

Gewebereaktion der Dünndarmschleimhaut bei mit Antikörpermangel verbundenen Resorptionsstörungen

Von

B. SZABÓ, J. SZABÓ, S. CSORBA, I. ILYÉS und JUDIT JEZERNICZKY

Kinderklinik und Pathologisch-Anatomisches Institut
der Medizinischen Universität
Debrecen

(Eingegangen am 3. Januar 1979)

Die Darmschleimhaut ist eine wichtige Barriere, die dementsprechend eine defensive Aufgabe erfüllt. Um dieser Frage näher zu kommen, wurden die Gestaltung der Immunglobuline des Serums und des Dünndarmsaftes untersucht. Bei primärer Malabsorption — vor allem bei Zöliakie — wurde eine verminderter sekretorischer IgA-Spiegel gefunden.

Bei an primärer Resorptionsstörung leidenden Patienten ließen sich dem klinischen Verlauf entsprechend, histologisch drei Stufen unterscheiden:

1. subepitheliale Infiltration,
2. subtotale Atrophie des Epithels, mit subepithelialer Infiltration,
3. totale Zottenatrophie, mit subepithelialer, rundzelliger Infiltration.

Dünndarmepithel und -subepithel erfüllen zahlreiche Funktionen. Ihre primäre Aufgabe besteht aus der Gewährleistung der transmittierbaren Form der partiell bereits verdauten Nahrung und ihrer aktiven bzw. passiven Transmission, schließlich beteiligen sie sich an der Aufrechterhaltung des lokalen Abwehrsystems des Organismus. Auf die Aktivität der Epithelzellen weist auch der Umstand hin, daß sie sich 5täglich umsetzen und an ihre Stelle neue treten, die ihre Funktion übernehmen. Diese Tätigkeit setzt eine intakte Struktur und eine normale Funktion voraus: nur bei intakter Struktur sind die normale enzymatische Tätigkeit der Darmschleimhaut und ihre lokale Abwehrbereitschaft gesichert.

Falls diese Funktionen eine Schädigung erleiden, kann sich eine Enzymdefizienz entwickeln. Da unsere früheren Untersuchungen zur Erkenntnis führten, daß bei Resorptionsstörungen, besonders bei gliadinsensitiver Zöliakie unter den Serum-Immunglobulinen das IgA entweder fehlt oder nur in niedriger Konzentration anwesend ist — lag es auf der Hand den Zusammenhang zu untersuchen, der zwischen dem in der lokalen Abwehr der Darmschleimhaut eine wichtige Rolle spielenden sekretorischen IgA und dem histologischen Bild bzw. der immunochemischen Reaktion des Materials besteht.

Tabelle I zeigt, in wieviel Fällen in den einzelnen Krankheitsbildern — im Vergleich zum gesunden Altersge-

TABLE I

Verzeichnis der Abbildungen
Gestaltung des IgA-Spiegels des Dünndarmsekrets bei Zöliakie
und sekundärer Malabsorption

Krankheitsbild	Anzahl der Fälle		IgA			
	Serum	Dünndarm- saft	Serum		Dünndarmsaft	
			Vermin- dert	Fehlt	Vermin- dert	Fehlt
Zöliakie	18	15	4	1	7	3
Andere Resorptionsstörungen	28	9	1	0	3	1
Parasitose	17	5	3	1	2	2
Allergischer Durchfall	36	12	1	0	2	0
Ekzem	15	8	1	1	1	1
Insgesamt	114	49	10	3	15	7
Prozent			8.8	2.65	30.6	14.3

nossen — das Serum-IgA (114 Patienten) bzw. das sekretorische IgA (49 Patienten) fehlte, oder in niedriger Konzentration anwesend war. Die Anführung von absoluten Werten hätte wegen des zwischen den Patienten bestehenden großen Altersunterschie-

des bei der Beurteilung der normalen oder niedrigen IgA-Konzentration zu irrealen Ergebnissen geführt. Sowohl im Serum als auch im Sekret betrachteten wir jene IgA-Werte für erniedrigt, die sich unter dem 3. Lebensjahr für weniger als 30% und jenseits die-

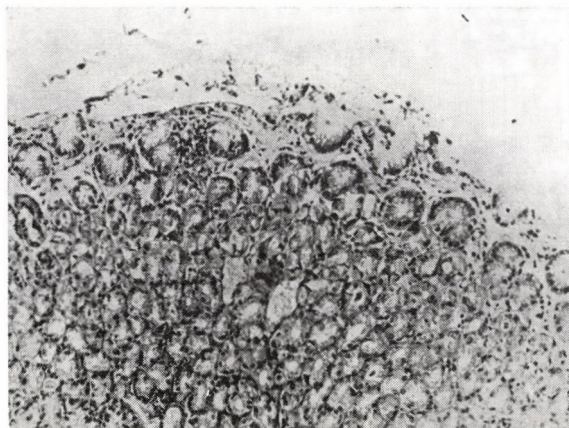


ABB. 1. J. G. 1-jähriger Patient. Histologisches Bild des Dünndarms: subepitheliale Infiltration. Hämatoxylin-Eosin-Färbung, $\times 240$

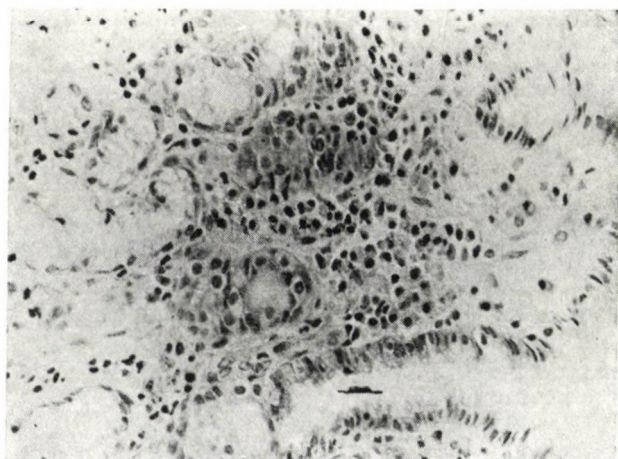
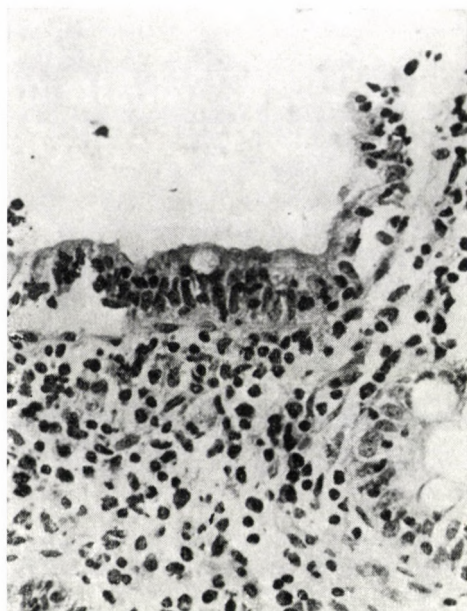


ABB. 2 Histologisches Bild des Dünndarms eines 18-monatigen (Bild a. oben) und eines 14monatigen (Bild unten.) Patienten: subtotale Atrophie des Darmepithels, Verlängerung der Lieberkühnschen Krypten, subepitheliale, rundzellige Infiltration. Hämatoxylin-Eosin-Färbung, $\times 720$

ses Alters für weniger als 50% erwiesen. Die IgA-werte im Serum und im Sekret gestalten sich nicht parallel, indem im Sekret sowie Verringe-

rung als auch Mangel häufiger vorkamen.

Des weiteren wollen wir anhand des Darmschleimhautbildes unserer 42

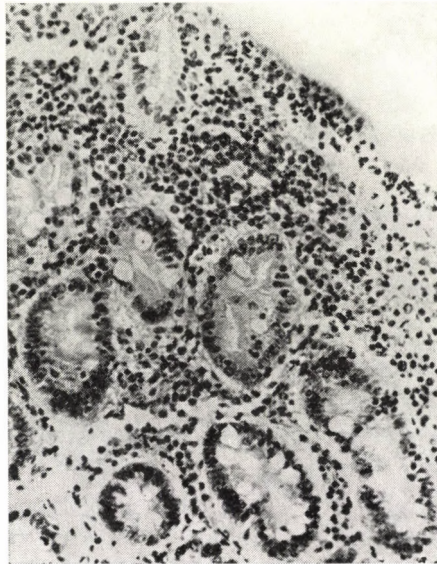


ABB. 3. 1-jähriger Patient; histologisches Bild des Dünndarms: totale Zottenatrophie mit subepithelialer, rundzelliger Infiltration. Hämatoxylin-Eosin-Färbung, $\times 720$

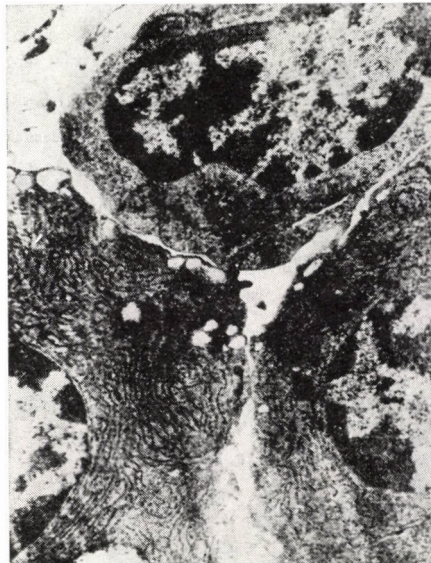


ABB. 4. Elektronenmikroskopische Aufnahme des in Abb. 3 dargestellten Präparates: Plasmazellen. Vergr. $\times 5000$

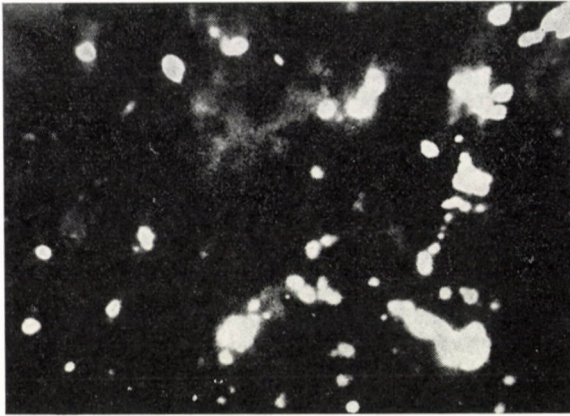


ABB. 5. 15jähriger Patient; mit Immunfluoreszenz verfertigtes Bild des Dünndarms: bedeutende IgA-Partikel im Subepithel

an Malabsorption leidenden Patienten verschiedene Typen darstellen und gleichzeitig auch demonstrieren, daß die Weiterentwicklung der bisher angewandten Differenzierung der subtotalen und totalen Zottenatrophie möglich und zweckdienlich ist [1, 8].

Subepitheliale Infiltration: Die Darmwand zeigt nur geringe morphologische Veränderungen; im wesentlichen läßt sich nebst normalem Epithel subepitheliale zellige Infiltration beobachten (Abb. 1).

Subtotale Epithelatrophie mit subepithelialer Infiltration: Nebst subtotaler Epithelatrophie treten die Verkürzung der Zotten, die Verlängerung der Lieberkühnschen Krypten und ausgeprägte subepitheliale, rundzellige Infiltration in Erscheinung (Abb. 2).

Totale Zottenatrophie mit subepithelialer, rundzelliger Infiltration: Nebst totaler Zottenatrophie und ausgeprägter subepithelialer, rundzelliger Infiltration sind zahlreiche Plasmazellen zu beobachten (Abb. 3, 4).

Schließlich zeigen wir ein mittels Immunfluoreszenz-Technik verfertigtes Bild einer Darmschleimhaut, wo bedeutende IgA-Partikel ersichtlich sind (Abb. 5).

BESPRECHUNG

Im lokalen Schutz der Schleimhäute, die Darmschleimhaut inbegriffen, spielt das sekretorische IgA eine bedeutende Rolle [2, 3, 9, 11]. Diese Abwehrfunktion ist vor allem bei jenen pathologischen Zuständen wichtig, in denen die Ursache und/oder die Folgen der Krankheit auch mit dem Niveau des lokalen Schutzes in Zusammenhang gebracht werden können. Inbezug auf den Darmkanal ist die Malabsorption ein solcher Zustand [4]. Da aber bei den Resorptionsstörungen des Kindesalters — vor allem bei Zöliakie — bisher fast ausschließlich die Serum-Immunglobuline analysiert wurden [7, 12], hielten wir als Fortsetzung unserer

früheren Untersuchungen die Gegenüberstellung der Gestaltung des sekretorischen IgA-Spiegels und des histologischen Bildes für notwendig.

Unsere Ergebnisse führten zur Feststellung, daß das für den lokalen Schutz der Darmschleimhaut verantwortliche IgA bei Resorptionsstörungen verschiedener Ätiologie — hauptsächlich bei gliadinsensitiver Zöliakie — entweder in niedrigerer Konzentration anwesend ist oder fehlt, ebenso wie das Serum-IgA desselben Patienten oder das sekretorische IgA der vom Standpunkt der Funktion des Magen-Darmtrakts aus gesunden Altersgenossen. Da die Schwere des histologischen Bildes mit dem sekretorischen IgA-Wert nicht unbedingt im Einklang steht, bleibt die Frage auch weiterhin offen, ob in gewissen Fällen nicht gerade der IgA-Mangel Möglichkeiten zur Penetration der verschiedenen Antigene, zur Auslösung des allergischen geweberstörenden Prozesses bzw. zur Entwicklung der Malabsorption schafft. Dies spricht aber selbstverständlich nicht gegen die Möglichkeit, daß die sekretorische IgA-Defizienz als eine Folge der Gewebeschädigung auch sekundär zustandekommen kann; durch diesen Prozeß wird indessen der lokale Schutz der Darmwand weiter beeinträchtigt.

Beginn, Schwere, Remission und Heilung des Krankheitsbildes stehen mit dem histologischen Bild in engem Kontakt, als mit der Gestaltung des sekretorischen IgA. Auf diese Weise ist der zellulären und Gewebeanalyse nicht nur in diagnostischer

Hinsicht, sondern auch vom Standpunkt des Krankheitsverlaufs, der Therapie und der Prognose eine Bedeutung beizumessen. Deshalb halten wir es für beachtenswert, daß wir anhand der Analyse des histologischen Bildes unserer 42, an Malabsorption leidenden Patienten die Differenzierung der subtotalen und totalen Zottenatrophie weiter verfeinern konnten. Die von uns registrierten drei histologischen Stufen harmonisieren mit dem klinischen Bild besser, außerdem bieten sie mehr Möglichkeiten zu therapeutischen Erwägungen.

Patienten, die an den unter der Bezeichnung »subepitheliale Infiltration« beschriebenen minimalen Gewebeschädigungen leiden sind, indem sie eine Zöliakie-Diät erhalten, klinisch symptomfrei und die meisten von ihnen sind nicht einmal an eine lebenslängliche Diät angewiesen.

Die mit subepithelialer Infiltration einhergehende subtotale Epithelatrophy konnte meistens in den im frühen Alter diagnostizierten Fällen beobachtet werden, während in den spät diagnostizierten Fällen, die nur schwer zur Remission zu bewegen waren und häufig rezidivierten, die Darmschleimhaut totale Zottenatrophie mit subepithelialer, rundzelliger Infiltration zeigte.

Eine weitere Frage ist die mittels Immunfluoreszenz nachweisbare Deposition des IgA in die Gewebe. Diese Erscheinung bietet im Zusammenhang mit den vorliegenden Beobachtungen einerseits eine Erklärung für den vom Maß der Gewebeschädigung unabhängigen IgA-Mangel, an-

derseits weist sie darauf hin, daß die Zöliakie eine immunkomplexe Krankheit ist [6, 10].

LITERATUR

1. BECK, K., DISCHLER, W., HELMS, M., OHLERT, W.: Farbatlas der Endoskopie und Biopsie des Darmes. Schattauer Verlag, Stuttgart 1973.
2. BELLANTI, J. A., WASHINGTON, D. C.: Role of local gamma-A-immunoglobulins in immunity. *Amer. J. Dis. Child.* **115**, 239 (1968).
3. BULL, D. M., BIENENSTOCK, J., TOMASI, T. B. jr.: Studies on human intestinal immunoglobulin A. *Gastroenterology* **60**, 370 (1971).
4. CRABBÉ, P. A., HEREMANS, J. F.: Normal and defective production of immunoglobulins in the intestinal tract. In: *Intestinal absorption and malabsorption*. D. H. SMERLING, H. BERGER and A. PRADER, eds. Karger Verlag, Basel—New York 1968.
5. CSORBA, S., JEZERNICZKY, J., DVORÁČSEK, É., SZABÓ, B., LAKATOS, L.: Dysimmunoglobulinämien im Säuglings- und Kindesalter. *Acta paediat. Acad. Sci. hung.* **15**, 211 (1974).
6. DOE, W. F., BOOTH, C. C., BROWN, D. L.: Evidence for complement-binding immune complexes in adult coeliac disease, Crohn's disease, and ulcerative colitis. *Lancet* **1**, 402 (1973).
7. GRANDITSCH, G., WICK, G.: Immunologische Studien an Kindern mit Coeliakie. *Klin. Pädiat.* **18**, 408 (1976).
8. HARMS, K.: Die Bedeutung des oralen d-Xylose-Testes in der Diagnostik und Verlaufskontrolle der Cöliakie. *Z. Kinderheilk.* **114**, 227 (1973).
9. HEIN, H.: Sekretorisches Immunglobulin A: Aufbau und Bedeutung. *Fortschr. Med.* **93**, 866 (1975).
10. KÁVAI, M., CSORBA, S., SZABOLCS, M., JEZERNICZKY, J., FÉSÜS, L., SZABÓ, B.: Association of precipitins and coeliac disease. *Acta allerg. (Kbh.)* **32**, 395 (1977).
11. KNOKE, H.: Zur Diagnostik des Malabsorptionssyndroms. *Z. inn. Med.* **29**, 16 (1974).
12. MIETENS, C.: Untersuchungen der Immunglobuline bei Patienten mit Cöliakie. *Msehr. Kinderheilk.* **117**, 4 (1969).

DR. B. SZABÓ

P.O.B. 32

H-4012 Debrecen, Ungarn