

# Dysimmunglobulinämien im Säuglings- und Kindesalter

Von

S. CSORBA, Judit JEZERNICZKY, Éva DVORÁČSEK, B. SZABÓ und L. LAKATOS

Kinderklinik der Medizinischen Universität Debrecen

(Eingegangen am 9. Februar 1974)

Im Spiegel der Literatur und aufgrund der eigenen immunologischen Untersuchungen wird eine Gruppe der primären Insuffizienz der humoralen Immunität, die Dysimmunglobulinämie überblickt.

1. Bei rezidivierenden Infektionen ist der Spiegel der drei Hauptimmunglobuline (IgA, IgG, IgM) in 70–90% normal, der Titer der spezifischen antibakteriellen Antikörper entspricht aber nur in 30–40% der Fälle dem der gesunden Altersgenossen. Daraus folgt, daß

a) der normoglobulinämische partielle Antikörpermangel eine häufige Begleiterscheinung der verschiedenen entzündlichen Krankheiten ist;

b) zur Feststellung der Insuffizienz der humoralen Immunität, nebst der Kenntnis der quantitativen Immunglobulinwerte auch die Bestimmung des Titers jener spezifischen antibakteriellen Antikörper erforderlich ist;

c) die zwischen dem Serum-Immunglobulinspiegel und der spezifischen Antikörperversorgung häufig bestehende Abweichung annehmbar keine unbedingte Korrelation mit der strukturellen Anomalie des Moleküls zeigt; es kann sein, daß ein Teil der Immunglobuline eine normale Globulinfunktion erfüllt.

2. In mehreren Fällen war ein isolierter IgA- oder IgM-Mangel zu beobachten.

a) IgM-Mangel oder Konzentrationsverringering meldete sich bei akuter Angina, Otitis, Pyurie, Mononucleosis infectiosa und bei mit Komplikationen verbundener Grippe.

b) Die sich auf den zwischen der E. coli-Infektion und dem Anti-E. coli-Antikörpertiter bestehenden Zusammenhang gerichteten Untersuchungen führten zur Feststellung, daß in bezug auf Serum-IgM-Konzentration und Antikörpertiter zwischen den gesunden und erkrankten Säuglingen kein signifikanter Unterschied vorliegt. In der Entstehung der E. coli-Infektion können gewisse aspezifische Faktoren — Phagozytose, Komplementaktivität, Transferrin-Saturation usw. — eine wichtige Rolle spielen.

c) Vorübergehender oder chronischer isolierter IgA-Mangel bzw. ausdrückliche Konzentrationsverminderung kam bei gesunden Säuglingen in ohne organische Manifestation einhergehenden Fieberzuständen, Urtikaria, mit Komplikationen verlaufender Grippe und bei verschiedenen Resorptionsstörungen vor.

Den Schutz des gesunden, reifen Organismus gegenüber körperfremden Substanzen — hauptsächlich gegenüber Mikroorganismen — sichern spezifische und aspezifische Mechanismen (Abb. 1). Diese beiden Systeme beste-

hen aus zahlreichen zellulären und humoralen Komponenten, unter denen ein jeder eine bestimmte Abwehraufgabe erfüllt [14]. Die einwandfreie Immunität und Immunantwort-Bereitschaft des Organismus beruhen auf



der gemeinsamen und fehlerlosen Funktion dieser Komponenten. Durch die Funktionsinsuffizienz einer jeden Komponente des physiologischen Abwehrsystems wird eine klinisch zu meist deutlich bewertbare Störung von bestimmtem Typ herbeigeführt. Diese entweder primären oder sekun-

dären Störungen ziehen die humorale oder die zelluläre Komponente des Abwehrsystems, oder gleichzeitig alle beide in Mitleidenschaft (Abb. 2).

Zu den verschiedenen Typen der Immunsuffizienz gehört eine ziemlich große Zahl voneinander deutlich abgrenzbaren Krankheitsformen. In

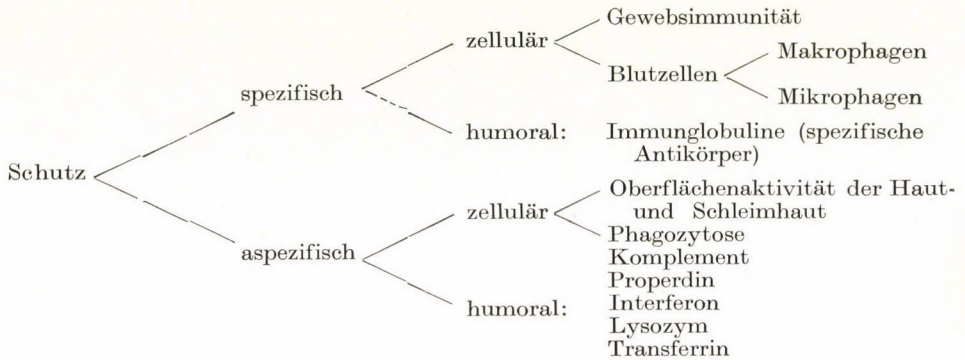


ABB. 1. Immunabwehrsystem des Organismus

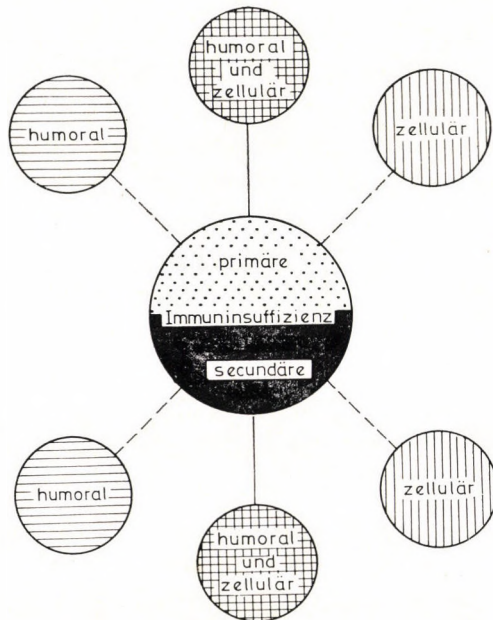


ABB. 2. Aufteilung der immundefizienten Zustände anhand der Betroffenheit der Abwehrmechanismen



vorliegender Arbeit befassen wir uns ausschließlich mit der vielleicht am schwersten überblickbaren Gruppe der primären Insuffizienz, der humoralen Immunität, namentlich mit den speziellen atypischen Antikörpermangel-Zuständen, den Dysimmunglobulinämien. Diese melden sich entweder als bestimmte Syndrome (Ataxia teleangiectasia, Bloomsches Syndrom, Wiskott—Aldrichsches Syndrom usw.) oder ohne ausdrückliche Charakteristika, zumeist als Begleiterscheinungen der rezidivierenden bakteriellen Infektion irgendeines Organs bzw. mehrerer Organe, oder aber bleiben sie vollkommen symptomfrei. Wegen der mannigfaltigen Erscheinungsform ist es indiziert, daß der Mangelzustand mit dem im gegebenen Fall fehlenden Immunglobulin charakterisiert wird. Dementsprechend sind in Tabelle I die am häufigsten vorkommenden, durch die dissoziierte Anomalie der Immunglobuline charakterisierten dysimmunglobulinämischen Typen angeführt [4, 6, 27, 31, 40, 47, 56, 58]. Daraus ergibt sich,

daß durch gewisse Antigene entweder keine, oder eine nur insuffiziente Antikörperproduktion ausgelöst wird, während auf Wirkung wieder anderer Antigene die Antikörperproduktion normal vonstatten geht. Im Rahmen dieses Problems kann auch die Rolle der hereditären Faktoren in Frage kommen [9, 40, 57, 67]. Nach der Auffassung mehrerer Verfasser werden diese Anomalien der Immunglobuline durch den Defekt des die H-Kette des Moleküls determinierenden Gens herbeigeführt [9, 26]. Die wichtigsten Immunglobulinfunktionen — wie Antigen- und Antikörperwirkung, Klassenspezifität usw. — sind zur H-Kette gebundene Eigenschaften, die was ihre Störungsfreiheit anbelangt, unter genetischer Kontrolle stehen.

Das wichtigste Glied der Gruppe ist der normoglobulinämische Antikörpermangel [6, 36, 37], dessen Charakteristika nebst der typischen klinischen Symptomatologie des Antikörpermangels und der insuffizienten Produktion der aktiven Antikörper,

TABELLE I

Typen der dysgammaglobulinämischen partiellen Antikörpermangel

| Typ | Immunglobulin-Mangel oder -Verminderung | Normale Konzentration oder Vermehrung von Immunglobulin | Gen-Mangel oder -Zurückdrängung |
|-----|---|---|---------------------------------|
| I   | IgA und IgM                             | IgG   | $G_{\alpha}$ und $G_{\mu}$      |
| II  | IgG und IgA                             | IgM   | $G_{\gamma}$ und $G_{\alpha}$   |
| III | IgG                                     | IgA und IgM   | $G_{\gamma}$                    |
| IV  | IgA                                     | IgG und IgM   | $G_{\alpha}$                    |
| V   | IgM                                     | IgG und IgA   | $G_{\mu}$                       |
| VI  | IgG und IgM                             | IgA   | $G_{\gamma}$ und $G_{\mu}$      |
| VII | —                                       | IgG, IgA, IgM   | ?                               |



der quantitativ unveränderte Serum-IgG-Spiegel und die normalen oder etwas niedrigeren IgA- und IgM-Konzentrationen sind [6, 7, 21]. Die Störung kann vermutlich auf die funktionelle Insuffizienz der anwesenden Immunglobuline zurückgeführt werden, welcher Umstand wahrscheinlich mit der strukturellen Anomalie des Moleküls zusammenhängt.

Zunächst wollen wir die Ergebnisse der bei unseren Patienten durchgeführten gezielten immunologischen Untersuchungen (quantitative Immunelektrophorese, spezifische antibakterielle Antikörper: Immunogramm) den einzelnen Typen der Dysimmunglobulinämie entsprechend zusammenfassen und unsere damit verbundene Anschauung im Spiegel

der bezüglichen Literaturangaben erläutern.

Abbildung 3 veranschaulicht die Angaben der an rezidivierenden Infektionen leidenden Säuglinge und Kinder. Am Rand des Kreisdiagramms befinden sich einige pathologische Zustände (Otitis, Sinusitis, Pyurie, Pneumonie, Pyodermie usw.) in dessen Hintergrund wahrscheinlich immunologische Ursachen stehen. Die mit schwarzen bzw. schraffierten Gebieten markierten Immunglobulinwerte zeigen — unter Berücksichtigung des Gesamtmaterials — die Prozentzahl jener Fälle, in denen ein normaler (dem Altersdurchschnitt entsprechender) Serumspiegel zu registrieren war. Die Abbildung zeigt deutlich, daß in den verschiedenen

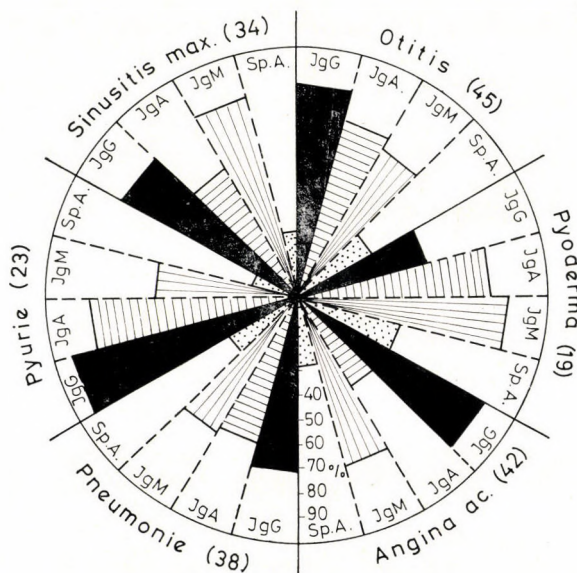


ABB. 3. Das Kreisdiagramm veranschaulicht die Serum-Immunglobulin (IgA, IgG, IgM) und spezifischen antibakteriellen Antikörper-Verhältnisse bei den untersuchten, an den angeführten Krankheiten leidenden Patienten. Der Kreisbogen bedeutet 100%. Die Werte der einzelnen Kreisausschnitte stellen die Prozentzahl jener Fälle dar, in denen die Serum-IgG-, -IgA- und -IgM-Konzentration bzw. der spezifische Antikörpertiter dem Altersdurchschnitt entsprach



entzündlichen Krankheiten — mit Ausnahme von Pyodermie und Pyurie, bei denen der IgG- und IgM-Wert häufig unter der als physiologisch betrachteten Grenze liegt — alle drei Immunglobuline mit einer mindestens 60—70%igen Häufigkeit in normaler Konzentration anwesend sind. Der Titer der im von BACKHAUSZ—MERÉTEY [3] zusammengestellten Immunogramm vorkommenden antibakteriellen Antikörper entsprach jedoch nur in 30—40% der Fälle dem der gesunden Altersgenossen. Aus dem Gesagten lassen sich die nachstehenden Folgerungen ziehen:

a) Bei rezidivierenden Infektionen kann die Frage, ob in der Entstehung und Aufrechterhaltung des pathologischen Zustands die Insuffizienz der humoralen Immunität irgendwelche Rolle spielt, nicht ausschließlich anhand der Kenntnis des quantitativen Wertes der Serum-Immunglobuline entschieden werden. Hierzu ist nämlich auch die Bestimmung des Titers jener spezifischen antibakteriellen Antikörper erforderlich, welche innerhalb der gegebenen Population, der natürlichen Infektionsübertragung zufolge, am häufigsten vorkommen.

b) Unser Material zeigt, daß der partielle normo-gammaglobulinämische Antikörpermangel keine seltene Begleiterscheinung der verschiedenen entzündlichen Krankheiten ist, insbesondere wenn es sich um verzögerte, auf Antibiotika nicht oder schlecht reagierende, rezidivierende Prozesse handelt.

c) Die frühere klinische Auffassung, laut der der normo-gammaglo-

bulinämische Zustand als ein Zeichen der befriedigenden humoralen Immunität des Organismus galt, ist heute bereits überholt. Diese Anschauung ließ es nämlich außer acht, daß eine derartige Korrelation nur dann bestehen könnte, wenn ein jedes über Immunmotilität verfügendes Eiweiß ein Antikörper wäre, gegenwärtig können wir aber nur soviel mit Sicherheit behaupten, daß sämtliche Antikörper Immunglobuline sind [5].

d) Der sich zwischen dem Serum-Immunglobulinspiegel und der spezifischen Antikörperversorgung häufig meldende Widerspruch hängt wahrscheinlich nicht unbedingt mit der strukturellen Anomalie des Moleküls zusammen. Unserer Annahme nach besitzt ein Teil der über die elektrophoretische Motilität der Immunglobuline verfügenden Eiweiße keine Antikörper-Eigenschaft und versorgt eine normale Globulinfunktion. Auf diese Weise besteht zwischen dem Immunglobulinspiegel und der spezifischen Antikörperversorgung nur ein scheinbarer Widerspruch, da im gegebenen Fall auch die Immunglobulinkonzentration wesentlich unter der Norm liegen kann.

Unsere Hypothese spricht selbstverständlich nicht gegen die Möglichkeit, daß es sich in gewissen Fällen um eine genetisch fixierte Anomalie des Immunglobulin-Moleküls handelt. Als Beispiel dafür dient der Fall eines an hereditärer Glyzinämie leidenden anderthalbjährigen Zwillingspaars. Unsere bei diesem an einer genetisch bedingten Grundkrankheit leidenden Zwillingsspaar wegen häufig rezidivie-



render Infektionen durchgeführten Untersuchungen zeigten, daß ihr Serum-Immunglobulinspiegel — mit Ausnahme des IgA — nur wenig von der Norm abweicht, der Antikörpertiter jedoch bei einem der Kinder praktisch Null war und die Antikörperversorgung des anderen Kindes ebenfalls weit hinter dem der normalen Altersgenossen zurückblieb (Abb. 4).

Der isolierte Mangel einer Immunglobulin-Art wurde am häufigsten im Zusammenhang mit IgA beobachtet, inbezug auf die Bedeutung des Mangelzustands gehen aber die Meinungen auseinander [11, 23, 48, 50, 61, 63, 65]. In einem Teil dieser Fälle meldete sich ein auch klinisch charakteristisches Antikörpermangel-Syndrom [10, 23, 24, 42], die Anomalie kann aber auch bei scheinbar gesunden Personen bestehen [2, 49]. Im Falle der Verringerung bzw. des Mangels des IgA hat man häufig allergische Erscheinungen beobachtet [25, 43], obwohl neustens im Pathomechanismus dieser Krankheitsbilder dem IgE, als Immuneiweiß vom Rea-

gin-Typ, eine Rolle beigemessen wird. In der Literatur findet sich die Beschreibung eines an IgA-Mangelkrankheit leidenden Patienten, bei dem nach der Transfusion ein durch Anti-IgA-Antikörper verursachter anaphylaktischer Schock auftrat [62]. Bei Ataxia teleangiectasia ist die manchmal mit IgE-Mangel einhergehende IgA-Defizienz eine häufige Erscheinung [1]. Der IgA-Mangel kann sich zum gastro-intestinalen Malabsorptionssyndrom [38, 63], zur Steatorrhöe [16], zur Kollagenkrankheit [12] oder sogar zur Herpes simplex-Enzephalitis [66] gesellen. Das intrafamiliäre Vorkommen des IgA-Mangels scheint bewiesen zu sein [29, 35, 57], und die Rolle der hereditären Faktoren wird auch durch die Tatsache unterstützt, daß bei an IgA-Mangel leidenden Personen Anomalien des 18. Chromosoms vorzufinden waren [22, 52].

In den letzten Jahren erschienen mehrere sich mit dem isolierten IgM-Mangel befassende Mitteilungen [58, 59]. Nach den Untersuchungen verschiedener Verfasser wird dieser Defekt mit dem typischen Antikörpermangel-

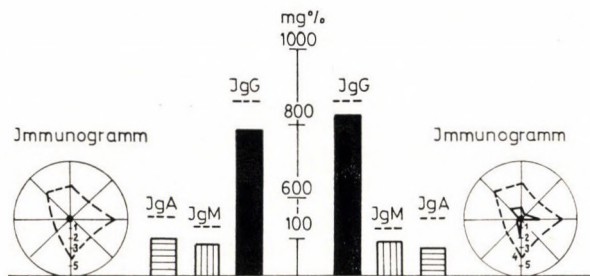


ABB. 4. Serum-Immunglobulinspiegel und spezifische Antikörpertiter bei einem hyperglyzinämischen Zwillingpaar. Bei allen drei Immunglobulinen ist auch der Altersdurchschnitt angeführt. Auf dem Immunogramm zeigt die gestrichelte Linie die Werte der Erwachsenen und die kontinuierliche Linie bzw. der Punkt die Werte des Zwillingspaars, im Maßstab Logarithmus auf Basis 2 ( $2^{-n}$ )



Syndrom [58, 59], generalisierter, nicht progressiver Vakzin [13], sich mehrmals wiederholender Mononukleose [53], chronischen Hautinfektionen [45] und mit Malabsorption [38] in Zusammenhang gebracht. Auch zu Meningokokkus-Septikämie kann der IgM-Mangelzustand eine Prädisposition bedeuten [39, 68]. Inbezug auf das familiäre Vorkommen der IgM-Defizienz gibt es zwar manche Beobachtungen [39, 67], der hereditäre Charakter konnte jedoch nicht eindeutig bewiesen werden.

Unter den mit dem gleichzeitigen Mangel mehrerer Immunglobuline einhergehenden Dysimmunglobulinämien bildet die spezielle Form des IgA-, IgM-Mangels in Kombination mit häufigen Atemwegsinfektionen, unterschiedlich starker Diarrhöe, Lambliase und der nodularen Hyperplasie des Dünndarms ein Syndrom [34]. Der Mangelzustand wurde auch bei Abt—Letterer—Siwescher Krankheit beobachtet [44]. Den übrigen Dysimmunglobulinämien ähnlich kann aber der IgA-, IgM-Mangel auch in symptomfreien Fällen vorkommen [19]. In einem Teil der mit dem Mangel oder der Verminderung von IgG und IgA einhergehenden Dysimmunglobulinämien liegt die IgM-Konzentration — vermutlich als Zeichen der primitiveren Form der Antikörperbildung — wesentlich höher als die Norm [27].

Unter Berücksichtigung des Gesagten haben wir unser Krankengut auch nach den am häufigsten vorkommenden Dysimmunglobulinämie-Typen analysiert (Tab. II). Wie aus Tabelle

II ersichtlich, war in keiner der angeführten Krankheiten ein IgG-Mangel vorzufinden, eine im Vergleich zur Norm niedrigere Konzentration (stets unter Berücksichtigung des Altersdurchschnitts) kam aber isoliert oder kombiniert mit der Verminderung eines anderen Immunglobulins in manchen Fällen vor.

Der isolierte oder mit einem anderen Immunglobulin kombinierte Mangel bzw. die Verringerung von IgA und IgM ließ sich mehrmals beobachten. Die dysimmunglobulinämischen Fälle der in Tabelle II angeführten Krankheiten würden eigentlich eine individuelle Analyse beanspruchen, an dieser Stelle sei jedoch nur darauf hingewiesen, daß im Serum der an Mononucleosis infectiosa leidenden Patienten in nahezu der Hälfte der Fälle entweder eine niedrige IgM-Konzentration oder ein IgM-Mangel vorlag und auch bei der mit Komplikationen verlaufenden Gruppe häufig der Mangel oder die niedrige Konzentration eines bzw. mehrerer Immunglobuline in Erscheinung trat. Wenn man ferner bedenkt, daß — wiedarauf unsere Untersuchungen hingewiesen haben — in diesen Fällen die verschiedenen spezifischen antibakteriellen Antikörper unter dem Durchschnittswert der Altersgenossen liegen, wird es verständlich, daß für die bedeutende Prozentzahl der Grippe-Komplikationen nicht der Virus selbst, sondern die anhaftungsfähigen und vermehrungsfähigen Bakterien verantwortlich sind. Mit Hilfe dieser Angaben läßt sich auch die monatelang bestehende Anfälligkeit der eine Mononucleosis infectiosa überstande-



TABELLE II

Zahl und Typ der im Serum der 324 untersuchten an einem der angeführten Krankheiten leidenden Patienten beobachteten Dysimmunglobulinämien

| Krankheit<br>(Anzahl der Fälle)    | Dysimmunglobulinämie- Typen |   |             |   |     |   |     |    |     |    |             |   |   |
|------------------------------------|-----------------------------|---|-------------|---|-----|---|-----|----|-----|----|-------------|---|---|
|                                    | IgA und IgM                 |   | IgG und IgA |   | IgG |   | IgA |    | IgM |    | IgG und IgM |   |   |
|                                    | 1                           | 2 | 1           | 2 | 1   | 2 | 1   | 2  | 1   | 2  | 1           | 2 |   |
| Pneumonie (38)                     |                             |   |             | 2 |     | 7 |     | 3  |     |    |             |   |   |
| Akute Angina (42)                  |                             | 4 |             | 3 |     | 5 |     | 11 | 1   | 6  |             |   |   |
| Otitis media (45)                  |                             |   |             | 5 |     | 2 |     | 8  | 2   | 9  |             |   | 2 |
| Sinusitis maxillaris<br>(34)       |                             | 2 |             | 1 |     | 6 |     | 5  |     | 3  |             |   |   |
| Pyurie (23)                        |                             | 3 |             |   |     | 3 |     | 2  | 1   | 5  |             |   | 1 |
| Pyodermie (19)                     |                             | 1 |             | 1 |     | 7 |     | 4  |     | 2  |             |   |   |
| Mononucleosis in-<br>fectiosa (17) |                             | 2 |             |   |     | 1 |     | 1  | 2   | 5  |             |   |   |
| Grippe-Komplika-<br>tion (21)      | 1                           | 3 |             | 4 |     | 3 | 1   | 5  | 1   | 6  |             |   |   |
| E.-coli-Infektion<br>(56)          |                             | 5 |             |   |     |   | 1   | 9  |     | 18 |             |   | 1 |
| Resorptionsstörung<br>(23)         |                             | 3 |             |   |     |   | 2   | 11 |     | 3  |             |   |   |
| Zöliakie (6)                       |                             | 1 |             |   |     |   | 2   | 5  |     | 1  |             |   |   |

nen Kinder gegenüber Infektionen erklären.

Was den zwischen E. coli-Infektion und IgM bestehenden Zusammenhang anbelangt — mit dem wir uns bereits in vorangehenden Mitteilungen befaßt haben [17, 18] — sei auf die bezüglichen Angaben der Tabelle II hingewiesen, laut deren der individuelle IgM-Wert bei nahezu 50% der an einer E. coli-Infektion leidenden Säuglinge niedriger als der Altersdurchschnitt liegt. Damit will selbstverständlich nicht behauptet werden, daß die IgM-Konzentration sämtlicher an E. coli-Infektion leidenden Säuglinge wesentlich von der der gesunden Alters-

genossen abweicht. Wie aus Abb. 5. ersichtlich, ist der zwischen den beiden Durchschnittswerten bestehende Unterschied in keinem der angeführten Zeitpunkte signifikant ( $p > 10-80\%$ ). Wenn dem so ist, kann der IgM-Spiegel in der Entstehung der E. coli-Infektionen der Säuglinge keine ausschließliche Rolle spielen, nicht einmal dann, wenn man zur Kenntnis nimmt, daß die sich gegen die Gramnegativen Krankheitserreger produzierenden Antikörper hauptsächlich vom IgM-Typ sind und sich nur ein kleiner Teil zum IgA bindet. Einen Beweis dafür liefert auch die Beobachtung, daß zwischen den gesun-



den und den an *E. coli* erkrankten Säuglingen unter 3 Monaten in bezug auf den spezifischen antibakteriellen Antikörpertiter kein signifikanter Unterschied besteht, d. h., daß die Werte in beiden Gruppen äußerst niedrig liegen. Viel wahrscheinlicher ist, daß die unterschiedliche *E. coli*-Morbidität der jungen Säuglinge — die gegenüber die Gram-negativen Erreger ausnahmslos über eine unzureichende Antikörperkonzentration verfügen — über die sozialhygienischen Verhältnisse hinaus, auf der unterschiedlichen lokalen Immunität und der Mannigfaltigkeit des aspezifischen Abwehrsystems beruht. Vom letzterwähnten Standpunkt aus dürfte der Phagozytentätigkeit, der Komplement- und Properdinaktivität und nicht zuletzt der Eisensättigung des in der Milch-nahrung befindlichen Laktoferrins bzw. Serum-Transferrins eine Rolle beigemessen werden [18].

Eine interessante Frage ist, weshalb die bereits im intrauterinen Leben Antikörper vom IgM-Typ produzie-

rende Frucht bei *E. coli*-Infektionen mit mangelhafter Immunantwort reagiert. Abb. 5 zeigt nämlich, daß nach Abklingen der Krankheit im I. Trimenon weder die IgM-, noch die spezifische Antikörperproduktion wesentlich ansteigt. Eine diesbezügliche ausdrückliche Aktivität meldet sich nur im Alter von  $\frac{1}{2}$ —1 Jahr. In der unzureichenden Antikörperproduktion spielt nebst der Unreife der Antwortbereitschaft wahrscheinlich auch die Antigenität des Krankheitserregers eine Rolle [6a]. Die angeführten Angaben liefern auch zur Häufigkeit und Schwere der *E. coli*-Enteritis der jungen Säuglinge eine Erklärung.

Um auch auf die etwas ausführlichere Besprechung des IgA-Mangels einzugehen, haben wir in Tabelle III die Daten von 12 Patienten angeführt, bei denen nebst normalem oder kaum verringertem Serum-IgG- bzw. IgM-Spiegel, IgA entweder nicht, oder nur in einem Bruchteil des Altersdurchschnitts nachzuweisen war. Wie man sieht, kann der isolierte IgA-Mangel

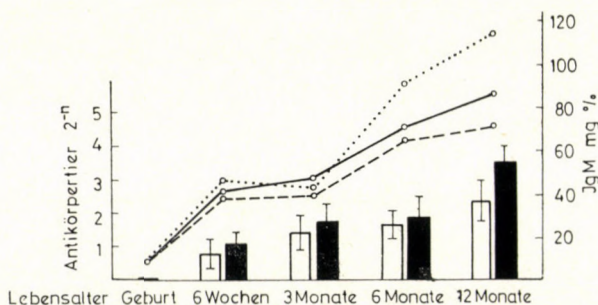


ABB. 5. ——— Durchschnitt der Serum-IgM-Konzentration von mehreren hundert gesunden Säuglingen. - - - - Durchschnitt der Serum-IgM-Konzentration von an verschiedenen *E. coli*-Stämmen erkrankten Säuglingen; 15—36 Patienten je Altersgruppe . . . . . Durchschnittswert der Serum-IgM-Konzentration der letzterwähnten Gruppe, 6—14 Tage nach Abklingen der Krankheit. Die Säulen zeigen die Titerwerte gegen *E. coli* B4—O111 in zwei Gruppen — gesunde Kinder (weiße Säule) und eine Krankheit überstandene Kinder (schwarze Säule) — aufgeteilt



TABELLE III  
Fälle mit vorübergehendem und chronischem IgA-Mangel

| Diagnose                          | Lebensalter<br>(Jahre) |       |     | IgA mg% |    |     | IgG mg%<br>x | IgM mg%<br>x |
|-----------------------------------|------------------------|-------|-----|---------|----|-----|--------------|--------------|
|                                   |                        |       |     |         |    |     |              |              |
| 1. Fieber ohne Organmanifestation | 1,5                    | 3     | 5   | 0       | 0  | 0   | 740          | 124          |
| 2. Urtikaria                      | 2                      | 2,5   | 5   | 0       | 27 | 103 | 864          | 76           |
| 3. Resorptionsstörung             | 5                      | 5,5   | 6   | 20      | 0  | 45  | 685          | 82           |
| 4. Resorptionsstörung             | 8/12                   | 1     | 2   | 0       | 0  | 0   | 620          | 61           |
| 5. Resorptionsstörung             | 10/12                  | 3     | —   | 35      | 0  | —   | 758          | 93           |
| 6. Resorptionsstörung             | 2                      | 4     | 5   | 0       | 23 | 78  | 874          | 127          |
| 7. Resorptionsstörung             | 3                      | 3,5   | —   | 0       | 57 | —   | 952          | 96           |
| 8. Zöliakie                       | 3                      | 3,5   | 4,5 | 36      | 0  | 64  | 830          | 76           |
| 9. Zöliakie                       | 2                      | 3     | 5   | 0       | 53 | 25  | 783          | 54           |
| 10. Toxische Grippe               | 9/12                   | 10/12 | 1,5 | 0       | 0  | 69  | 651          | 68           |
| 11. Gesund                        | 1                      | 4     | —   | 0       | 42 | —   | 914          | 118          |
| 12. Gesund                        | 2                      | 3     | —   | 28      | 34 | —   | 816          | 146          |

In den Fällen Nr. 1, 2, 4, 6, 7 und 8 wurden auch weitere Untersuchungen vorgenommen, die in den drei verschiedenen Lebensaltern ermittelten IgA-Werte bringen aber die Tendenz zum Ausdruck. Die sich auf IgG und IgM beziehenden Angaben sind die Durchschnittswerte der mit den vorangehenden Untersuchungen gleichzeitig vorgenommenen Bestimmungen.

entweder asymptomatisch, oder aber auch im Hintergrund eines mannigfaltigen klinischen Bildes bestehen. So fehlt IgA z. B. seit mehr als 3 Jahren aus dem Serum des unter Nr. 1 angeführten 5jährigen Knaben, bei dem im Abstand von einigen Monaten ohne organische Manifestationen Fieberzustände auftreten, die interessanterweise nicht nur durch Verabreichung eines IgA-Konzentrats, sondern auch mittels IgG-Zufuhr bekämpft werden können — obwohl das Serum des Patienten das letzterwähnte Immunglobulin in entsprechender Konzentration enthält. Zwei vollkommen gesunde Kinder (3- und 4jährig) hielten wir jahrelang unter Kontrolle, zur letzten Untersuchung

erschieden sie aber nicht. Der bei der ausgedehnten und chronischen Urtikaria des 2jährigen Mädchens beobachtete IgA-Mangel hörte später auf und ebenso geschah es beim mit toxischer Grippe behandelten Säugling. In dem letzterwähnten Fall bestand allerdings die Möglichkeit, daß der Säugling — den wir ja früher nicht untersucht haben — in jene Gruppe gehörte, in der IgA auch physiologisch später und in langsamerem Tempo produziert wird.

Einen besonderen Abschnitt bildet der isolierte IgA-Mangel der an einer Resorptionsstörung leidenden Patienten. In unserem Material kamen primäre Malabsorption, Zöliakie, Giardiasis und vorübergehender postin-



fektiöser Zustand vor. Mit der bei diesen Krankheiten beobachteten Dysimmunglobulinämie befassen wir uns nicht so sehr wegen des isolierten IgA-Mangels, sondern eher im Interesse der Entscheidung der vielumstrittenen Frage, ob der bei Zöliakie und parasitären Darminfektionen beobachtbare Immunglobulinmangel primären oder sekundären Typs ist [15, 16, 20, 28, 41, 46, 63, 64]. Wir haben zwar keine Darmbiopsie vorgenommen, die Tatsache aber, daß sich nach medikamentöser Sanierung der Parasitose bzw. während der diätetisch erzielten Remission des Zöliakie-Syndroms der Serum-IgA-Spiegel normalisierte oder einen nahezu dem Altersdurchschnitt entsprechenden Wert erreichte, dürfte als ein Beweis dafür betrachtet werden, daß das Fehlen bzw. die niedrige Konzentration von IgA in diesen Krankheiten keine primäre, sondern eine Folgeerscheinung ist, und zwar die Folge jenes pathologischen Prozesses, welcher sich bei Helminthiase und noch mehr bei Zöliakie auf der Darmschleimhaut abspielt [46, 51, 54].

Auf die sekundäre Rolle von IgA weist auch der Umstand hin, daß den im Zustand der an Zöliakie leidenden Patienten eintreffenden Rückfällen zufolge die Verminderung der Serum-IgA-Konzentration intermittierenden Typs wird und sich zu der nach bakterieller Enteritis auftretenden Resorptionsstörung in manchen Fällen ein IgA-Mangel gesellt.

Durch unsere Feststellung wird auch die frühere Beobachtung unterstützt, laut der zwischen der IgA-

Konzentration des Serums und der Sekrete eine Parallelität besteht [8, 30, 32, 33, 55, 60]. Daraus wäre einerseits zu folgern, daß sich die für den IgA-Mangel verantwortliche Störung auch auf das lokale Immunsystem verbreitet, andererseits besteht auch die Möglichkeit, daß die IgA-Produktion der Plasmazellen des Darmtrakts in der Ausbildung des Serum-IgA-Spiegels teilnimmt [20, 33, 38].

Aufgrund des Gesagten darf festgestellt werden, daß im Routine-Krankenmaterial häufig eine vorübergehende oder chronische Dysimmunglobulinämie vorkommt. Die Rolle des Immunglobulinmangels in der Aufrechterhaltung des betreffenden pathologischen Zustands kann nur durch mannigfaltige Untersuchungen, langfristige Beobachtung und nicht zuletzt anhand des therapeutischen Erfolgs bewiesen werden.

#### LITERATUR

1. AMMAN, A. J., GAIN, W. A., ISHIZAKA, HONG, R., GOOD, R. A.: Immunglobulin E deficiency in ataxia teleangiectasia. *New Engl. J. Med.* **281**, 469 (1969).
2. BACHMANN, R.: Studies on the serum Gamma-A-globulin level. III. The frequency of agamma-A-globulinaemia. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* **17**, 316 (1965).
3. BACKHAUSZ, R., MERÉTEY, K.: Immunograms of normal and pathologic human sera. In: *Proceedings of the Fourth Congress of the Hungarian Association of Microbiologists*. Akadémiai Kiadó, Budapest 1964.
4. BACKHAUSZ, R., KOLTAY, M., BÁTORY, G., TÓTH, G.: Paragammaglobulinämie charakterisiert durch die Bildung von Gammaglobulin mit defizienter Antigenität, Mangel an Beta-2-M-Globulin und ein partielles Antikörpermangel-syndrom. *Folia haemat. (Lpz.)* **86**, 298 (1966).



5. BACKHAUSZ, R.: Az immunoglobulin-kutatás aktuális kérdései. *Orv. Hetil.* **109**, 2241 (1968).
6. BARANDUN, S., COTTIER, H., HÄSSIG, A., RIVA, G.: Das Antikörpermangel-syndrom. Benno Schwabe, Basel-Stuttgart 1959.
- 6a. BLANKENSHIP, W. J., CASSADY, G., SCHAEFER, J.: Serum gamma-M-globulin responses in acute neonatal infections and their diagnostic significance. *J. Pediat.* **75**, 1271 (1969).
7. BLECHER, T. E., SOOTHILL, J. F., VOYCE, M. A., WALKER, W. H. C.: Antibody deficiency syndrome: a case with normal immunoglobulin levels. *Clin. exp. Immunol.* **3**, 47 (1968).
8. BRANDTZAEG, P., FJELLANGER, I., GJERULDSSEN, S. T.: Immunoglobulin M: Local synthesis and selective secretion in patients with immunoglobulin A deficiency. *Science* **160**, 789 (1968).
9. BURTIN, P., BUFFE, D., GRABAR, P.: Les hypogammaglobulinémies atypiques (hypogammaglobulinémies récessives non liées en sexe). Étude immunochimique et génétique. *Ann. Inst. Pasteur* **106**, 519 (1964).
10. BUSER, F., BÜTLER, R., DU PAN, R. M.: Susceptibility to infection and IgA deficiency in the infant. *J. Pediat.* **72**, 29 (1968).
11. BÜRGI, H., TRECHSEL, K., REGLI, J.: Zur Frage der endogenen Infektabwehr bei der chronischen asthmoiden Bronchitis. *Schweiz. med. Wschr.* **98**, 1361 (1968).
12. CASSIDY, J. T., BURT, A., PETTY, R., SULLIVAN, D.: Selective IgA deficiency in connective-tissue diseases. *New Eng. J. Med.* **280**, 275 (1969).
13. CHANDRA, R. K., KAVERAMMA, B., SOOTHILL, J. F.: Generalised non-progressive vaccina associated with IgM deficiency. *Lancet* **1**, 687 (1969).
14. COOPER, M. D., PEREY, D. Y., PETERSON, R. D. A., GABRIELSEN, A. E., GOOD, R. A.: In: Bergsma, D., Good R. A. (eds.): Immunologic deficiency diseases in man. The National Foundation, New York 1968.
15. CRABBÉ, P. A., HEREMANS, J. F.: The distribution of immunoglobulin containing cells along the human gastrointestinal tract. *Gastroenterology* **51**, 305 (1966).
16. CRABBÉ, P. A., HEREMANS, J. F.: Selective IgA deficiency with steatorrhea. *Amer. J. Med.* **42**, 319 (1966).
17. CSORBA, S., JEZERNICZKY, J., HARSÁNYI, M., DVORÁČEK, É.: Különböző infectiók immunháttere újszülött- és csecsemőkorban. *Gyermekgyógyászat* **22**, 489 (1971).
18. CSORBA, S., JEZERNICZKY, J., DVORÁČEK, É.: Serum transferrin, serum iron and total iron binding capacity: the role of transferrin in nonspecific immune defence. *Acta paediat. Acad. Sci. hung.* **14**, 291 (1973).
19. DURANT, J. R., EISNER, J. W., TASSONI, E. M., SMALLEY, R. V.: "Asymptomatic" type I dysgammaglobulinemia in siblings. *Ann. intern. Med.* **68**, 867 (1968).
20. EIDELMAN, S., DAVIES, S. D., LAGUNOFF, D., RUBIN, C. E.: The relationship between intestinal plasma cells and serum immunoglobulin A (IgA) in man. *J. clin. Invest.* **45**, 1003 (1966).
21. ELLIS, E. F., ROBBINS, J. B.: "Qualitative" immunoglobulin deficiency disease. *J. Allergy* **39**, 115 (1967).
22. FEINGOLD, M., SCHWARTZ, R. S., ATKINS, L., ANDERSON, R., BARTSOCAS, CH. S., PAGE, D. L., LITTLEFIELD, J. W.: IgA deficiency associated with partial deletion of chromosome 18. *Amer. J. Dis. Child.* **117**, 129 (1969).
23. FRANCOIS, R., ROSENBERG, D., BERTRAND, J.: Insuffisance surrénalienne et carence immunitaire. *Minerva pediat.* **19**, 584 (1967).
24. FRANCOIS, R., ROSENBERG, D., CREYSSEL, R., MANUEL, Y.: Syndrome d'infection à répétition par carence en beta a-A-globulines. *Arch. franç. Pédiat.* **22**, 913 (1965).
25. FREI, PH. C.: Agamma-A-globulinémie chez une patiente polyallergique. *Schweiz. med. Wschr.* **97**, 1460 (1967).
26. FUDENBERG, H. H., HIRSCHORN, K.: Agammaglobulinemia: some current concepts. *Med. Clin. N. Amer.* **49**, 1533 (1965).
27. GABRIELSEN, A. E., COOPER, M. D., PETERSON, R. D. A., GOOD, R. A.: In: Miescher, P. A., Müller-Eberhard, H. J. (eds): Textbook of immunopathology. Vol. 2. Grune and Stratton, New York 1969.
28. GILBERT, C., HONG, R.: Qualitative and quantitative immunoglobulin deficiency. *Amer. J. Med.* **37**, 602 (1964).
29. GOLDBERG, L. S., BARNETT, E. V., FUDENBERG, H. H.: Selective absence of IgA: a family study. *J. Lab. clin. Med.* **72**, 204 (1968).
30. GOLDBERG, L. S., DOUGLAS, S. D., FUDENBERG, H. H.: Studies on salivary gamma-A in agammaglobulinaemia. *Clin. exp. Immunol.* **4**, 579 (1969).
31. GOLDMAN, A. S., RITZMANN, S. E., HOUSTON, E. W., SIDWELL, S., BRAT-CHER, R., LEVIN, C.: Dysgammaglobu-



- linemic antibody deficiency syndrome. *J. Pediat.* **70**, 16 (1967).
32. HANSEN, L. A.: In: Bergsma, D., Good, R. A. (eds): Immunologic deficiency diseases in man. The National Foundation, New York 1968.
  33. HEREMANS, J. F., CRABBÉ, P. A.: In: Bergsma, D., Good, R. A. (eds): Immunologic deficiency diseases in man. The National Foundation, New York 1968.
  34. HERMANS, P. E., HUIZENGA, K. A., HOFFMAN, H. N., BROWN, A. L., MARKOWITZ, H.: Dysgammaglobulinemia associated with nodular lymphoid hypoplasia of the small intestine. *Amer. J. Med.* **40**, 78 (1966).
  35. HILMAN, B. C., MANDEL, I. D., MARTINEZ-TELLO, F. J., LIEBER, E.: Familial hypogammaglobulinemia. *Ann. Allergy* **27**, 393 (1969).
  36. HITZIG, W. H.: Die Plasmaproteine in der klinischen Medizin. Springer Verlag, Berlin—Göttingen—Heidelberg 1963.
  37. HITZIG, W. H., BARANDUS, S., COTTIER, H.: Die schweizerische Form der Agammaglobulinämie. *Ergebn. inn. Med. Kinderheilk.* **27**, 79 (1968).
  38. HOBBS, J. R.: Immunoglobulins and malabsorption. *Proc. roy. Soc. Med.* **62**, 982 (1969).
  39. HOBBS, D. G., MILNER, R. D., WATT, T. J.: Gamma-M deficiency predisposing to meningococcal septicaemia. *Brit. med. J.* **4**, 583 (1967).
  40. HOOFT, C., DE HAUWERE, R., BURTIN, P.: Dysgammaglobulinémie familiale. *Ann. Pédiat.* **43**, 439 (1967).
  41. HUIZENGA, K. A., WOLLAEGER, E. E., GREEN, P. A., MCKENZIE, B. F.: Serum globulin deficiencies in non-tropical sprue with report of two cases of acquired agammaglobulinemia. *Amer. J. Med.* **31**, 572 (1961).
  42. KOLTAY, M., BACKHAUSZ, R., SZABÓ, L., BÁTORY, G., NAGY, M.: Isolierter Beta-2A-Globulinmangel und partielles Antikörpermangelsyndrom. *Z. Kinderheilk.* **89**, 251 (1964).
  43. KOLTAY, M., OSVÁTH, P.: Severe bronchial asthma in a child with IgA (Beta-2A) deficiency. *Allergie u. Asthma* **13**, 151 (1967).
  44. KOSICKA, M., MICHALEWSKA, D., JANISCH, R.: Abt-Letterer-Siwe-Krankheit mit Agammaglobulinämie A und B bei einem 18 Monate alten Kind. *Msehr. Kinderheilk.* **116**, 621 (1968).
  45. KOUVALAINEN, K., BACKMAN, A., REHTJÄRVI, K.: Chronic moniliasis, pyoderma and impaired capacity to form gamma-M antibodies. *Ann. Paediat. Fenn.* **12**, 256 (1966).
  46. MIETENS, C.: Immunologische Aspekte der Coeliakie. *Pädiat. u. Pädol.* **8**, 68 (1973).
  47. NEZELOF, C.: Classification des maladies immuno-déficitaires. *Arch. franç. Pédiat.* **25**, 781 (1968).
  48. RIND, H., MASHOFF, G., SAVTEKIN, T.: Infekte durch IgA-Mangel? V. Internationaler Kongreß für Infektionskrankheiten, Wien 1970. *Selecta* **16**, 1377 (1971).
  49. ROCKEY, J. H., HANSON, L. A., HEREMANS, J. F.: Beta-2A aglobulinemia in two healthy men. *J. Lab. clin. Med.* **63**, 205 (1964).
  50. ROSEN, F. S.: The lymphocyte and the thymus gland: congenital and hereditary abnormalities. *New Engl. J. Med.* **279**, 643 (1968).
  51. ROSSIPAL, E.: Nachweis von präzipitierenden Antikörpern gegen wäßrige Mehlextrakte bei Coeliakie. *Z. Kinderheilk.* **110**, 188 (1971).
  52. RUVALCABA, R. H. A., THULINE, H. C.: IgA absence associated with short arm deletion of chromosome No. 18. *J. Pediat.* **74**, 964 (1969).
  53. SCHUMACHER, M. J., DREHER, G. H., SIMONS, M. J.: Thymic hypoplasia and immunoglobulin synthesis. *Aust. Paediat. J.* **4**, 252 (1968).
  54. SHMERLING, D. H.: Die Coeliakie (Eine Übersicht). *Internist* **6**, 46 (1965).
  55. SOUTH, M. A., COOPER, M. D., HONG, R., WOLLHEIM, F. A., GOOD, R. A.: In: Bergsma, D., Good, R. A. (eds): Immunologic deficiency diseases in man. The National Foundation, New York 1968.
  56. STIEHM, E. R., FUDENBERG, H. H.: Clinical and immunologic features of dysgammaglobulinemia type I. Report of a case diagnosed in the first year of life. *Amer. J. Med.* **49**, 805 (1966).
  57. STOCKER, F., AMMANN, P., ROSSI, E.: Selective gamma-A-globulin deficiency, with dominant autosomal inheritance in a Swiss family. *Arch. Dis. Childh.* **43**, 585 (1968).
  58. STOELINGA, G. B. A.: Dysgammaglobulinaemie Typus 5 (Das Antikörpermangelsyndrom bei Fehlen von IgM). *Pädiat. u. Pädol.* **4**, 77 (1968).
  59. STOELINGA, G. B. A., MUNSTER, P. J. J., SLOFF, J. P.: Antibody deficiency syndrome and autoimmune haemolytic anaemia in a boy with isolated IgM deficiency dysimmunoglobulinaemia type Acta paediat. scand. **58**, 352 5. (1969).
  60. TENNENBAUM, J. I., ST. PERRE, R. L., CERILLI, G. J.: Chronic pulmonary



- disease associated with an unusual dysgammaglobulinaemia. Clin. exp. Immunol. **3**, 983 (1968).
61. TÜRK, E., WIERSBITZKY, S.: Das IgA- und IgG-System bei spastischer Bronchitis im Kindesalter. Dtsch. med. Wschr. **94**, 2554 (1969).
62. VYAS, G. N., PERKINS, H. A., FUDENBERG, H. H.: Anaphylactoid transfusion reactions associated with anti-IgA. Lancet **2**, 312 (1968).
63. WAGNER, A., GROSSMANN, H. D.: Malabsorptionssyndrom bei partiellem Immunglobulinmangel (IgA-Defekt). Dtsch. med. Wschr. **94**, 2023 (1969).
64. WEST, C. D., HONG, R., HOLLAND, N. H.: Immunoglobulin levels from the newborn period to adulthood and in immunoglobulin deficiency states. J. clin. Invest. **41**, 2054 (1962).
65. WEST, C. D.: Comment on IgA deficiency and susceptibility to infection. J. Pediat. **72**, 153 (1968).
66. WINKLER, K.: Herpes simplex Encephalitis bei einem Frühgeborenen mit völligem Fehlen des Immunglobulins IgA. Mschr. Kinderheilk. **117**, 87 (1969).
67. YANEF, P.: Hypogammaglobulinémie familiale et plus spécialement gamma M-hypoglobulinémie. Praxis **55**, 759 (1966).
68. ZOUMBOULAKIS, D., ANAGNOSTAKIS, D., ARSENI, A., NICOLOPOULOS, D., MATSANIOTIS, N.: Gentamycin treatment of purulent meningitis in neonates and infants. Acta paediat. scand. **62**, 55 (1973).

DR. S. CSORBA

Gyermekklinika

4012 Debrecen, Ungarn