

IgA- und IgG-Mangel
-
Klinik, Diagnostik und Therapieoptionen

5. Dezember 2012, 15.00 Uhr

Dr. med. Volker von Baehr

Immunsystem



Immunzellen

**Humorales
Immunsystem**

**Angeborene
Immunität**

Phagozyten
(Monozyten/Makrophagen,
Granulozyten)

Natürliche Killerzellen

Mastzellen

Komplementproteine
Akute Phase Proteine
Interferone, Zytokine
**Mannose-bindendes
Lektin (MBL)**

**Adaptive
Immunität**

T- und B-Lymphozyten

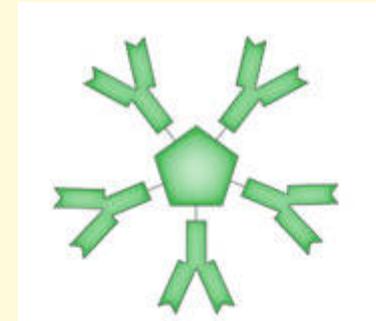
Antikörper

IgG, IgA, IgM, IgE

- **Die Aufgaben der Immunglobuline (IgG, IgA)**
- **IgA und IgG-(Subklassen)-Defekte**
 - **Klinik der Immundefekte**
 - **Diagnostik**
 - **Sekundärfolgen von Mangelsyndromen**
 - z.B. leaky gut**
 - silent Inflammation**
- **Immunglobulinveränderungen im Alter**

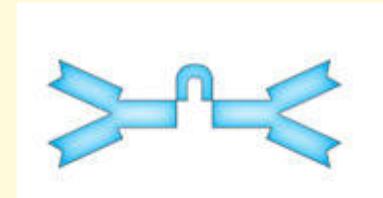
Immunglobulin M (IgM)

- initial gebildet (Erstkontakt)
- starke Agglutinationswirkung durch Pentamerstruktur
- aktiviert klassischen Komplementweg



Immunglobulin A (IgA)

- als homodimerisiertes sekretorisches IgA auf allen Schleimhäuten (Atemwege, Augen, Magen-Darm-Trakt, Urogenitaltrakt, spezielle Drüsen)
- verhindert Bakterienadherenz
- reguliert Darmpermeabilität



Immunglobulin G (IgG)

- wird verzögert gebildet (3 Wochen nach IgM)
- Träger der Immunität
- neutralisierende Funktion
- aktiviert als Dimer klassischen Komplementweg
- vermittelt ADCC und Phagozytose über Fc-Rezeptoren auf NK-Zellen und Phagozyten



Erregerspektrum bei Immundefekten

T-Zelldefekte

Herpesviren (HSV 1 und 2, CMV, EBV, Adenovirus, Masern, Pilze, Protozoen, selten pyogene Bakterien)

B-Zelldefekte (Antikörpermangel)

Pyogene Bakterien (Streptokokken, Staphylokokken, Haemophilus, Pneumokokken, Meningokokken)

Komplementdefekte

Meningo- und Pneumokokken, Haemophilus

MBL-Mangelsyndrom

Candida, Meningokokken, Herpes genitalis

Phagozytendefekte (z.B. septische Granulomatose)

Staphylokokken, Klebsiellen, Candida, Aspergillus

IFN γ -Rezeptor- oder IL-12-Rezeptor-Defekt

Atypische Mykobakterien, Salmonellen, andere

Antikörpermangelsyndrom beim Erwachsenen

Primäre Antikörpermangelsyndrome

- **CVID (Common Variable ImmunoDeficiency)**
- **IgG-Subklassenmangel**
- **selektiver IgA-Mangel**

Sekundäre Antikörpermangelsyndrome bei:

- **hämatologischen Grunderkrankungen (CLL, Myelom)**
- **Proteinverlustsyndromen**
- **Virusinfekten mit lymphotropen Viren (z.B. EBV; HIV; CMV)**
- **chronisch-bakteriellen Infekten**
- **Autoimmunopathien (z.B. Lupus erythematodes)**
- **Stoffwechselstörungen (z.B. Diabetes mellitus)**
- **Malnutrition**
- **Unterernährung (weltweit häufigste Ursache)**

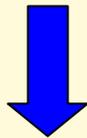
Antikörpermangelsyndrom beim Erwachsenen

iatrogene Antikörpermangelsyndrome bei:

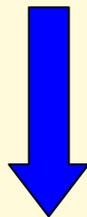
- **Medikamenten**
 - **Radiatio**
 - **Chemotherapie**
 - **Chemo-/ Immuntherapie**
-
- **Rituximab, Anti-CD 20-AK verursacht B-Zell-Defekt**
 - **Fludarabin, bedingt T-Zell-Defekt**

Klassisches Antikörpermangelsyndrom

**Infekte der oberen Atemwege
(Sinusitis, Pharyngitis, Bronchitis)**



**Infekte der Bronchien
(chronisch eitrige Bronchitis, Bronchopneumonien)**



Bronchiektasen

Alle Schleimhäute können betroffen sein !

Chronische Enteritis (chronische Diarrhoe) neben respiratorischen Infekten häufigste Symptome bei CVID

- Lamblien-Infektionen**
- andere GIT-Infektionen**
- Zöliakie-ähnliche Malabsorption (DD)**

Chronische Parodontitis

Chronische Gastritis

Chronische Zystitis

Kasuistik:

32-jährige Lehrerin, seit etwa 5 Jahren zunehmend rezidivierende Sinusitiden und Bronchitiden (jetzt 7x/ Jahr). Im Vorjahr schwere Pneumonie, musste stationär antibiotisch behandelt werden.

Durchfallneigung und gehäufte Blähungen :
Lamblieninfektion mit Metronidazol behandelt

VD: Immundefekt ?

Laboranforderungen:

Blutbild

IgG, IgA, IgM i.S. + IgG-Subklassen

Mannose-bindendes Lektin (MBL)

Komplement

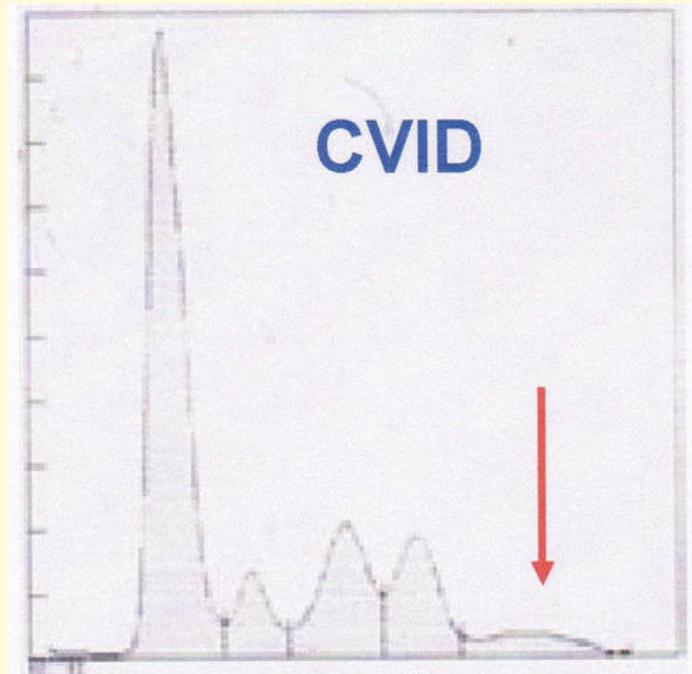
Phagozytose- und Bursttest (Granulozyten)

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Großes Blutbild i. EDTA-Blut			
Leukozyten	6.2	1000/ μ l	4.4 - 11.3
Differentialblutbild (automat.)			
Neutrophile Granulozyten	73.9	%	40.0 - 75.0
Eosinophile Granulozyten	1.5	%	0 - 4.0
Basophile Granulozyten	0.3	%	0 - 1.0
Lymphozyten	17.4	%	20.0 - 45.0
Monozyten	6.9	%	2.0 - 13.0
IgG i.S. (Turb.)	310	mg/dl	700 - 1600
IgM i.S. (Turb.)	34	mg/dl	40 - 230
IgA i.S. (Turb.)	24.6	mg/dl	70 - 400

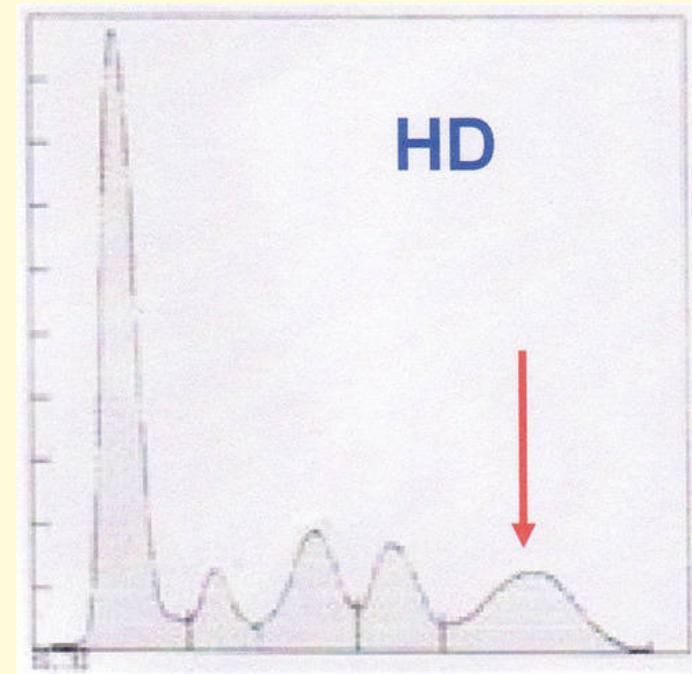
Alle drei Immunglobulinklassen sind vermindert.

Differentialdiagnostisch ist hier an ein CVID zu denken.

Die Eiweißelektrophorese zeigt den Immunglobulinmangel an !



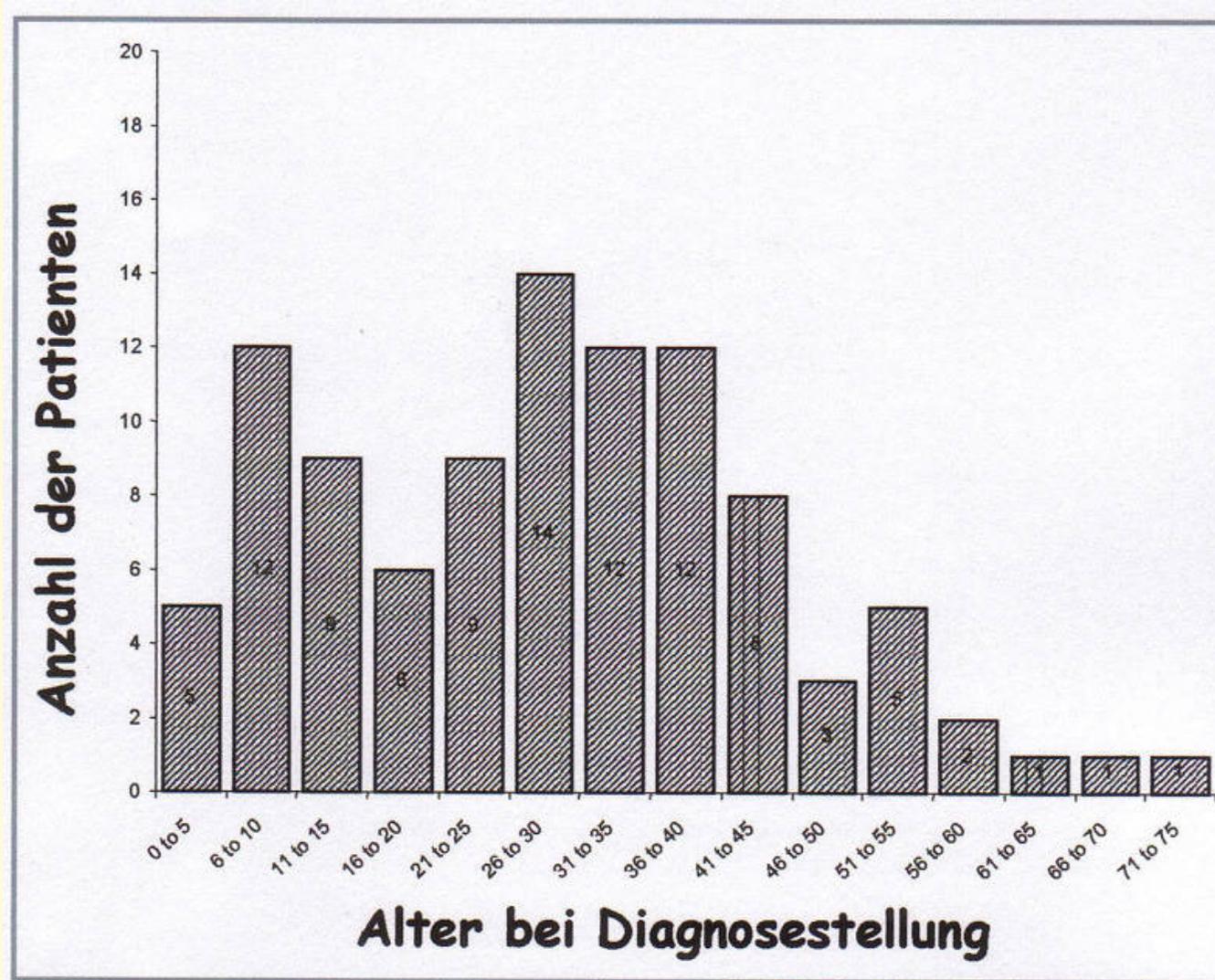
CVID-Patient



Gesunder Proband

Cave: IgA- und IgM-Defekte sowie ein IgG-Subklassenmangel sind mit der Serumelektrophorese nicht zu erkennen !

Die Manifestation des CVID im Erwachsenenalter ist nicht selten



Cunningham-Rundles et al. 1989

Therapie des Antikörpermangelsyndroms

IgG-Substitution i.v. oder s.c.

**IgG bis auf 0,4 g/dl (= 400 mg/dl) Serumspiegel substituieren
(Gabe von ca. 300 – 400 mg/Kg Körpergewicht alle 4 Wochen,
s.c. wöchentlich)**

HWZ IgG ca. 3 Wochen

IgA und IgM kann nicht substituiert werden

**Bei IgA-Mangel (Patienten mit IgA-Antikörpern) IgA-abgereicherte
Präparate geben (Gefahr anaphylaktischer Reaktionen).**

Frühe Antibiotikagabe bei Infektionsverdacht

Impfungen ausnutzen (nur mit Totimpfstoffen !!)

25 % der CVID-Patienten zeigen Autoimmunphänomene

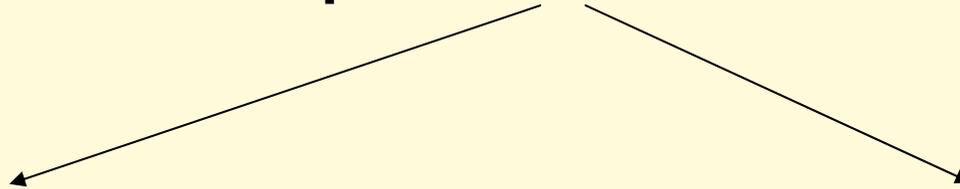
Phänomen	Häufigkeit		Anmerkungen	Therapie
	Literatur*	Freiburg		
Autoimmunthrombozytopenie	ca. 20%	18%	z.T. in Kombination mit AIHA	IVIG, (Steroide)
AIHA	bis 20%	10%	v.a. Wärmeantikörper	IVIG, immunsuppressiv
Arthritis	10-30%	2-3%	Parainfektös, (infektös)	IVIG, Antibiotika, z.B. Doxycyclin
Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen	bis 30%	5%	Ausschluss einer Infektion und einer Sprue	Abhängig von Ursache
Perniziöse Anämie	ca. 10%	10%	Frühes Manifestationsalter	Vitamin B12
Autoimmunthyreoiditis	Fallberichte	0%	Cave: Thymom	Symptomatisch
Vitiligo	unklar	10%	Assoziation mit perniziöser Anämie	Keine
CREST	4 Pat.	1 Pat.	Meist mild	

* Metaanalyse unterschiedlicher Publikationen

Ursachen für Autoimmunphänomene bei CVID

1. Fehlregulationen rufen unabhängig voneinander beide Phänomene hervor (z.B. Komplementdefekte)

2. Immundefekt → persistierende Infektionen



Molekulares Mimikry
(Kreuzreaktivität zwischen Erregerepitopen und Autoantigenen)
z.B. Arthritis, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Diabetes Typ I

Infektionen können durch Störung der regulatorischen T-Zellfunktion Autoimmunphänomene induzieren (z.B. Schilddrüsen-Autoantikörper)
oft passager

IgG-Subklassendefekte manifestieren sich klinisch sehr ähnlich wie die CVID

Eine 27-jährige Patientin wurde an uns mit der Frage nach einem Immundefekt wegen rezidivierender bakterieller Bronchitiden und Nasen-Nebenhöhlen-Infektionen seit ca. 10 Jahren überwiesen.

Außerdem war ein allergisches Asthma und eine Infektion mit *Giardia lamblia* bekannt.

Das Basislabor beim Hausarzt war unauffällig.

Blutbild o.B.

Serumelektrophorese o.B.

Immunglobuline G, A, M i.S. o.B.

Klinische Chemie o.B.

Untersuchung		Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
IgG i.S.	(Turb.)	1142	mg/dl	700 - 1600
IgM i.S.	(Turb.)	123	mg/dl	40 - 230
IgA i.S.	(Turb.)	158	mg/dl	70 - 400
Immunglobulin G 1		911.5	mg/dl	280 - 800
Immunglobulin G 2		12.0	mg/dl	120 - 570
Immunglobulin G 3		53.5	mg/dl	24 - 125
Immunglobulin G 4		121.3	mg/dl	5.0 - 130.0

Kein Hinweis auf einen IgG-Subklassenmangel.

Nebenbefund: Wahrscheinlich TH2-Shift-bedingte Expansion der IgG2- und IgG4-Subklassen.

CH-100 Gesamthämol. Aktivität i.S.°		>200	U/ml	> 40
Phagozytostest Granulozyten				
E.coli-Phagozytose		99.5	% pos.	> 84
Oxidativer Burst Granulozyten				
Freisetzung von reaktiven Sauerstoffmetaboliten nach Stimulation. (Heparin-Blut)				
Burst-positive Zellen		96.7	%	> 90
Burst-Aktivität		433	mean	> 270

Interpretation

Der Anteil an Phagozytose- und Burst- aktiven Granulozyten ist normal. Dieses schließt einen signifikanten Immundefekt aus.

Mannose-bindendes Lektin (MBL) i.S.		1844	ng/ml	> 450
Normaler MBL-Serumspiegel. Kein Hinweis auf einen MBL-assoziierten Immundefekt.				

Diagnose: selektiver IgG-2 Mangel

Therapie: IVIG/SCIG

entsprechend IgG2-Spiegel (ca. alle 3-4 Wochen)

Selektiver IgA-Defekt

**1:500 Häufigkeit,
erhöhte Infektneigung,
häufiger Nahrungsmittelallergien**

Schwierigkeiten gibt es bei serologischen Untersuchungen, wo es auf den Nachweis von IgA-Antikörpern ankommt !!

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
IgG i.S. (Turb.)	1620	mg/dl	730 - 1410
IgM i.S. (Turb.)	102	mg/dl	68 - 175
IgA i.S. (Turb.)	<50	mg/dl	74 - 260
Nachweis eines selektiven IgA-Mangels mit möglicherweise kompensatorischer leichter Erhöhung der IgG-Subklasse			
<u>Allergiediagnostik</u>			
IgE i.S. (EIA)	277	kU/l	< 85.0
Allergenspezifisches IgE			
f2 Milcheiweiß	11.23	kU/l	< 0.35
RAST-Klasse 3 (HOCH): 3.5 - 17.5 kU/l			
f245 Vollei (f1, f75)	9.35	kU/l	< 0.35
RAST-Klasse 3 (HOCH): 3.5 - 17.5 kU/l			

IgA-Mangel (selektiver IgA-Mangel)

Häufigster Immundefekt überhaupt (1/500)

IgA ist für die Abwehr von Infektionen auf Schleimhäuten und in Körpersekreten notwendig.

Die Störung wird als selektiv bezeichnet, weil sich IgM und IgG normal verhalten.

Mögliche Klinik:

Rezidivierende Otitis, Sinusitis, Bronchitis, Bronchopneumonie

Durchfallerkrankungen

Schleimhautstörungen (Parodontitis u.a.)

Immunopathien des Darmtraktes zeigen eine Assoziation zum IgA-Mangel (z.B. Zöliakie, Nahrungsmittelallergien).

Die Mehrzahl der Patienten mit selektivem IgA-Mangel ist jedoch klinisch lange unauffällig (Cave: Darmpermeabilität).

Multiple T-Zellsensibilisierungen auf Nahrungsmittel sind oft Ausdruck einer gestörte Darmpermeabilität

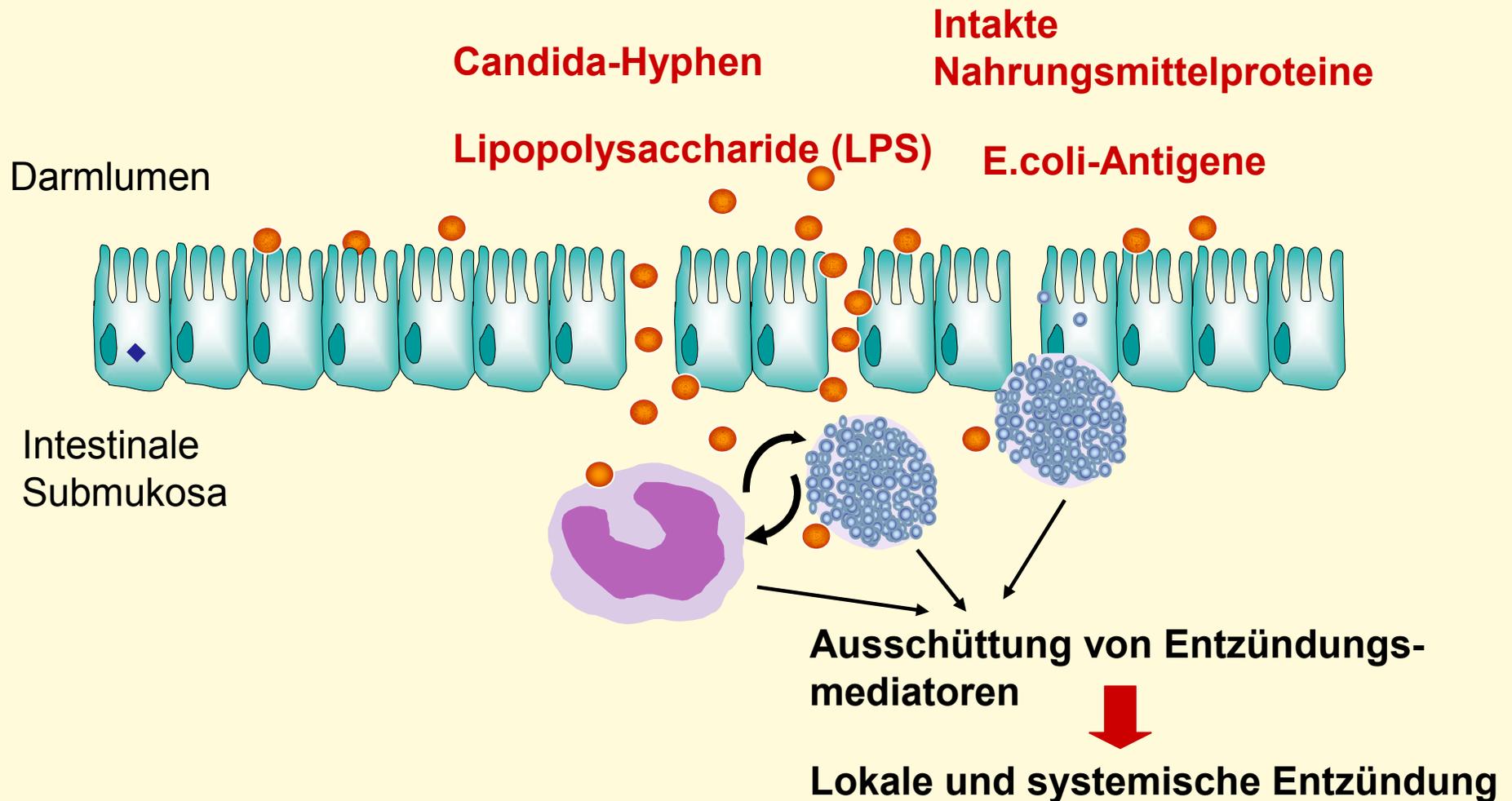
Patient	Geburtsdatum	Tagesnummer	IMD Berlin-Potsdam MVZ GbR Nicolaistraße 22, 12247 Berlin (Steglitz) Telefon: +49 30 77001-220, Fax: +49 30 77001-236	
Eingang 18.04.2012	Ausgang 24.04.2012	Versicherung IGeL	Kennz. OI/II/III	

Untersuchung / Material : **Lymphozytentransformationstest Nahrungsmittel Top25** (Heparinblut)

	SI		SI
Kuhmilch	3,8	Kiwi	1,3
Hühnerei	4,0	Kabeljau	3,4
Weizen	1,4	Thunfisch	2,9
Roggen	1,5	Rindfleisch	4,0
Mais	2,7	Schweinefleisch	1,6
Dinkel	1,6	Hühnerfleisch	1,2
Karotte	4,5	Paprika	1,4
Kartoffel	1,1	Pfeffer	1,2
Sellerie	1,7	Haselnuss	3,7
Spinat	4,3	Erdnuss	3,7
Tomate	3,9	Bäckerhefe	3,2
Apfel	1,4		
Pfirsich	1,2		
Apfelsine	2,5		
Positivkontrolle (Antigen)	76258 cpm	31,8	
Mitogenkontrolle (PWM)	121355 cpm	50,7	
		Leerwert (Negativkontrolle)	2394 (Normalwert < 4000 cpm)

Ergebnisse von > 8 bei der Mitogenkontrolle PWM und > 3 bei der Antigenkontrolle (Tetanus/Candida/Influenza) sichern die Auswertbarkeit der Untersuchung .

Translokation von intestinalen Antigenen bei leaky gut ist ein Trigger für Makrophagen- und Mastzell-assoziierte Inflammation



Leaky gut fördert die Inflammation !



Zonulin i.S. (EIA)	58.4	ng/ml	< 31
Das erhöhte Zonulin im Serum spricht für eine gesteigerte intestinale Permeabilität ("leaky gut")			
Histamin (gesamt) i. Hep.-Bl. (EIA)	122	ng/ml	< 75
Hinweis auf eine deutliche Mastzell-vermittelte Entzündungsreaktion			
TNF-alpha i.S.	22.6	pg/ml	< 8.1
Der Befund spricht für eine systemische Entzündung			
IP-10 i.Serum (ELISA)	733	pg/ml	< 1072
Kein Hinweis auf eine TH1-dominante systemische T-Lymphozytenaktivierung.			
ATP intrazellulär ^{oo} (CLIA)	0.77	µM	> 2.0
Vermindertes intrazelluläres ATP als Hinweis auf eine sekundäre Mitochondriopathie (wahrscheinlich Folge der systemischen Entzündung).			
MDA-LDL i.S. (EIA)	74.5	U/l	< 35.0
Erhöhtes MDA-modifiziertes LDL als Hinweis auf eine signifikante Lipidperoxidation als Folge eines oxidativen Stress.			
Freies 3-Nitrotyrosin i. EDTA-Pl. ^o	3.8	µg/l	< 1
Hinweis auf nitrosativen Stress			

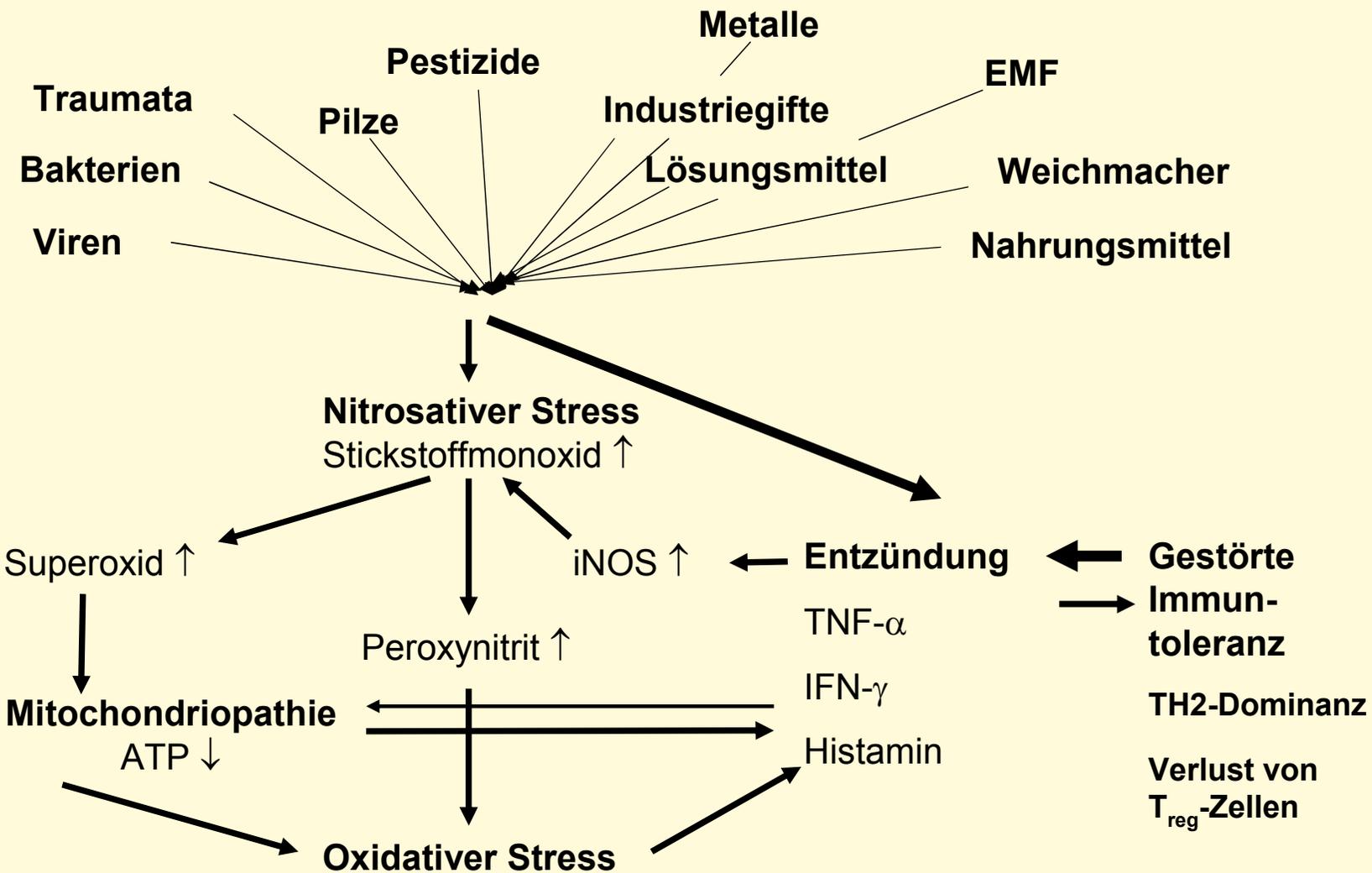


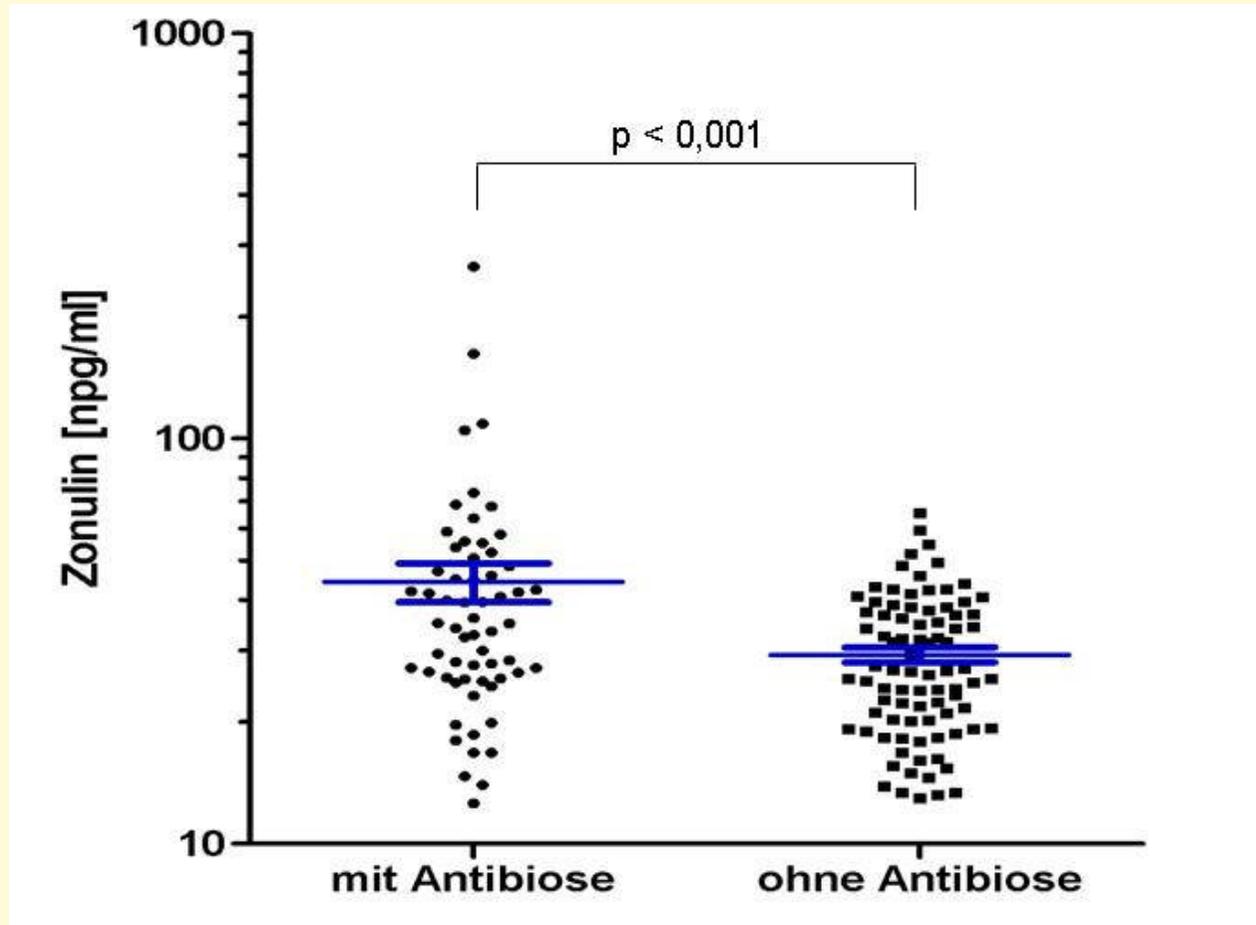
Abb. modifiziert nach Pall, Dr. (PhD) Martin L.: Explaining 'Unexplained Illnesses': Disease Paradigm for Chronic Fatigue Syndrome, Multiple Chemical Sensitivity, Fibromyalgia, Posttraumatic Stress Disorder, Gulf War Syndrome and Others, ISBN 078902389X

Entzündung fördert die Multisystemerkrankung !

Zonulin i.S. (EIA)	58.4	ng/ml	< 31
Das erhöhte Zonulin im Serum spricht für eine gesteigerte intestinale Permeabilität ("leaky gut")			
Histamin (gesamt) i. Hep.-Bl. (EIA)	122	ng/ml	< 75
Hinweis auf eine deutliche Mastzell-vermittelte Entzündungsreaktion			
TNF-alpha i.S.	22.6	pg/ml	< 8.1
Der Befund spricht für eine systemische Entzündung			
IP-10 i.Serum (ELISA)	733	pg/ml	< 1072
Kein Hinweis auf eine TH1-dominante systemische T-Lymphozytenaktivierung.			
ATP intrazellulär ^{oo} (CLIA)	0.77	µM	> 2.0
Vermindertes intrazelluläres ATP als Hinweis auf eine sekundäre Mitochondriopathie (wahrscheinlich Folge der systemischen Entzündung).			
MDA-LDL i.S. (EIA)	74.5	U/l	< 35.0
Erhöhtes MDA-modifiziertes LDL als Hinweis auf eine signifikante Lipidperoxidation als Folge eines oxidativen Stress.			
Freies 3-Nitrotyrosin i. EDTA-Pl. ^o	3.8	µg/l	< 1
Hinweis auf nitrosativen Stress			



Die Auswirkungen einer Antibiose auf die intestinale Permeabilität sind signifikant aber sehr individuell



60 Patienten nach
14 - 60 Tagen antibiotischer
Therapie

74 Kontrollen
(Patienten mit V.a.
Nahrungsmittelunverträglichkeit)

Veränderung der Antikörper im Alter

Die humorale Immunkompetenz nimmt im Alter ab

⇒ Verschlechterte Impfantwort (Impftiter ↓↓)

Anzahl der B-Lymphozyten im Blut ↓ als Folge der Störung der Produktion im Knochenmark

Paradox: IgG und IgA-Serumspiegel steigen im Alter oft an

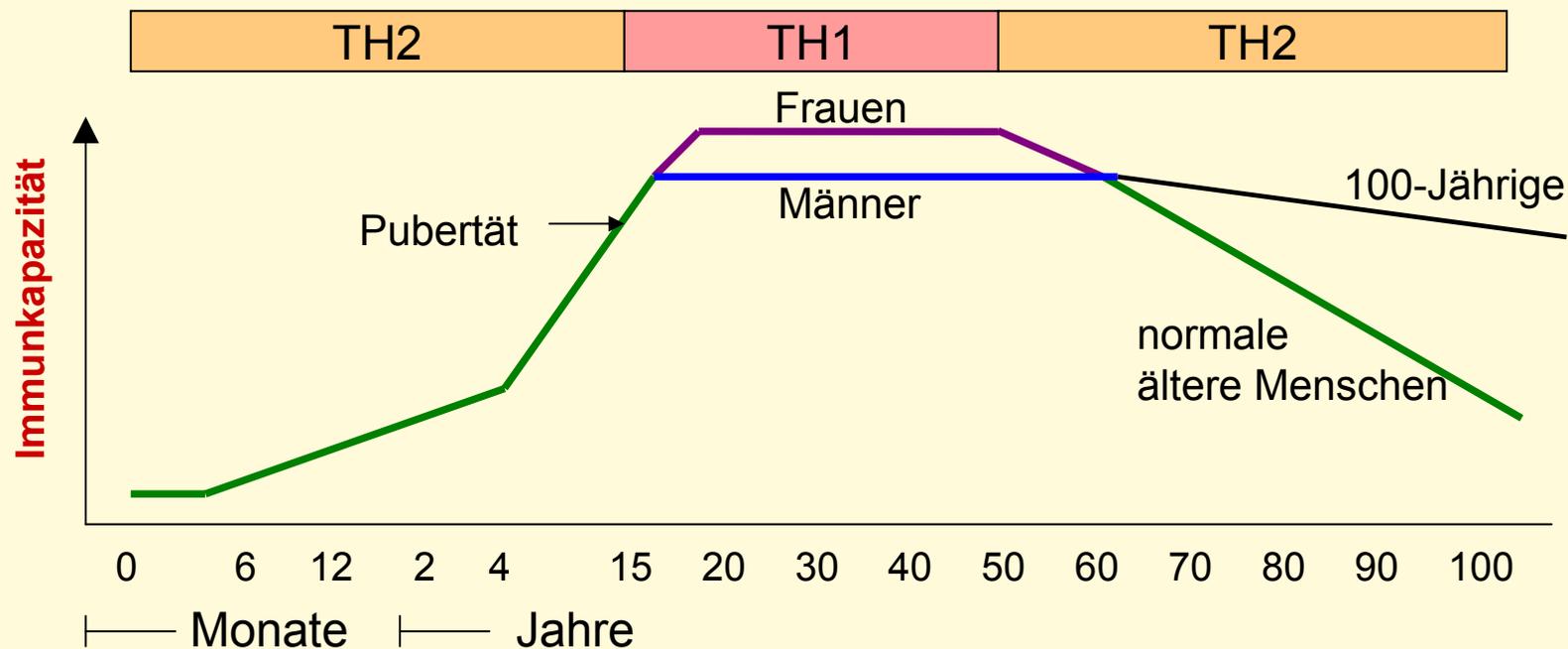
Warum? - konstante B-Zellzahl in der Milz (Ort der Antikörperproduktion)

- erhöhte Zahl von B-Memory-Zellen (CD27+/CD19+)

Anstieg von Autoantikörpern im Alter bedingt durch verstärkte TH2-Polarisation

Im Alter wird die TH1/TH2-Balance in Richtung TH-2 verschoben

- ⇒ humorale Autoimmunphänomene nehmen im Alter zu.
- ⇒ Anstieg der IgG-Titer im Alter (v.a. IgG2 und IgG4)



Der TH2-Shift fördert im Alter über IL-4 und IL-10 v.a. die Generierung v.a. von IgG2 und IgG4

Untersuchung		Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
IgG i.S.	(Turb.)	1810	mg/dl	700 - 1600
IgM i.S.	(Turb.)	184	mg/dl	40 - 230
IgA i.S.	(Turb.)	411	mg/dl	70 - 400
Immunglobulin G 1		781.3	mg/dl	280 - 800
Immunglobulin G 2		680.0	mg/dl	120 - 570
Immunglobulin G 3		122.3	mg/dl	24 - 125
Immunglobulin G 4		193.6	mg/dl	5.0 - 130.0

Kein Hinweis auf einen IgG-Subklassenmangel.

Nebenfund: Wahrscheinlich TH2-Shift-bedingte Expansion der IgG2- und IgG4-Subklassen.

ANA (anti-nukleäre Ak) i.S. (IFT) **1:160** < 1:100

AAk gegen Zellkernantigene grenzwertig nachweisbar.

Im Alter (>60 Jahre) sind ANA in niedrigen Titern häufig und müssen nicht klinisch relevant sein.

Ggf. Verlaufskontrolle nach ca. 6 Monaten empfohlen.

TH1/TH2 - Balance

Angegeben sind die Zytokinkonzentrationen nach 24 Stunden Stimulation mit ConA/SEB.

IFN-g (TH1)	420	pg/ml	450 - 2000
IL-4 (TH2)	355	pg/ml	50 - 250

Die stimulierte Zytokinfreisetzung der T-Lymphozyten zeigt einen verminderten TH1-Anteil (IFN γ) bei expandierten TH2-(IL-4) Zellen. Dieses spricht für eine TH2 > TH1-Dysbalance.

Zusammenfassung

IgG, IgA und IgM gehören zum humoralen Immunsystem

Es können:

- alle Immunglobuline beteiligt sein (CVID)
- nur IgG (meist IgG-Subklassenmangel)
- nur IgA

Die Klinik bei diesen Defekten ist ähnlich:

- vermehrte bakterielle Infekte der Schleimhäute (Sinusitis, Parodontitis, Gastritis, Enteritis, Zystitis)
- verminderte Schleimhautresistenz
- vermehrte Autoimmunerkrankungen
- erhöhte Darmpermeabilität als eine Ursache von Nahrungsmittelunverträglichkeiten und systemischer Entzündung (silent inflammation)