

Über die „malabsorptive“ Dermatitis herpetiformis Duhring

Eine katamnestische Studie unter besonderer Berücksichtigung dünndarm-bioptischer Befunde

H.F. Otto*, **, J. Sack***, J.-O. Gebbers, K.-H. Schulz
und K. Müller-Wieland

Pathologisches Institut (Direktor: Prof. Dr. med. G. Seifert), Allergieabteilung
(Abt.-Direktor: Prof. Dr. med. K.-H. Schulz)
der Hautklinik (Direktor: Prof. Dr. med. Th. Nasemann) und 1. Medizinische Klinik
(Direktor: Prof. Dr. med. H. Bartelheimer) der Universität Hamburg, D-2000 Hamburg 20,
Bundesrepublik Deutschland

“Malabsorptive” Dermatitis Herpetiformis

A Study With Particular Regard to Biopsy Findings of the Small Intestine

Summary. 21 patients (6 females and 15 males) with Dermatitis herpetiformis have been studied with special considerations of the small intestinal biopsy-findings. During this investigation the patient's mean age was 45 years (20–68) and the mean age at onset was 38 years (17–64).

In 5 patients (23.8%) total villous atrophy (group I) and in 4 patients (19.0%) a severe partial or subtotal villous trophy (group II) was found on small intestinal biopsy. The sprue-like changes were patchy lesions. Histo-compatibility-antigens of type HLA-A1 were found in 38.1% and of type HLA-B8 in 47.6%. After 20 years of the disease one patient died of a malignant lymphoma of the intestine (immunoblastic sarcoma).

In all patients the number of interepithelial lymphocytes in the small bowel mucosa was significantly increased, as it was in those patients with a normal villous pattern (group III). In a quantitative analysis of specifically labeled (peroxidase-anti-peroxidase complex) IgG-, IgA- and IgM-cells in the intestinal mucosa it was found that the number of all three plasma cell classes are increased significantly ($P < 0.01$).

Key words: Dermatitis herpetiformis Duhring – Malabsorption syndromes – Intestinal lymphoma – Small bowel biopsy – Local immune response.

* Herrn Professor Dr. med. W. Doerr zum 65. Geburtstag

** Mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft

*** Teile dieser Arbeit haben als Dissertation dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegen

Sonderdruckanforderungen an: Prof. Dr. H.F. Otto, Pathologisches Institut der Universität, Martinistr. 52, D-2000 Hamburg 20, Bundesrepublik Deutschland

Einleitung

Bei der Dermatitis herpetiformis Dühring findet sich in einem relativ hohen Prozentsatz (bis zu 75%) eine Koinzidenz mit funktionellen und strukturellen Alterationen der Dünndarmschleimhaut (Übersichten: Marks und Shuster, 1971; Brow et al., 1971; Fry et al., 1974; Alexander, 1975). Mithin präsentiert diese ausgesprochen „polymorphe Dermatose“ (Brocq, 1898) zumindest fakultativ ein „cuto-intestinales Syndrom“ („dermatogenic enteropathy“, „entéropathie dermatogène“).

Malabsorptions-Symptome im Ablauf einer Dermatitis herpetiformis Dühring wurden unseres Wissens erstmals 1966 von Janet Marks beschrieben: Sie fand bei neun von 12 Dühring-Patienten eine gestörte, eine „abnorme“ Zottenarchitektur der Jejunumschleimhaut in Form einer schweren partiellen bis subtotalen Zotten-„Atrophie“ mit Kryptenhyperplasie (= sprue-typisch umgebaute Dünndarmschleimhaut vom hyperregeneratorischen Typ). Diese Befunde sind in der Folgezeit vor allem von britischen und amerikanischen Autoren vielfach bestätigt worden (Übersichten: Alexander, 1975; Gebbers et al., 1977). Demgegenüber konnten Ruppert et al. (1975) an einem deutschen Kollektiv von 16 Dühring-Patienten lediglich eine geringe, statistisch jedoch signifikante Erhöhung interepithelialer Lymphocyten in der Darmschleimhaut, aber *keine* intestinale Zotten-„Atrophie“ feststellen. Zur Erklärung dieser „grundlegend unterschiedlichen Befunde“ wurden genetische und immunologische Besonderheiten der jeweiligen Patientenkollektive diskutiert.

Ausgehend von dieser Mitteilung und von der Beobachtung eines intestinal manifestierten immunoblastischen Sarkoms bei einem Patienten mit 20-jähriger Dühring-Anamnese einschließlich schwerer Malabsorptions-Symptome (Gebbers et al., 1977) wurde das Krankengut der Universitäts-Hautklinik Hamburg nachuntersucht. Dabei sollen im folgenden vor allem die dünn darm-biopsischen Befunde unserer Dühring-Patienten diskutiert werden.

Krankengut

Von 1966 bis 1976 wurden an der hamburgischen Universitäts-Hautklinik 39 Patienten mit einer Dermatitis herpetiformis Dühring ambulant und/oder stationär betreut. Von März 1976 bis März 1977 konnten 18 Dühring-Patienten nachuntersucht werden (Tabelle 1). Hinzu kamen ein Patient mit dem eingangs bereits erwähnten immunoblastischen Sarkom sowie zwei auswärtige Dühring-Patienten (Patienten-Nr. 20 und 21 in Tabelle 1), so daß insgesamt 21 Patienten nachuntersucht werden konnten. Die wesentlichen klinischen Daten sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Dünndarmbiopsie: Material und Methode

Bei allen Patienten wurden zumeist mehrere Dünndarmbiopsien (sowohl Saug-, als auch Zangenbiopsien) entlang der intestinalen Wegstrecke entnommen. Bei sechs Patienten konnten zudem mehrfache Kontrollbiopsien über einen Zeitraum von $4\frac{1}{2}$ Monaten bis zu drei Jahren durchgeführt werden. Das Biopsiematerial wurde entweder in 4%igem, neutral gepufferten Formalin oder in Bouin'scher Lösung fixiert. Serienschneit-Präparate wurden Hämatoxylin-Eosin und PAS gefärbt. Gleichzeitig erfolgte eine Darstellung der intestinalen IgG-, IgA- und IgM-Plasmazellen mit Hilfe der PAP-Methode (Peroxidase-anti-Peroxidase-Komplex) nach Sternberger (1974) (ausführliche Methodenbe-

Tabelle 1. Zusammenstellung der wichtigsten klinisch-anamnestischen Daten der 21 nachuntersuchten Patienten mit Dermatitis herpetiformis Duhring

Fall	Ge- schlecht	Alter Jahre	Erkran- kungsalter Jahre	Therapie DADPS mg/die	Jod- provo- kation	Blut- Eosi- nophilie	Dünndarm- biopsie	IE- Lympho- zyten	HLA-A1	HLA-B8	GI-Symptome (Gewichts- verlust, Völlegefühl, Meteorismus, Diarrhoeen)
1.	w	35	20	100	+	—	subtotal	++	—	+	++
2.	m	32	30	200	+	—	part./subt.	++	∅	∅	++
3.	w	62	41	50	+	—	partiell	++	+	+	++
4.	m	39	38	100	+	—	normal	++	—	+	++
5.	m	41	33	100	+	9%	normal	+	—	—	—
6.	m	32	31	100	+	—	normal	+	—	—	—
7.	m	32	17	?	+	4%	normal	+	+	—	+
8.	m	66	62	200	—	14%	normal	+	—	—	—
9.	m	68	61	200	—	8%	normal	+	—	—	—
10.	m	47	36	100	+	14%	subtotal	++	+	+	++
11.	m	20	20	150	+	10%	normal	++	—	—	—
12.	m	67	64	200	+	6%	normal	++	+	+	—
13.	w	66	59	100	∅	12%	normal	+	+	—	++
14.	w	55	51	150	∅	13%	normal	+	∅	∅	—
15.	m	34	33	100	+	—	subtotal	++	+	+	++
16.	w	58	52	a	+	24%	normal	+	+	+	—
17.	w	45	42	200	+	—	normal	+	—	—	—
18.	m	52	49	100	+	—	part./subt.	+++	—	—	++
19.	m	43	23	—	∅	∅	part./subt.	+++	∅	∅	+++ ^b
20.	w	25	19	100	+	7%	subtotal	+++	—	+	++
21.	m	27	22	100	+	9%	subtotal	+++	+	+	++
w = 6				20-68	17-64		subt. 23,8%		8+	10+	
m = 15				45,05	38,24		part. 19,0%		38,1%	47,6%	

? Dosis nicht mehr eruiert, wegen Unverträglichkeit abgesetzt. Jodprovokation: + positiv, — negativ, ∅ nicht untersucht. Histokompatibilitäts-Antigene: + positiv, — negativ, ∅ nicht untersucht

^a Keine Therapie mit DADPS (= Diamino-di-Phenylsulfon); statt dessen: Eubasin 3 g/die und Synacthen-Depot-Injektionen (1,1 mg 2mal wöchentlich)

^b Vergleichs Immuno-blastisches Sarkom; vgl.: Gebbers et al. (1977)

schreibung bei: Otto und Gebbers, 1978; Gebbers und Otto, 1978; vgl. auch: Nakane (1975) sowie Brown et al. (1976)). Nach der Methode von Brandtzaeg et al. (1974) wurden an 7 nm dicken, orthograden Schnittpräparaten die jeweils spezifisch markierten IgG-, IgA- und IgM-Zellen auf einer Breite von 500 nm zwischen Mucosaoberfläche und Muscularis mucosae ausgezählt. Die Berechnung der statistischen Signifikanz erfolgte nach dem *t*-Test.

Lymphocyten innerhalb der Lamina epithelialis mucosae (sog. interepitheliale Lymphocyten) wurden auf 1000 Epithelzellen ausgezählt (vgl. Otto, 1973).

Ergebnisse

12 (57,2%) der 21 nachuntersuchten Patienten klagten über gastrointestinale Symptome variabler Expressivität (Tabelle 1). Fünf (23,8%, bezogen auf das Gesamtkollektiv) dieser Patienten (*Gruppe I*) zeigten dünn darmbiopsisch eine sprue-typisch umgebaute Schleimhaut (=totale Zotten-, „Atrophie“), sowohl im Duodenum als auch im Jejunum (untersucht bis etwa 30 cm distal des Treitz'schen Bandes (Abb. 1). Bei einem dieser Patienten, der nach 20-jähriger Duh-

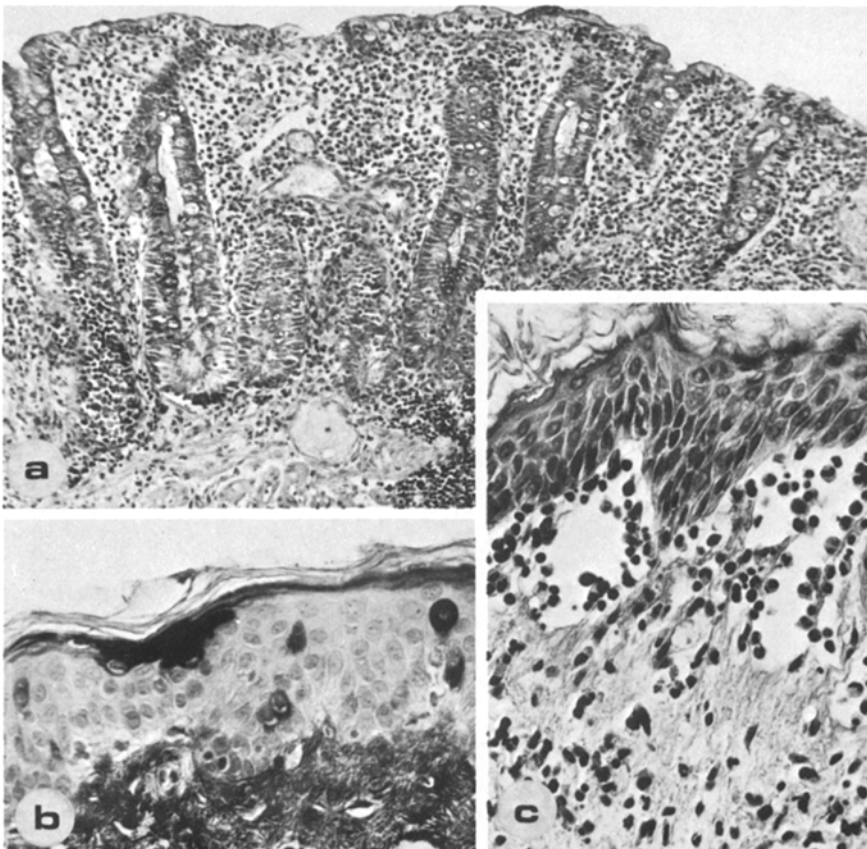


Abb. 1. a Sprue-typisch umgebaute Dünndarmschleimhaut (Gruppe I). HE, 80 $\times$. b Subepidermalbandförmige und vorwiegend cellulär gebundene intraepidermale IgA-Ablagerungen. Diaminobenzidinreaktion, Hämalun, 310 $\times$. c Subepidermale „Dühring-Blase“. HE, 240 $\times$ (Fall 1, Tabelle 1)

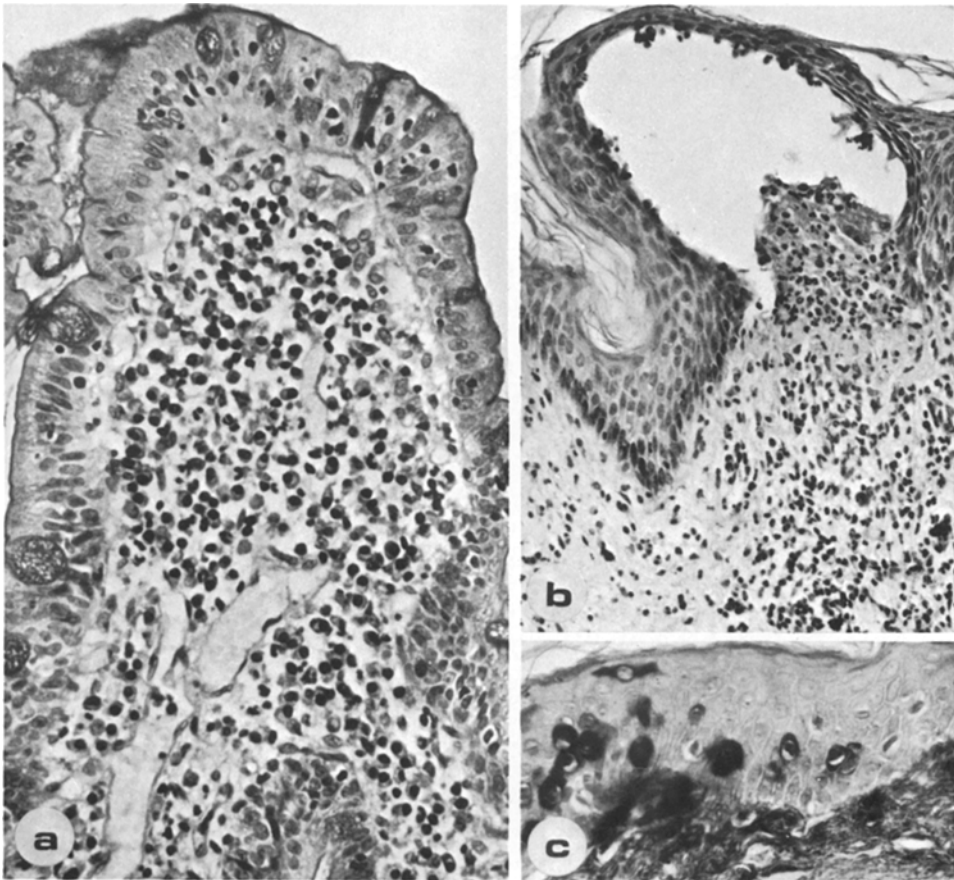


Abb. 2. a Schwere partielle bis subtotale Zotten-„Atrophie“ mit zahlreichen interepithelialen Lymphocyten (Gruppe II). PAS, 360 $\times$. b Subepidermale „Duhring-Blase“. HE, 240 $\times$. c Sub- und intraepidermale IgA-Ablagerungen. Diaminobenzidinreaktion, Hämalaun, 310 $\times$ (Fall 19, Tabelle I)

ring-Anamnese in extremer Kachexie verstarb, fand sich im Bereich des proximalen Jejunum ein immunoblastisches Sarkom bei ansonsten spruetypisch umgebauter Dünndarmschleimhaut (vgl. Gebbers et al., 1977). Bei vier (19,0%) weiteren Patienten konnte eine schwere partielle bis subtotale Zotten-„Atrophie“ (Abb. 2) objektiviert werden (*Gruppe II*). Mithin fanden sich schwere strukturelle Läsionen der Dünndarmschleimhaut in immerhin 42,9% des untersuchten Kollektives. Bei 12 Patienten ließen sich weder stereomikroskopisch noch histologisch Strukturalterationen der Dünndarmschleimhaut nachweisen (Abb. 3). Dennoch klagten auch drei dieser Patienten über Abdominalbeschwerden.

Unter den Patienten mit sprue-typisch umgebauter Schleimhaut konnte lediglich bei einem einzigen eine weitgehende Normalisierung der Dünndarmschleimhaut unter gluten-freier Diät nach 3 Jahren beobachtet werden. Bei den übrigen permanent kontrollierten Patienten blieb der dünn-darm-biopsische Befund stationär.

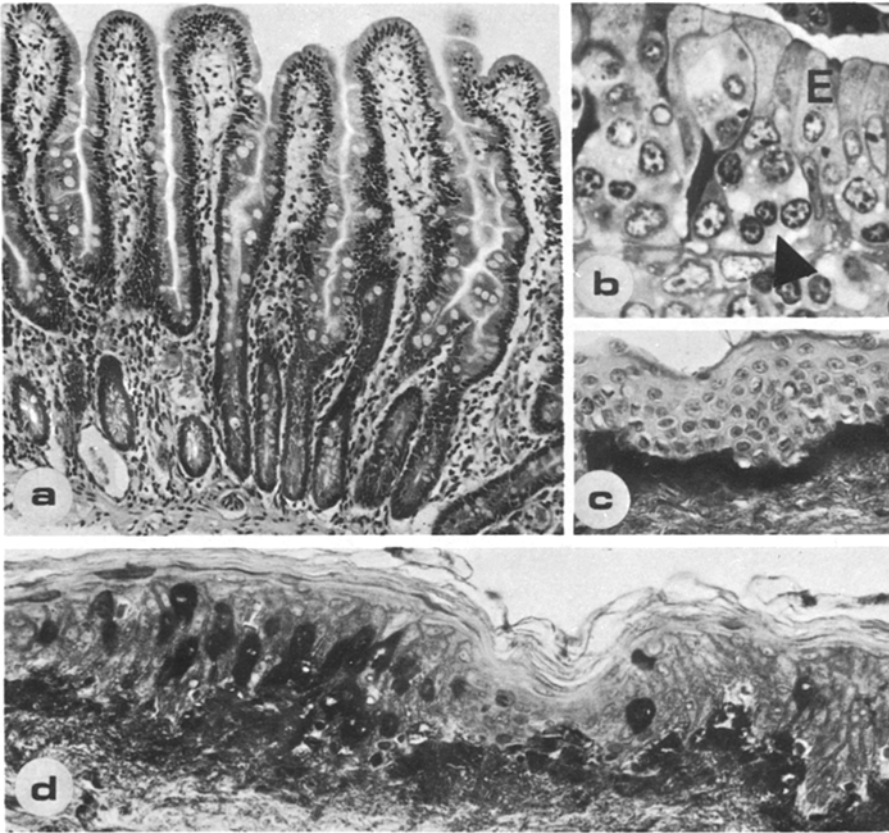


Abb. 3. a Normale Dünndarmschleimhaut, allerdings mit erhöhter interepithelialer Lymphocytenzahl. HE, $80\times$. b Weitgehend polar differenziertes enterocytäres Epithel (E) einer normalen Dünndarmzotte mit zahlreichen interepithelialen Lymphocyten (Pfeil). Semidünnschnitt, Toluidinblau, $900\times$. c Subepidermale IgA-Ablagerungen. Diaminobenzidinreaktion, Hämalaun, $310\times$. d Sub- und intraepidermale IgG-Ablagerungen, Diaminobenzidinreaktion, Hämalaun, $310\times$ (Fall 11, Tabelle 1)

Auffallend ist die gegenüber der Norm (Otto, 1973) geradezu extrem und statistisch signifikant hohe Zahl *interepithelialer Lymphocyten* der Dünndarmschleimhaut (Abb. 4). Dies gilt auch für Duhring-Patienten mit strukturmorphologisch (stereo- und lichtmikroskopisch) *normaler* Schleimhaut (*Gruppe III*). Gleichwohl ist in dieser Gruppe die Zahl interepithelialer Lymphocyten deutlich geringer als in den Gruppen I und II.

Die quantitative Auswertung der spezifisch markierten IgG-, IgA- und IgM-Zellen ist in Abb. 5 dargestellt. Mittelwerte, Standardabweichungen und prozentuale Häufigkeiten pro ausgezählter Flächeneinheit sind in Tabelle 2 zusammengefaßt. In den Gruppen I und II sind die absoluten Zahlenwerte aller Immunglobulinmarkierten Zellen gegenüber der Gruppe III um den Faktor 2,42 bzw. 2,31 deutlich erhöht. Diese Erhöhung betrifft alle drei untersuchten Immunglobulin-klassen. Sie ist gegenüber der Gruppe III statistisch signifikant ($P < 0,01$). Dabei

Tabelle 2. Mittelwert, Standardabweichung und prozentuale Häufigkeit Immunglobulin-markierter Zellen in der Dünndarmschleimhaut von 21 Patienten mit Dermatitis herpetiformis Duhring

Ig-Klassen	Gruppe I		Gruppe II		Gruppe III	
IgG	21 ± 2,9	6,50%	17,75 ± 2,75	5,76%	3,1 ± 1,9	2,32%
IgA	210 ± 13,2	65,02%	204 ± 12,70	66,28%	105 ± 6,4	78,88%
IgM	92 ± 7,3	28,48%	86 ± 17,47	27,94%	25 ± 5,3	18,78%
	323		307,75		133,1	

Tabelle 3. Serum-Immunglobuline (Mittelwerte) von 21 Patienten mit Dermatitis herpetiformis Duhring

Patienten-Gruppe	IgG (mg/100 ml)	IgA (mg/100 ml)	IgM (mg/100 ml)	IgE (U/ml)
Gruppe I	1246 (550–2000)	196 (80–230)	125 (40–165)	77 (45–145)
Gruppe II	1390 (1150–1630)	172 (130–215)	135 (100–170)	128 (95–160)
Gruppe III	1288 (850–2100)	286 (160–515)	129 (50–180)	142 (40–600)

Normalwerte: IgG: 800–1800 mg/100 ml; IgA: 95–450 mg/100 ml; IgM: 70–280 mg/100 ml (weiblich), 60–250 mg/100 ml (männlich); IgE ≤ 200 U/ml

Tabelle 4. Prozentuale Häufigkeit der einzelnen Immunglobulin-markierten Plasmazellen in der proximalen Dünndarmschleimhaut. Normalverteilung

Autoren	IgG (%)	IgA (%)	IgM (%)
Crabbé und Heremans (1966)	3,8	83,8	12,4
Söltoft (1969)	6,0	58,6	35,4
Söltoft und Söeberg (1972)	10,6	66,5	22,9
Savilahti (1972)	6,2	72,8	21,0
Jos et al. (1972)	5,2	86,7	8,0
Gasbarrini et al. (1974)	17,7	58,9	23,4
Brandtzaeg und Baklien (1976)	2,6	80,8	16,5
Eigene Ergebnisse (n=5)	2,4	82,3	15,3

zeigen die IgM-Plasmazellen in beiden Gruppen die deutlichste Steigerung (3,68:3,44:1; IgG:2,80:2,48:1; IgA: 2,0:1,94:1). Demgegenüber liegen die *statistischen Mittelwerte* der Serum-Immunglobuline durchweg im Normbereich (Tabelle 3).

In weitgehender Übereinstimmung mit Angaben der Literatur (Katz et al., 1972; Gebhard et al., 1973; Fry et al., 1974; Weinstein et al., 1974) fanden wir auch in unserem Durhing-Kollektiv eine vergleichsweise hohe Assoziation mit *Histokompatibilitäts-Antigenen*: in 38,1% mit HLA-A1 und in 47,6% mit HLA-B8.

Diskussion

Bei neun (=42,9%) von 21 nachuntersuchten Duhring-Patienten¹ waren dünn-darm-biopsisch schwere Strukturalterationen der intestinalen Schleimhaut im Sinne einer sprue-typischen Transformation objektivierbar. Mithin konnten die seit Janet Marks (1966) bekannten Läsionen der Dünndarmschleimhaut auch bei einem deutschen Patienten-Kollektiv bestätigt werden. Damit sind die Ergebnisse von Ruppin et al. (1975) zumindest relativiert.

Zudem fanden wir bei *allen* unseren Duhring-Patienten eine sehr deutliche und statistisch signifikante Zunahme interepithelialer Lymphocyten (Abb. 4). Dieser Lymphocytenanstieg wird von verschiedenen Autoren als empfindlicher Parameter einer grundsätzlich möglichen abnormen Reaktionsbereitschaft (Reaktionslage) der intestinalen Mucosa gewertet (Fry et al., 1967–1974; Laguenz et al., 1971; Alexander, 1975). Die lymphocytäre Infiltration der Lamina epithelialis mucosae auch der strukturell (noch) intakten Mucosa kennzeichnet offenbar die besondere Vulnerabilität der *gesamten* intestinalen Schleimhaut von Duhring-Patienten, wenngleich die sprue-typischen Alterationen vielfach nur herdförmig (als "patchy lesions") entwickelt sind (Brow et al., 1971; Weinstein et al., 1971). Daß bei der Dermatitis herpetiformis Duhring schwere partielle und/oder totale Zotten-, „Atrophien“ tatsächlich herdförmig oder zumindest herdförmig betont auftreten, zeigen auch Kontroll- bzw. Mehrfachbiopsien bei einzelnen Patienten dieses nachuntersuchten Patienten-Kollektives (vgl. auch: Gebbers et al., 1977).

Der im Gegensatz zur Coeliakie herdförmige Charakter der intestinalen Schleimhautläsionen bei Duhring-Patienten veranschaulicht die Notwendigkeit *multipler* Biopsien zur Erfassung der pathologisch veränderten Schleimhautareale (Berg et al., 1970; Brow et al., 1971). Eine Korrelation zwischen der Schwere der Hauteffloreszenzen und dem Ausmaß intestinaler Läsionen scheint nicht zu bestehen. Im Vergleich zur Coeliakie ist die geringere Abdominalsymptomatik bei Duhring-Patienten wahrscheinlich auf die sog. "patchy lesions" zurückzuführen. Nach unseren Beobachtungen korreliert vor allem ein oft starker Gewichtsverlust mit einer nachweisbaren Zotten-, „Atrophie“. Eine Steatorrhoe war auch im eigenen Patiententengut eher selten (vgl. auch: Fraser et al., 1967). Vergleichbare Beobachtungen sind auch von Kindern mit juveniler Dermatitis herpetiformis bekannt geworden (Warner et al., 1972).

Andererseits geht sowohl aus strukturanalytischen (Fry et al., 1967, 1968, 1969; Bendl und Williams, 1968; Blomquist et al., 1970; Graber et al., 1971) als auch aus proliferationskinetischen (Übersicht: Watson und Wright, 1974) Untersuchungen hervor, daß die intestinalen Schleimhautläsionen bei Coeliakie

¹ Die Diagnose „Dermatitis herpetiformis Duhring“ unseres Patienten-Kollektives beruht auf folgenden Kriterien: 1. auf dem makroskopischen Hautbefund mit zum Teil papulösen, überwiegend jedoch gruppiert angeordneten erythematösen und/oder bullösen Effloreszenzen; 2. auf dem histologischen Befund (Hautbiopsie) mit subepidermaler „Duhring-Blase“ und intrapapillären Akkumulationen von eosinophilen Leukocyten; 3. auf einer (überwiegend) positiven Jodprovokation; 4. auf einer Bluteosinophilie (12/21); 5. auf einem Therapie-Effekt durch DADPS®; 6. Zusätzlich fanden wir bei 10 Patienten subepidermale IgG-Ablagerungen (vgl.: Van der Meer, 1969, 1972; Chorzelski et al., 1971; Seah et al., 1972, 1973), bei vier Patienten schwache IgA- und bei vier weiteren Patienten sowohl IgA- als auch IgM-Ablagerungen (vgl.: Stingl et al., 1976; Yaoita und Katz, 1976)

Abb. 4. Interepitheliale Lymphocyten pro 1000 Epithelzellen in den 3 nachuntersuchten Patientengruppen mit Dermatitis herpetiformis Duhring. Der schraffierte Bereich stellt den Normbefund (mit Standardabweichung) bei dünn darm-gesunden Patienten dar

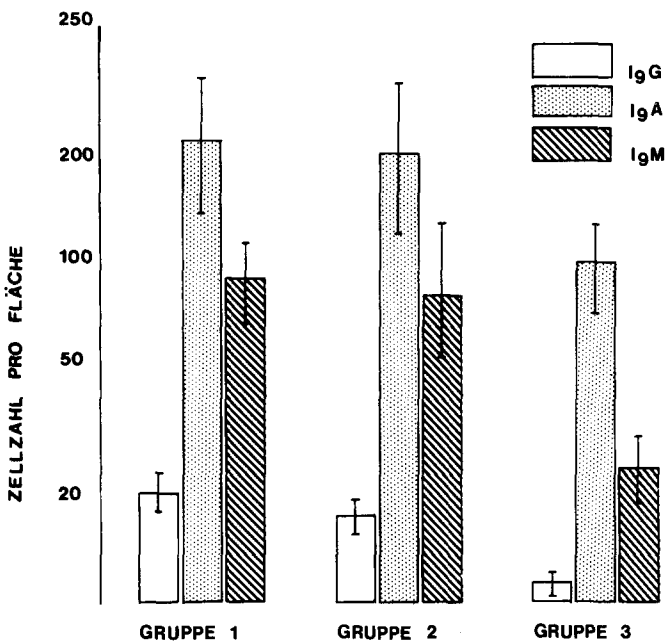
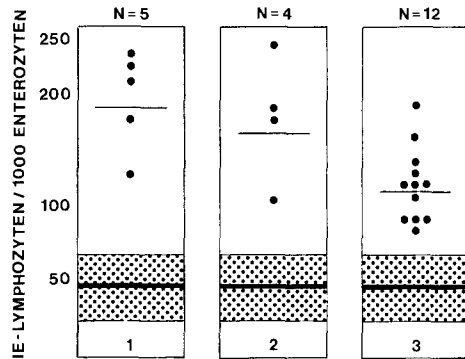


Abb. 5. Häufigkeitsverteilung (mit Standardabweichung) der verschiedenen spezifisch markierten Plasmazellen (IgG, IgA, IgM) im Schleimhautstroma von 21 Patienten mit Dermatitis herpetiformis Duhring

und Dermatitis herpetiformis Duhring weitgehend identisch sind. Dafür sprechen auch verschiedene, prinzipiell gleichartige pathologische Immunreaktionen, die auf eine „Dysfunktion des lympho-reticulären Systems“ (Alexander, 1975; Ramot und Hulu, 1975) hinweisen (McCarthy et al., 1966; Asquith, 1974).

Auch die quantitative Analyse (Abb. 5) spezifisch markierter IgG-, IgA- und IgM-Zellen entspricht weitgehend der intestinalen Plasmazellverteilung bei Coeliakie (Lancaster-Smith et al., 1974; Baklien et al., 1977a, b). Die Plasmazellen aller drei Immunglobulin-Klassen sind in den Gruppen I und II gegenüber

der Gruppe III bzw. gegenüber dünn darm gesunden Personen ohne Dermatitis herpetiformis Dühring deutlich und statistisch signifikant ($P < 0,01$) erhöht. Dabei gehen die strukturellen Schleimhautalterationen mit der Intensität der lokalen (intestinalen) humoralen Immunreaktion parallel. Mit diesen Befunden korreliert der Nachweis bestimmter Histokompatibilitäts-Antigene: HLA-A1 in 38,1% und HLA-B8 in 47,6% (vgl. Falchuk et al., 1972; Katz et al., 1972; Stokes et al., 1972, 1973; McNeish et al., 1973; Gebbard et al., 1973; Weinstein et al., 1974). Schließlich können sich sowohl bei der Coeliakie als auch bei der Dermatitis herpetiformis Dühring mit sprue-typisch umgebauter Dünndarmschleimhaut mutmaßlich über eine Phase der sog. „progressiven Hyperplasie“ (Whitehead, 1968) des lympho-reticulären Gewebes der Darmwand maligne (primär intestinal manifestierte) Lymphome als Spätkomplikation beider Krankheiten entwickeln (Lit.: Harris et al., 1967; Freeman et al., 1977; Gebbers et al., 1977; Isaacson and Wright, 1978).

Fräulein C. Schürmann danken wir für die gute technische Assistenz bei der Anfertigung der histologischen und immunhistologischen Schnittpräparate.

Literatur

- Alexander, J.O'D.: Dermatitis herpetiformis. In: Major problems in dermatology, Vol. 4. London, Philadelphia, Toronto: W.B. Saunders Comp. Ltd. 1975
- Asquith, P.: Immunology. Clin. Gastroenterol. **3**, 213–234 (1974)
- Baklien, K., Brandtzaeg, P., Fausa, O.: Immunoglobulins in jejunal mucosa and serum from patients with adult coeliac disease. Scand. J. Gastroent. **12**, 149–159 (1977a)
- Baklien, K., Fausa, O., Thune, P.O., Gjone, E.: Immunoglobulins in jejunal mucosa and serum from patients with Dermatitis herpetiformis. Scand. J. Gastroent. **12**, 161–168 (1977b)
- Bend, B.J., Williams, P.B.: Histopathological changes in the jejunal mucosa in Dermatitis herpetiformis. Canad. Med. Ass. J. **98**, 575–577 (1968)
- Berg, N.O., Dahlquist, A., Lindberg, T., Masson, T., Norden, A., Rorsham, M.: Gastro-intestinal dysfunction in Dermatitis herpetiformis. Acta Derm. Venereol. (Stockh.) **50**, 42–46 (1970)
- Blomquist, K., Jussila, J., Tarpila, S.: Small bowel findings and gluten free diet in Dermatitis herpetiformis. A preliminary report. Arch. Belg. Dermatol. Syph. **26**, 171–178 (1970)
- Brandtzaeg, P., Baklien, K.: Immunoglobulin-producing cells in the intestine in health and disease. Clin. Gastroenterol. **5**, 251–269 (1976)
- Brandtzaeg, P., Baklien, K., Fausa, O., Hoel, P.S.: Immunohistochemical characterization of local immunoglobulin formation in ulcerative colitis. Gastroenterology **66**, 1123–1136 (1974)
- Brocq, L.: Note sur les dermatites polymorphes douloureuses. Ann. Dermatol. Syphil. **9**, 849–878 (1898)
- Brow, J.R., Parker, F., Weinstein, W.M., Rubin, C.E.: The small intestinal mucosa in Dermatitis herpetiformis. I. Severity and distribution of the small intestinal lesion and associated malabsorption. Gastroenterology **60**, 355–361 (1971)
- Brown, W.R., Isobe, Y., Nakane, P.K.: Studies on translocation of immunoglobulins across intestinal epithelium. II. Immunoelectron-microscopic localization of immunoglobulins and secretory component in human intestinal mucosa. Gastroenterology **71**, 985–995 (1976)
- Chorzelski, T.P., Beutner, E.H., Jablonska, S., Blaszczyk, M., Trifhauser, C.: Immunofluorescence studies in the diagnosis of Dermatitis herpetiformis and its differentiation from bullous pemphigoid. J. Invest. Dermatol. **56**, 373–380 (1971)
- Crabbé, P.A., Heremans, J.F.: The distribution of immunoglobulin-containing cells along the human gastrointestinal tract. Gastroenterology **51**, 305–316 (1966)
- Falchuk, J.M., Rogentine, G.N., Strober, W.: Predominance of histocompatibility antigen HL-A8 in patients with gluten-sensitive enteropathy. J. Clin. Invest. **51**, 1602–1605 (1972)

- Fraser, N.G., Murray, D., Alexander, J.O'D.: Structure and function of the small intestine in Dermatitis herpetiformis. *Br. J. Dermatol.* **76**, 509 (1967)
- Freeman, H.J., Weinstein, W.M., Shnitka, Th.K., Piercey, J.R.A., Wensel, R.H.: Primary abdominal lymphoma. Presenting manifestation of celiac sprue or complicating Dermatitis herpetiformis. *Am. J. Med.* **63**, 585–594 (1977)
- Fry, L., Keir, P., McMinn, R.M., Cowan, J.D., Hoffbrand, A.V.: Small-intestinal structure and function and haematological changes in Dermatitis herpetiformis. *Lancet* **1967/II**, 729–734
- Fry, L., McMinn, R.M.H., Cowan, J.D., Hoffbrand, A.V.: Effect of a gluten-free diet on dermatological, intestinal and haematological manifestations of Dermatitis herpetiformis. *Lancet* **1968/I**, 557–561
- Fry, L., McMinn, R.M.H., Cowan, J.D., Hoffbrand, A.V.: Gluten-free diet and re-introduction of gluten in Dermatitis herpetiformis. *Arch. Dermatol.* **100**, 129–135 (1969)
- Fry, L., Seah, P.P., Hoffbrand, A.V.: Dermatitis herpetiformis. *Clin. Gastroenterol.* **3**, 145–157 (174)
- Fry, L., Seah, P.P., McMinn, R.M.H., Hoffbrand, A.V.: Lymphocyte infiltration of epithelium in diagnosis of gluten-sensitive enteropathy. *Br. Med. J.* **1972/II**, 371–374
- Gasbarrini, G., Miglio, F., Serra, M.A., Bernardi, M.: Immunological studies of the jejunal mucosa in normal subjects and adult celiac patients. *Digestion* **10**, 122–128 (1974)
- Gebbers, J.-O., Otto, H.F.: Evidence for local immune complexes in ulcerative colitis. *Acta Gastro-Ent. Belg.* **41**, 329–350 (1978)
- Gebbers, J.-O., Otto, H.F., Müller-Wieland, K.: Immunoblastisches Sarkom („Retikulumzellsarkom“) des Gastrointestinaltraktes bei Dermatitis herpetiformis Duhring. *Dtsch. Med. Wschr.* **102**, 242–247 (1977)
- Gebhard, R.L., Katz, S.I., Marks, J., Shuster, S.: HL-A antigen type and small-intestinal disease in Dermatitis herpetiformis. *Lancet* **1973/II**, 760–762
- Graber, W., Laissue, J., Krebs, A.: Biopsische und serologische Untersuchungen zur Enteropathie bei Dermatitis herpetiformis Duhring. *Dermatologica (Basel)* **142**, 329–339 (1971)
- Harris, O.D., Cooke, W.T., Thompson, H., Waterhouse, J.A.H.: Malignancy in adult coeliac disease and idiopathic steatorrhoea. *Am. J. Med.* **42**, 899–912 (1967)
- Isaacson, P., Wright, D.H.: Intestinal lymphoma associated with malabsorption. *Lancet* **1978/I**, 67–70
- Jos, J., Rey, J., Frézal, J.: Etude immuno-histochemique de la muqueuse intestinale chez l'enfant. *Arch. Franc. Pédiat.* **29**, 681–698 (1972)
- Katz, S.I., Falchuk, Z.M., Dahl, M.V., Rogentine, G.N., Strober, W.: HL-A8: a genetic link between Dermatitis herpetiformis and gluten-sensitive enteropathy. *J. Clin. Invest.* **51**, 2977–2980 (1972)
- Laguens, R., Schaposnik, F., Echeverria, R., Calafell, R., Conti, A.: Fine structure of the small bowel in Dermatitis herpetiformis. *Virchows Arch. Abt. A Path. Anat.* **352**, 34–42 (1971)
- Lancaster-Smith, M., Kumar, P., Marks, R., Clark, M.L., Dawson, A.M.: Jejunal mucosal immunoglobulin-containing cells and jejunal fluid immunoglobulins in adult coeliac disease and dermatitis herpetiformis. *Gut* **15**, 371–376 (1974)
- Marks, J., Shuster, S., Watson, A.J.: Small bowel changes in Dermatitis herpetiformis. *Lancet* **1966/II**, 1280
- Marks, J., Shuster, S.: Progress report: Intestinal malabsorption and the skin. *Gut* **12**, 938–947 (1971)
- McCarthy, C.F., Fraser, I.D., Evans, K.T., Read, A.E.: Lymphoreticular dysfunction in idiopathic steatorrhoea. *Gut* **7**, 140–148 (1966)
- MacNeish, A.S., Nelson, R., McIntosh, P.: HL-A1 and 8 in childhood coeliac disease. *Lancet* **1973/I**, 668
- Nakane, P.K.: Recent progress in the peroxidase-labeled antibody method. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **254**, 203–211 (1975)
- Otto, H.F.: The interepithelial lymphocytes of the intestine. Morphological observations and immunological aspects of intestinal enteropathy. *Curr. Top. Pathol.* **57**, 81–121 (1973)
- Otto, H.F., Gebbers, J.-O.: Immunhistologische Untersuchungen zur lokalen humoralen Immunreaktion bei unbehandelter Colitis ulcerosa. *Inn. Med.* **5**, 69–77 (1978)
- Ramot, B., Hulu, H.: Primary intestinal lymphoma and its relation to alpha heavy chain disease. *Br. J. Cancer* **31**, Suppl. II, 343–349 (1975)

- Ruppin, H., Weidner, F., Domschke, S., Domschke, W., Classen, M., Hornstein, O.P.: Dermatitis herpetiformis and small intestinal lesion – no strict association in German patients. *Acta Hepato-Gastroenterol.* **22**, 105–111 (1975)
- Savilahti, E.: Immunoglobulin-containing cells in the intestinal mucosa and immunoglobulins in the intestinal juice in children. *Clin. exp. Immunol.* **11**, 415–424 (1972)
- Seah, P.P., Fry, L., Stewart, J.S., Chapman, B.L., Hoffbrand, A.V., Holborow, E.J.: Immunoglobulins in the skin in dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Lancet* **1972/I**, 611–614
- Seah, P.P., Fry, L., Mazaheri, M.R., Mowbray, J.F., Hoffbrand, A.V., Holborow, E.J.: Alternate pathway complement fixation by IgA in the skin in dermatitis herpetiformis. *Lancet* **1973/II**, 1975
- Söltoft, J.: Immunoglobulin-containing cells in normal jejunal mucosa in ulcerative colitis and regional enteritis. *Scand. J. Gastroent.* **4**, 353–360 (1969)
- Söltoft, J., Söberg, B.: Immunoglobulin-containing cells in the small intestine during acute enteritis. *Gut* **13**, 535–538 (1972)
- Sternberger, L.A.: Immunocytochemistry. Englewood Cliffs, N.J.: Prentice-Hall Inc. 1974
- Stingl, G., Hönigsmann, H., Holubar, K., Wolff, K.: Ultrastructural localization of immunoglobulins in skin of patients with dermatitis herpetiformis. *J. invest. Dermatol.* **67**, 507–512 (1976)
- Stokes, P.L., Asquith, P., Holmes, G.K.T., McIntosh, P., Cooke, W.T.: Histocompatibility antigens associated with adult coeliac disease. *Lancet* **1972/II**, 162
- Van der Meer, J.B.: Granular deposits of immunoglobulins in the skin of patients with Dermatitis herpetiformis. An immunofluorescent study. *Br. J. Dermatol.* **81**, 493–503 (1969)
- Van der Meer, J.B.: Dermatitis herpetiformis: A specific (immunopathological?) entity. Doctoral Thesis, Utrecht. Leiden: N.V. Boekhandel, V.h.C. Kooyker, Universiteitsboekhandel 1972
- Warner, J., Brooks, S.E.M., James, W.P.T., Louisy, S.: Juvenile Dermatitis herpetiformis in Jamaica: clinical and gastrointestinal features. *Br. J. Dermatol.* **86**, 226–237 (1972)
- Watson, A.J., Wright, N.A.: Morphology and cell kinetics of the jejunal mucosa in untreated patients. *Clin. Gastroenterol.* **3**, 11–31 (1974)
- Weinstein, W.M., Brow, J.R., Parker, F., Rubin, C.E.: The small intestinal mucosa in Dermatitis herpetiformis. II. Relationship of the small intestinal lesion to gluten. *Gastroenterology* **60**, 362–369 (1971)
- Weinstein, W.M., Piercy, J.R.A., Dossetor, J.B.: Dermatitis herpetiformis and celiac sprue. In: Coeliac disease, W.Th.J. M. Hekens and A.S. Pena (eds.), Proceedings of the Second International Coeliac Symposium, pp. 361–369. Leiden: H.E. Stenfort Kroese B.V. 1974
- Whitehead, R.: Primary lymphadenopathy complicating idiopathic steatorrhea. *Gut* **9**, 569–575 (1968)
- Yaoita, H., Katz, S.I.: Immunoelectronmicroscopic localization of IgA in skin of patients with Dermatitis herpetiformis. *J. Invest. Dermatol.* **67**, 502–506 (1976)

Eingegangen am 16. März 1979