

Kurze Mitteilung

Speicherzellen bei An-alpha₁-Lipoproteinämie

J. LAISSE, H. KUMMER und J. HODLER

Pathologisches Institut der Universität,
Hämatologisches Zentrallaboratorium des Inselspitals
und Klinisch-Pathologische Abteilung der Universität Bern

Eingegangen am 15. Januar 1968

Foam Cells in An-Alpha₁-Lipoproteinemia

Summary. Familial high-density lipoprotein deficiency (an- α_1 -lipoproteinemia, Tangier disease) was incidentally discovered in a 40-year-old man of Swiss and German extraction.

Zusammenfassung. Ein Fall von An-alpha₁-Lipoproteinämie (Tangier-Krankheit), dem ersten seiner Art außerhalb des angelsächsischen Sprachgebiets, wurde bei einem 40jährigen Mann schweizerischer und deutscher Abstammung zufällig entdeckt. Den ersten Hinweis auf das Vorliegen einer Lipidstoffwechselstörung ergab der biotische Nachweis von Schaumzellen im Bereich des reticuloendothelialen und histiocytären Systems.

Defekthypoproteinämien verdienen unser Interesse besonders wegen des Einblicks, den sie uns in die physiologische Funktion des oder der fehlenden Plasma-proteine vermitteln. Beim nachfolgend dargestellten, zufällig entdeckten Fall, dem ersten seiner Art außerhalb des angelsächsischen Sprachgebiets, ging der Hinweis auf das Vorliegen einer Lipoidstoffwechselstörung von mikroskopischen Befunden aus.

Befunde

Bei dem sonst anscheinend gesunden 40jährigen Mann schweizerischer und deutscher Abstammung wurde wegen eines seit ungefähr 25 Jahren bestehenden leichten Ikterus eine *Leberbiopsie* durchgeführt. Als wichtigster Befund fanden sich zwischen den Leberzellplatten einzeln oder zu Gruppen gelagerte Schaumzellen (Abb. 1a und b, 2). Ihr Durchmesser beträgt zwischen 15 und 30 μ . Die Kerne sind rundlich, oval oder nierenförmig, mit lockerer Chromatinstruktur und einem bis zwei kleinen Nucleolen. Das reichliche Cytoplasma zeigt eine auf-fallend schaumige Beschaffenheit und enthält reichlich Scharlachrot-, etwas Turnbull- und spärlich PAS-positives Material. Bei Betrachtung im polarisierten Licht treten zahlreiche intracytoplasmatische Malteserkreuze zutage. Außerdem besteht eine mäßige Hämosiderose der Kupfferschen Sternzellen. Im übrigen wurden keine erheblichen pathologischen Veränderungen festgestellt, im einzelnen fehlen Zeichen einer Entzündung oder eines Parenchymshadens. Es ließen sich auch keine Gaucher-Zellen und keine granulomatösen Herde erkennen.

Im Laufe hämatologischer Untersuchungen war eine Thrombopenie festgestellt worden, die zu einer *Knochenmarkpunktion* Anlaß gab. Auch im Knochenmarksausstrich fanden sich zahlreiche schaumige Speicherzellen (Abb. 2b).

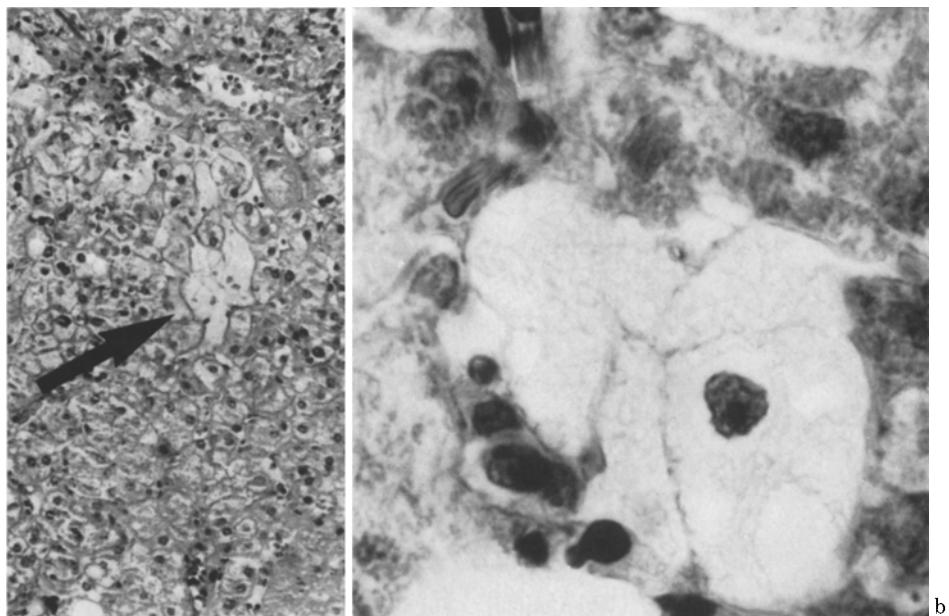


Abb. 1. a Lebergewebe mit einzeln oder zu kleinen Gruppen (Pfeil) gelagerten Schaumzellen (Hämalaun-Eosin, Vergr. 180fach). b Leber: die einzelnen Vacuolen im Cytoplasma der Schaumzellen messen bis $2\text{ }\mu$ im Durchmesser (Hämalaun-Eosin, Vergr. 1500fach)

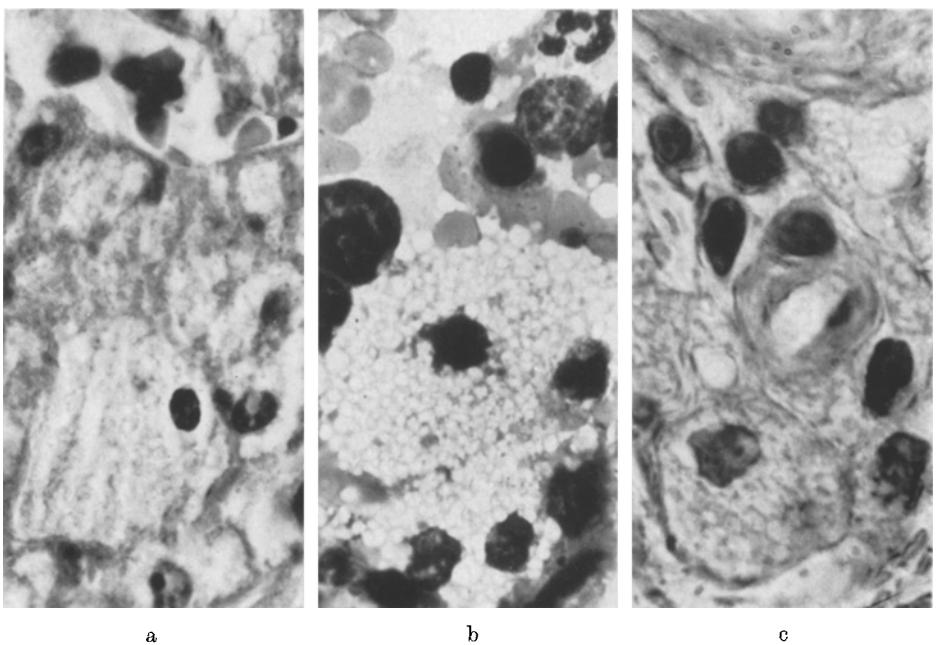


Abb. 2. a Einzelne Schaumzellen zwischen den Leberzellplatten (Hämalaun-Eosin, Vergr. 1000fach). b Zwei Schaumzellen im Knochenmarksausstrich: die einzelnen cytoplasmatischen Vacuolen messen hier bis $3\text{ }\mu$ im Durchmesser (May-Giemsa, Vergr. 1000fach). c Kleinere, perivasculär gelagerte Schaumzellen in der Haut (Methacrylateschnitt, PAS-Trichrom nach HOTCHKISS, Vergr. 1500fach)

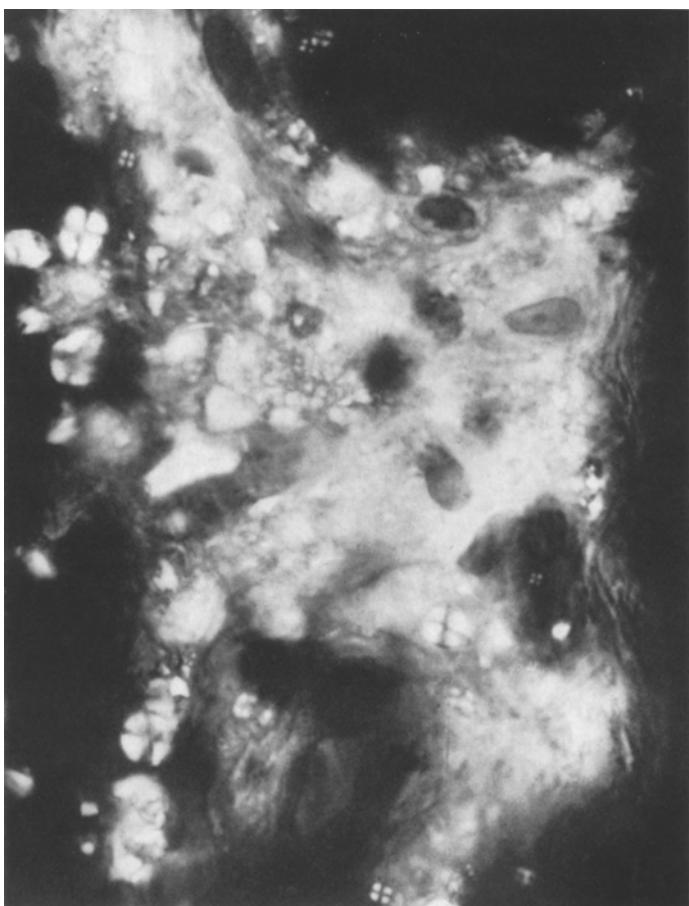


Abb. 3. Gefrierschnitt eines Hautstücks im polarisierten Licht. Zahlreiche perivasculäre Schaumzellen mit doppeltbrechenden Lipoiden. Mehrere Malteserkreuze (Vergr. 1000fach)

Die später an einer inspektoriisch unauffälligen Stelle des Rückens durchgeföhrte *Hautbiopsie* ergab wiederum das Vorliegen mehrerer, vorwiegend perivasculär gelagerter, gleichartiger Schaumzellen (Abb. 2 und 3). Das Cytoplasma der Speicherzellen färbte sich bei der histochemischen Reaktion nach SCHULTZ intensiv grün.

Auf Grund des Leberbefundes wurde eine *Abklärung des Lipoidstoffwechsels* vorgeschlagen. Die Cholesterinbestimmung im Plasma ergab den niedrigen Wert von 61 mg/100 ml, bei normaler Esterquote. Die Phospholipid-Konzentration war vermindert, der Triglyceridspiegel aber normal. Die Kombination von Schaumzellenbildung in verschiedenen Organen und Hypocholesterinämie gilt als ziemlich kennzeichnend für die familiäre An-alpha₁-Lipoproteinämie.

Dieses Leiden wird nach dem Herkunftsland der ersten Fälle, der Insel Tangier in der Chesapeake Bay in USA, Tangier-Krankheit genannt (FREDRICKSON u. Mitarb., 1961). Auch in unserem Fall wurde das fast vollständige Fehlen der alpha₁-Lipoproteine im Blutplasma durch Immunoelektrophorese auf Agarplatte und im Ouchterlony-Test bei Anwendung eines

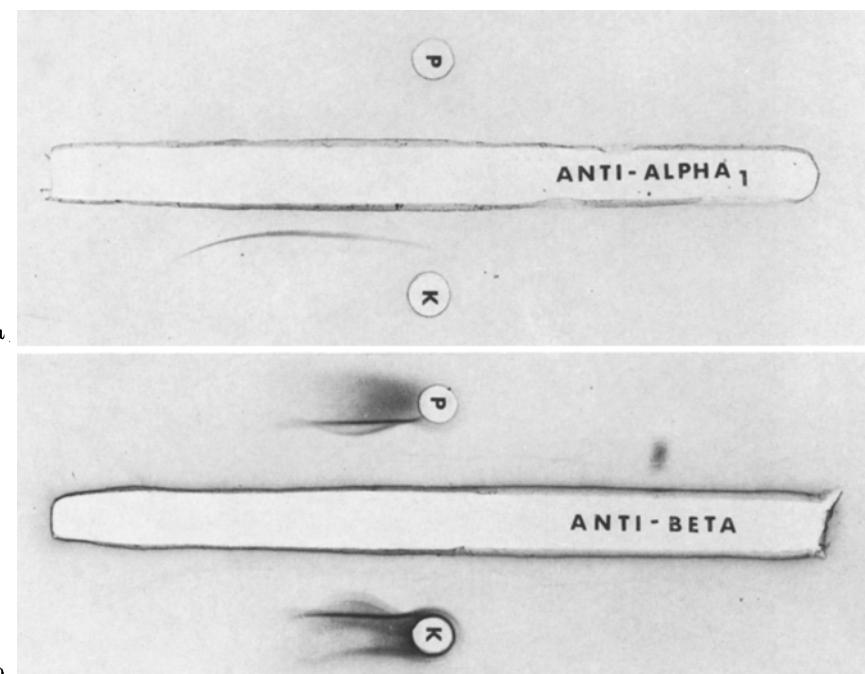


Abb. 4a u. b. Immunoelektrophorese auf Agar-Gel. Serum des Patienten (*P*) und einer normalen Kontrolle (*K*) gegen spezifische Anti-alpha₁- und Anti-beta-Lipoproteinsera (Fa. Boehringer, Marburg). a Mit Serum des Patienten (*P*) ließ sich gegen spezifisches Anti-alpha₁-Lipoproteinserum keine Präcipitationslinie zur Darstellung bringen. b Deutliche Präcipitationslinie mit Serum des Patienten (*P*) gegen spezifisches Anti-beta-Lipoproteinserum

spezifischen Anti-alpha₁-Lipoprotein-Serums nachgewiesen (Abb. 4). Ob sich die vorhandene alpha₁-Lipoprotein-Spur immunologisch vom normalen alpha₁-Lipoprotein, nicht aber vom alpha₁-Lipoprotein der bisher bekannt gewordenen Fälle von Tangier-Krankheit unterscheidet, werden weitere Untersuchungen zeigen (FREDRICKSON, pers. Mitt.).

Auch die nachträglich erfragten, zusätzlichen *anamnestischen Angaben* und die *klinischen Befunde* sprechen für das Vorliegen der erstmals im Jahre 1961 beschriebenen Tangier-Krankheit:

Die vor 24 Jahren entfernten, stark vergrößerten Tonsillen des Patienten fielen damals dem behandelnden Arzt durch ihre gelbe Farbe auf. Eine histologische Untersuchung blieb aus. Die Tonsillenreste zeigen aber heute noch einen deutlichen gelbgrauen Farbton.

Es besteht eine mäßige Splenohepatomegalie.

Die Cornea weisen bei Betrachtung mit der Spaltlampe eine zentrale, fleckig-diffuse Trübung auf.

Rectoskopisch fällt eine grau-gelbliche Marmorierung der Schleimhaut ins Auge.

Es finden sich leichte neurologische Störungen im Sinne einer asymmetrischen, rein motorischen Polyneuropathie.

Als wichtigste hämatologische Befunde seien die ausgeprägte Thrombopenie, die leichte Reticulocytose, das Fehlen einer Anämie, die verkürzte Überlebenszeit

der Erythrocyten und die starke Verminderung des Haptoglobinspiegels erwähnt (vgl. KUMMER u. Mitarb., 1968). Sie sprechen für eine voll kompensierte, chronische, wahrscheinlich splenogene Hyperhämolyse. Eine ähnliche hämolytische Störung wurde bisher nur in einem Fall von Tangier-Krankheit beobachtet (HOFFMAN und FREDRICKSON, 1965). Die vorwiegend indirekte Hyperbilirubinämie bei geringer peripherer Hämolyse deutet auf eine verzögerte Aufnahme des Bilirubins in der Leber hin. Eine derartige Störung könnte durch die verminderte Funktionstüchtigkeit schaumzellig umgewandelter reticuloendothelialer Zellen bedingt sein. Für eine medulläre Hämolyse und für einen Leberzellenschaden finden sich weder morphologische noch funktionelle Anhaltspunkte.

Hinweise auf den familiären Charakter der Tangier-Krankheit (FREDRICKSON u. Mitarb., 1964) ließen sich auch in unserem Fall finden: bei zwei Geschwistern der Mutter sowie beim Vater des Patienten wurden im Plasma niedrige alpha₁-Lipoproteinwerte gemessen.

Besprechung

Es sind bisher nur 8 Fälle dieser Krankheit in Nordamerika und ein einzelner in England beschrieben worden (FREDRICKSON u. Mitarb., 1961, 1964; HOFFMAN und FREDRICKSON, 1965; ENGEL u. Mitarb., 1967; KOCEN u. Mitarb., 1967). Ohne genaue Untersuchung vor allem der Lipoproteine des Blutes wäre unser Fall vermutlich als Speicherkrankheit unbekannter Art bezeichnet worden. Es liegt deshalb die Vermutung nahe, daß dieses Leiden weniger selten auftritt, als aus dem Schrifttum hervorgehen könnte. Die An-alpha₁-Lipoproteinämie stellt mit großer Wahrscheinlichkeit einen genetisch bedingten Synthesedefekt des normalen alpha₁-Apoprotein dar. Die Störung äußert sich überdies in der Produktion geringer Mengen eines antigenisch abnormen alpha₁-Lipoproteins (FREDRICKSON u. Mitarb., 1967). Familienuntersuchungen lassen annehmen, daß das Leiden autosomal recessiv vererbt wird, wobei das vollausgebildete Syndrom dem homozygoten Zustand entsprechen würde (FREDRICKSON u. Mitarb., 1964). Beim heterozygoten Krankheitsträger besteht eine mäßige Verminderung des alpha₁-Lipoproteins im Plasma, Schaumzellen fehlen aber.

Die Funktion der alpha₁-Lipoproteine ist noch weitgehend ungeklärt. Zusammen mit den beta-Lipoproteinen fällt ihnen wahrscheinlich die Rolle zu, die sonst unpolaren Glyceride und andere Lipide in Lösung zu bringen oder zu halten (FREDRICKSON u. Mitarb., 1967). Allerdings ist der Abtransport der exo- und endogenen Glyceride aus Dünndarm und Leber ins Blutplasma bei der An-alpha- im Gegensatz zur A-beta-Lipoproteinämie nicht betroffen. Der Ausfall des alpha₁-Lipoproteins äußert sich vielmehr in einer relativen Hyperglyceridämie, die möglicherweise auf einer gestörten Passage der Glyceride vom Blutplasma ins Gewebe beruht (FREDRICKSON u. Mitarb., 1967). Unklar bleiben auch die Mechanismen, die zur Speicherung von Cholesterinestern führen. Im Vergleich zu Kontrollpersonen konnte in Geweben von Patienten mit An-alpha₁-Lipoproteinämie keine verstärkte Cholesterinsynthese ermittelt werden (FREDRICKSON, 1966). Die Thesaurose dürfte deshalb in erster Linie auf Gleichgewichtsstörungen zwischen Blutplasma und Geweben beruhen. Das Fehlen des alpha₁-Lipoproteins könnte beispielsweise in einem mangelnden Abtransport von Cholesterin aus den Geweben in die Leber resultieren.

Es ist möglich, daß Störungen des Lipidtransports und -stoffwechselgleichgewichts sekundär Bau und Funktion anderer Plasma- und Gewebekomponenten in Mitleidenschaft ziehen. Der Nachweis einer von der Norm abweichenden Zusammensetzung der beta-Lipoproteine und das Vorhandensein neurologischer Störungen wären mit einer solchen Annahme gut vereinbar. Einer näheren Untersuchung bedürfen in Zukunft die möglichen Beziehungen zwischen An-alpha₁-Lipoproteinämie und der Atheromatose. Ferner wäre bei Fällen von Tangier-Krankheit die Frage von Störungen einer allfälligen Transportfunktion der alpha₁-Lipoproteine für fettlösliche Vitamine und Hormone zu prüfen.

Literatur

- ENGEL, W. K., J. D. DORMAN, R. I. LEVY, and D. S. FREDRICKSON: Neuropathy in Tangier disease. *Arch. Neurol. (Chic.)* **17**, 1—9 (1967).
- FREDRICKSON, D. S.: Familial high-density lipoprotein deficiency: Tangier disease. In: J. B. STANBURY, J. B. WYNGAARDEN, and D. S. FREDRICKSON (eds.), *The metabolic basis of inherited disease*, p. 486—508. New York: McGraw Hill Book Co. 1966.
- P. H. ALTROCCHE, L. V. AVIOLI, D. S. GOODMAN, and H. C. GOODMAN: Tangier disease. *Ann. intern. Med.* **55**, 1016—1031 (1961).
- R. I. LEVY, and R. S. LEES: Fat transport in lipoproteins — an integrated approach to mechanisms and disorders. *New Engl. J. Med.* **276**, 32—44, 94—103, 148—156, 215—226, 273—281 (1967).
- O. YOUNG, T. SHIRATORI, and N. BRIGGS: The inheritance of high-density lipoprotein deficiency (Tangier disease). *J. clin. Invest.* **43**, 228—236 (1964).
- HOFFMAN, H. N., and D. S. FREDRICKSON: Tangier disease (familial high density lipoprotein deficiency). Clinical and genetic features in two adults. *Amer. J. Med.* **39**, 582—593 (1965).
- KOCEN, R. S., J. K. LLOYD, P. T. LASCELLES, A. S. FOSBROOK, and D. WILLIAMS: Familial α -lipoprotein deficiency (Tangier disease) with neurological abnormalities. *Lancet* **1967 I**, 1341—1345.
- KUMMER, H., J. LAISSE, H. SPIESS, R. PFLUGSHAUPT u. U. BUCHER: Familiäre Analphalipoproteinämie (im Druck).

Dr. J. LAISSE
Pathologisches Institut der Universität
CH-3008 Bern, Freiburg-Str. 30