungen von der Norm; die Blutzuckerwerte blieben im Gegensatz zu den Beobachtungen durch Nakajima normal.

Schliesslich geben die beobachteten Fälle keinerlei Veranlassung, an der von Siemens angegebenen unregelmässig recessiven Heredität zu zweifeln, zumal in einem Falle die Consanguinität der Eltern nachgewiesen werden konnte; ob in dem 2. Falle eine ungenügende Kenntnis der Familienanamnese (eine persönliche Untersuchung der einzelnen erreichbaren Familienmitglieder war nicht in jedem Falle möglich, da dieselben verstreut in der Ostzone wohnen) vorliegt oder ob es sich um ein Xeroderma pigmentosum anderer als hereditärer Ätiologie handelt, muss offengelassen werden.

Dass trotz aller therapeutischen Massnahmen (Exzision der Tumoren, Lichtschutzsalben, Röntgen-, Radium- bzw. Cobalt-Bestr., Arsen, Resochin, Cytostatica) eine Heilung des Leiden auszuschliessen ist, erklärt sich erbbiologisch durch die vorliegende (unregelmässig recessive) Heredität; dessen ungeachtet scheint neben der Strahlentherapie zeitweilig das A 139 Bayer einen günstigen Effekt zu bewirken, indem die Progredienz im Wachstum der Tumoren zumindest vorübergehend gemässigt wird und die Pat. eine Besserung des oft reduzierten Allgemeinbefindens verzeichnen. Zum Manifestwerden der Erkrankung ist die recessive Belastung beider Eltern notwendig, sodass man die Pat. vor einer Verwandtenehe warnen bzw. nach Eingehen einer solchen bei schweren Fällen eine von dem Erkrankten gewünschte Sterilisation befürworten sollte. Je seltener ein recessives Erbleiden, wie z.B. das Xeroderma pigmentosum, ist, umso geringer ist allerdings der praktische Erfolg, der durch eine Sterilisation der relativ wenigen homozygoten Merkmalsträger zu erzielen ist; unser Streben muss also dahin gehen, auch die Heterozygoten zu erkennen. C. Stern brachte 1949 zum Ausdruck: «Selbst wenn es gelingt, bei der Ausschaltung aus der Fortpflanzung bei schweren erblichen Leiden die Zahl der Merkmalsträger von einer zur anderen Generation nur um wenige Prozente zu vermindern, so bedeutet diese kleine Zahl, dass Zehntausende unglücklicher Individuen nicht geboren zu werden brauchen.»

Zusammenfassung

Im Anschluss an Ausführungen über die Klinik und Pathogenese wird über 2 in der Hautklinik der Freien Universität Berlin beobachtete, histologisch gesicherte Fälle von Xeroderma pigmentosum berichtet. Während in einem Falle die schon von Siemens als Beweis für das Vorliegen einer unregelmässig recessiven Heredität unter anderem angegebene Consanguinität der Eltern nachgewiesen werden konnte, kommt für den 2. Fall neben einer ungenügenden Kenntnis der Familienanamnese eine andere als die erbliche Aetiologie in Frage. Bei beiden Fällen, in denen eine venerische Erkrankung als auslösender Faktor ausgeschlossen werden konnte, wurde das Leiden erst nach dem 3. Lebensjahr manifest, davon einmal im 11. Lebensjahr mit Beginn an der Cornea oculi. Im letzteren Falle sprechen Veränderungen im EEG für das Bestehen hirnorganischer Störungen, die in Verbindung mit den pathologischen Veränderungen am Auge das Vorliegen einer Neuroektodermose diskutieren lassen.

In jedem Falle sollten Xeroderma-Patienten über eine Verwandtenehe und die dabei auftretende Gefahr eines Manifestwerdens der Erkrankung bei recessiver Belastung beider Eltern gewarnt werden; anderenfalls kann nach Eingehen einer solchen Ehe eine vom Patienten gewünschte Sterilisation vom Arzt befürwortet werden.

Literatur

- BAUMANN: Xeroderma pigmentosum und Keratosis suprafollicularis alba et rubra. *Hautarzt*, 4, 338, 1953.
BERING u. BARNEWITZ: Xeroderma pigmentosum. *Jadassohn's Handb. f.H.u.G. Krkh.* IV, 1, 128, 1929.
BORDA, GRAGEB und ABULAFIA: Xeroderma pigmentosum y leucodermia congénita. *Zbl. Haut-Geschl. Krkh.*, 94, 319, 1956.
BRUCKINGTON und POSTLETHWAIT: Xeroderma pigmentosum. *Amer. J. Surg.*, 18, 50, 1952.
CALDERON, H.: Ein Fall von Xeroderma pigmentosum benignum. *Zbl. Haut-Geschl. Krkh.*, 53, 401, 1936.
CORELL: Zur Kenntnis des Xeroderma pigmentosum an Erwachsenen. *Diss. Münster*, 1932.
CRAURIGHT: Xeroderma pigmentosum. *Arch. Dermat. Syph.*, 29, 668, 1934.
DE SANCTIS und CACCHIONE: Die xerodermische Idiotie. *Zbl. Haut-Geschl. Krkh.*, 43, 448, 1933.
DORN: Erbliche Hautleiden und Sterilisation. *Zschr. Haut-Geschl. Krkh.*, 18, 253, 1955.
ELSASSER: Das Xeroderma pigmentosum und die xerodermische Idiotie. *Allg. Zschr. Psychiatr.*, 124, 217, 1949.
FÖLDVARI: Métastase sarcomateuse hépatique de xeroderma pigment. *Acta dermat-venereol.*, 15, 253, 1934.
FOLLMANN: Beiträge zur Histologie der endokrinen Drüsen und der Geschwülste beim Xeroderma pigmentosum. *Arch. Dermat. Syph.*, 166, 297, 1932.
GRIMMER: Xeroderma pigmentosum. *Zschr. Haut-Geschl. Krkh.*, 5, 182, 1948.
GROENOUW: Xeroderma pigmentosum: *JADASSOHN'S Handb. f.H.u.G. Krkh.*, XIV, 1, 150, 1929.
GUZMAN: Deux cas de xeroderma pigmentosum améliorés par la cortisone. *Presse méd.*, 812, 1952.
HUEKAMP: Irisschwund beim Xeroderma pigment. *Klin. Mbl. Augenhk.*, 119, 286, 1951.
ITO: Genetical studies on skin diseases. Epheliden and Xeroderma pigmentosum. *Krkh.*, 80, 177, 1952.
JIRMUNSKAJA und MINTZ: Zur Frage des Xeroderma pigmentosum KAPOSÍ und dessen Behandlung. *Zbl. Haut-Geschl. Krkh.*, 49, 532, 1935.
KESTEN und SLATKIN: Xeroderma pigmentosum. *Arch. Dermat. Syph.*, 65, 248, 1952.
KÖRBLER: Die Radiumtherapie beim Xeroderma pigmentosum. *Strahlentherapie*, 68, 181, 1940.
LARMANDE und TMSIT: A propos de 20 cas de xeroderma pigmentosum. *Algérie méd.*, 59, 557, 1955.
LEE: Ocular manifestations in Xeroderma pigmentosum with report of 3 cases. *Zbl. Haut-Geschl., Krkh.* 96, 138, 1956.
-

- LOEWENTHAL und TROWELL: Xeroderma pigmentosum in Africans negroes. *Brit. J. Dermat. Syph.*, 50, 66, 1938.
- MACKLIN: Xeroderma pigmentosum, an inherited disease due to recessive determiners. *Arch. Dermat. Syph.*, 35, 533, 1937.
- MERENLENDER und GINZBURGOWA: Xeroderma pigmentosum. *Acta dermat-venereol.*, 19, 75, 1938.
- MICHEL und EYRAUD: Un cas de xeroderma pigmentosum tardif. *Bull. Soc. fr. Dermat. Syph.*, 46, 4; 577, 1939.
- MITSUDA: Ueber Xeroderma pigmentosum mit Störungen des ZNS. *Zbl. Haut-Geschl. Krkh.*, 65, 631, 1940.
- MONTGOMERY und REUTER: Xeroderma pigmentosum. *Arch. Dermat. Syph.*, 26, 256, 1932.
- MOORE und IVERSON: Xeroderma pigmentosum. *Cancer*, 7, 377, 1954.
- NAKAJIMA: Beiträge zum Studium des Xeroderma pigmentosum. *Zbl. Haut-Geschl. Krkh.*, 42, 216, 1932.
- NOEL: Gibt es endogene Voraussetzungen des Xeroderma pigmentosum? *Wien. med. Wachr.*, I, 572, 1937.
- NOEDL: Ueber mesenchymale und epitheliale Neubildungen beim Xeroderma pigmentosum. *Arch. Dermat. Syph.*, 199, 287, 1955.
- Ueber echte Neurome beim Xeroderma pigmentosum. *Arch. klin. exper. Dermat.*, 201, 277, 1955.
- OBERMAYER und STORKAN: Xeroderma pigmentosum in negro. *Arch. Dermat. Syph.*, 69, 234, 1954.
- OGINO: Statistische Beobachtungen des Xeroderma pigmentosum. *Zbl. Haut-Geschl. Krkh.*, 46, 209, 1933.
- ROFFO: Xeroderma pigmentosum. *Zbl. Haut-Geschl. Krkh.*, 58, 49, 1938.
- ROST u. KELLER: Xeroderma pigmentosum. *JADASSOHN'S Handb. f. H.u.G. Krkh.*, V, 2, 113, 1929.
- SCHNEIDER, R.: Beitrag zur Genetik des Xeroderma pigmentosum. *Arch. klin. exper. Dermat.*, 208, 384, 1956.
- SIEMENS: Die Vererbung in der Aetiologie der Hautkrankheiten. *Jadassohn's Handb. f. H.u.G. Krkh.*, III, 115, 1929.
- TORCHI: Betrachtungen über einen Fall von Xeroderma pigmentosum. *Zbl. f. Haut. Geschl. Krkh.*, 69, 528, 1943.
- VILANOVA: Hereditäres spätes Xeroderma pigmentosum. *Zbl. f. Haut-Geschl. Krkh.*, 44, 71, 1933.
- YANO: Xeroderma pigmentosum mit Störungen des ZNS. *Zbl. f. Haut-Geschl. Krkh.*, 83, 41, 1953.

RIASSUNTO

Dopo alcune osservazioni sulla patogenesi e le manifestazioni cliniche dello Xeroderma pigmentosum, si riferiscono due casi istologicamente confermati della clinica dermosifilopatica dell'Università libera di Berlino. Nel primo di questi casi si poteva dimostrare la consanguineità dei genitori, un fattore che già Siemens cita come una delle prove atte a documentare l'eredità recessiva irregolare. Per il secondo caso, invece, le cognizioni insufficienti dell'anamnesi familiare fanno ritenere che si tratti di eziologia differente da quella ereditaria. In entrambi i casi si poteva escludere che un'affezione venerea fosse l'agente provocatore e il male si manifestava solo dopo il terzo anno

di vita, in un caso all'età di 10 anni, cominciando alla cornea dell'occhio. In quest'ultimo caso si riscontrano nell'EEG delle variazioni che indicano l'esistenza di disturbi organici cerebrali, i quali, insieme alle alterazioni patologiche dell'occhio, fanno supporre la presenza di una neuroectodermosi.

In ogni caso sarebbe opportuno avvertire i pazienti affetti da Xeroderma che in caso di matrimoni tra parenti incombe il pericolo che l'affezione recessiva latente in entrambi i genitori divenga manifesta; altrimenti, dopo contrazione di un matrimonio del genere, il medico potrà appoggiare l'eventuale richiesta di sterilizzazione da parte del paziente.

RÉSUMÉ

Après quelques observations sur la pathogénèse et sur les manifestations cliniques du « Xeroderma Pigmentosum », on en rapporte deux cas, histologiquement confirmés, de la Clinique Dermosyphilopathique de l'Université libre de Berlin.

Tandis que dans le premier de ces deux cas on pouvait démontrer la consanguinité des parents, facteur dont déjà Siemens parlait comme d'une des preuves pouvant documenter l'hérédité récessive irrégulière, dans le deuxième les connaissances insuffisantes de l'anamnèse familiale laissaient penser qu'il s'agissait d'une hétérologie qui différait de celle héréditaire.

Dans les deux cas, où on pouvait exclure qu'une infection syphilitique en fût la cause, le mal se manifestait seulement après les 3 ans et, dans un cas, à l'âge de 10 ans, en commençant par la cornée de l'œil. Dans ce dernier cas on remarque dans l'EEG des variations qui indiquent l'existence de troubles organiques cérébraux qui, avec les altérations pathologiques de l'œil, laissent supposer la présence d'une neuroectodermose.

Il faudrait avertir toujours les patients de « Xeroderma » que, dans le cas d'un mariage entre consanguins, il y a le danger que l'infection récessive, latente dans les deux parents, devienne manifeste; autrement, après un tel mariage, le médecin pourra appuyer l'éventuelle demande de stérilisation de la part du patient.

SUMMARY

Following some observations on the pathogenesis and clinical manifestations of « Xeroderma Pigmentosum », two histologically ascertained cases are reported, as studied in the dermosyphilopathic Clinic of Berlin's Free University.

In the first case it was possible to prove parental consanguinity, already mentioned by Siemens as proof of irregular recessive inheritance. In the second case the lack of sufficient familial information suggests a non-genetic origin. In both cases it was possible to rule out venereal disease as the causin factor, and the disease appeared only after the third year of age, at 10 years in one case, with onset at the cornea. In the latter case the EEG reveals variations indicating the existence of organic brain disturbances which (associated with the ocular alterations) suggests the occurrence of a neuroectodermosis.

In any case it would be wise to warn Xeroderma patients that in the case of consanguineous marriage, there is the danger of the recessive disease (latent in both parents) becoming real; otherwise the physician may, after such a marriage, support the possible request for sterilization on the part of the patient.