

Das klinische und immunologische Spektrum des IgA-Mangels

Johannes Liese

Pädiatrische Infektiologie und Immunologie

Universitäts-Kinderklinik Würzburg

Email: liese_j@ukw.de

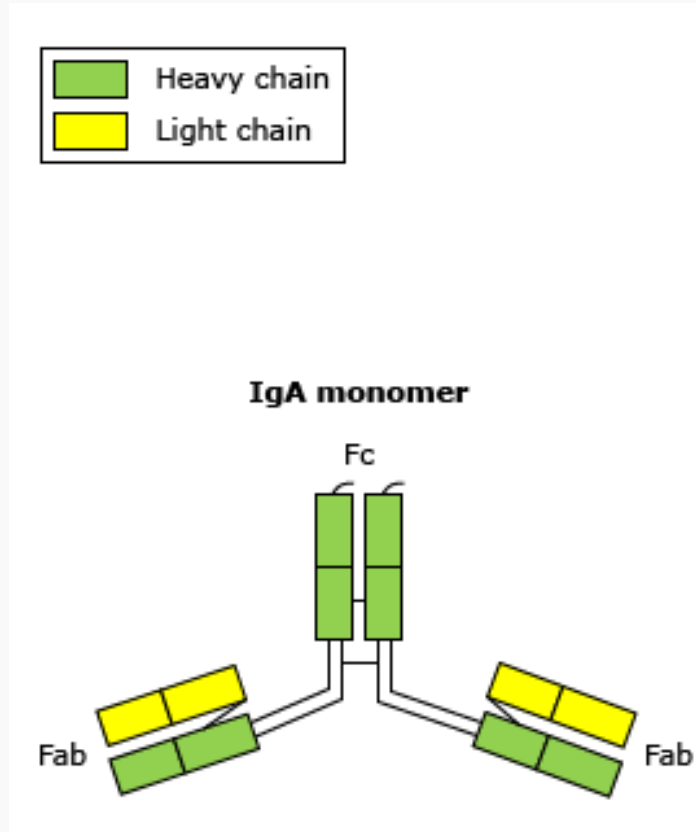


Kinderklinik und Poliklinik
Direktor: Prof. Dr. C. P. Speer

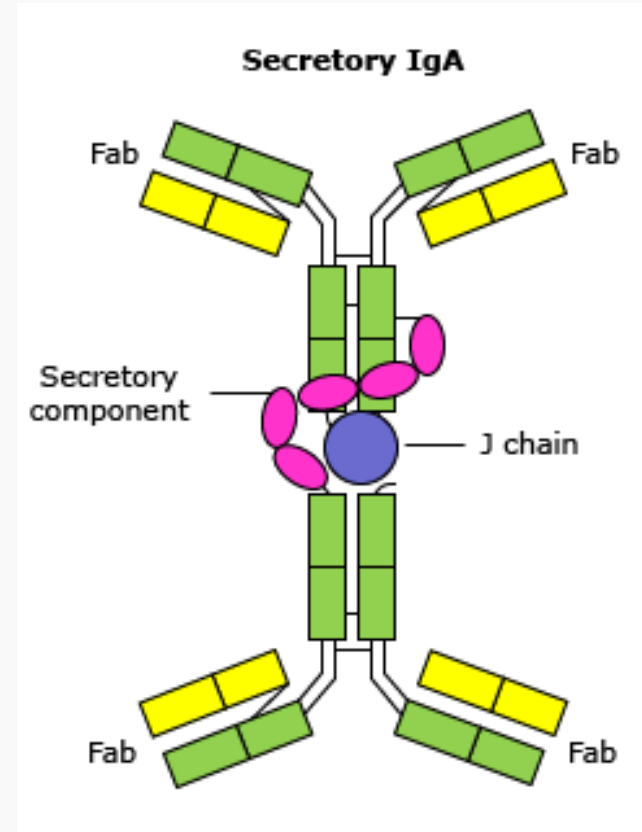


Die Struktur des IgA

Serum-IgA (Monomer)



Schleimhaut-IgA, Dimer



Verteilung von Immunglobulinen im Körper

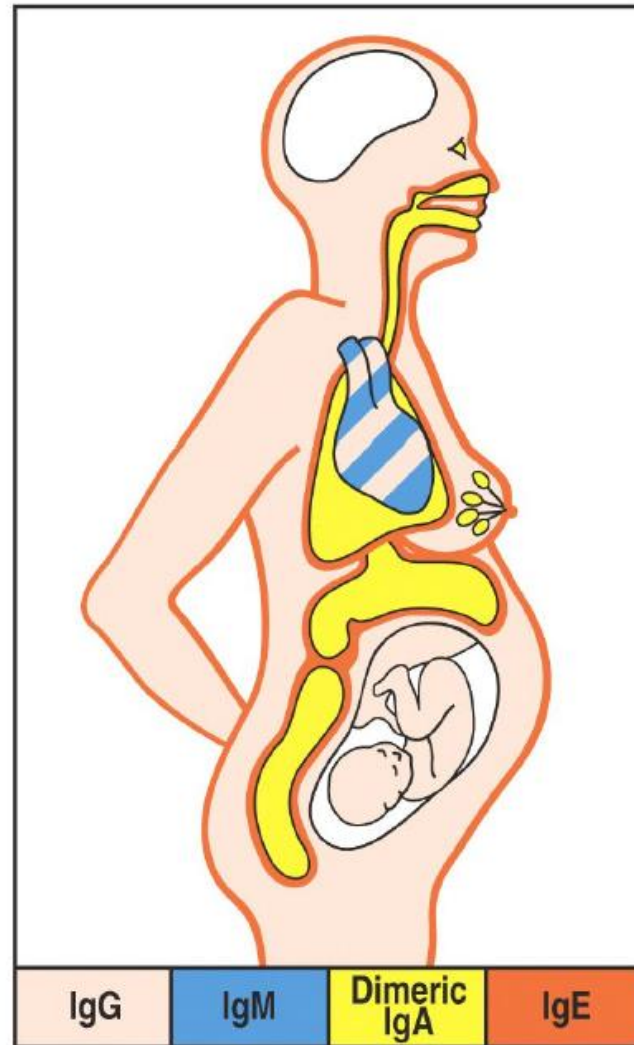


Figure 9-22 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

IgA wird in die Darmschleimhaut transportiert und neutralisiert Pathogene und Toxine

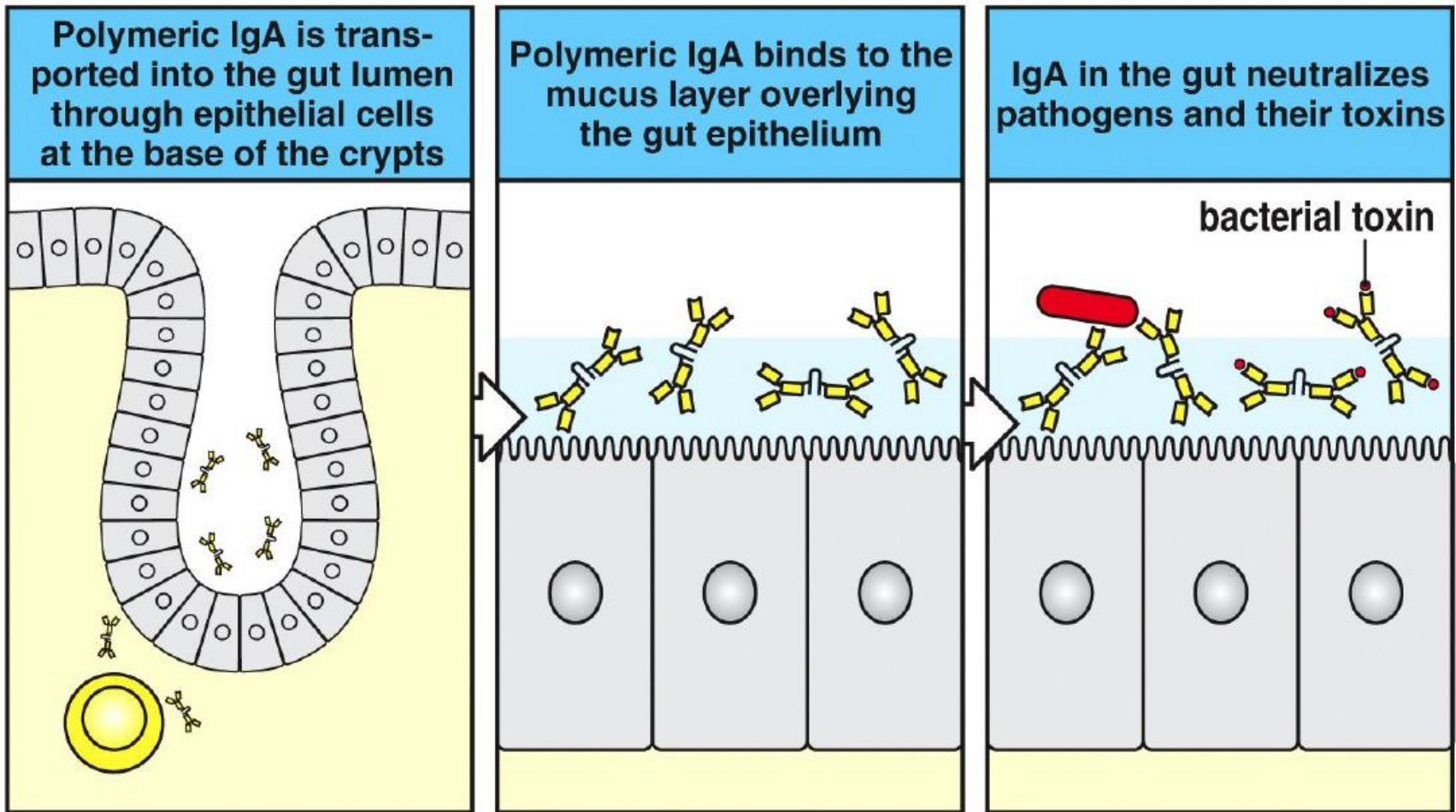
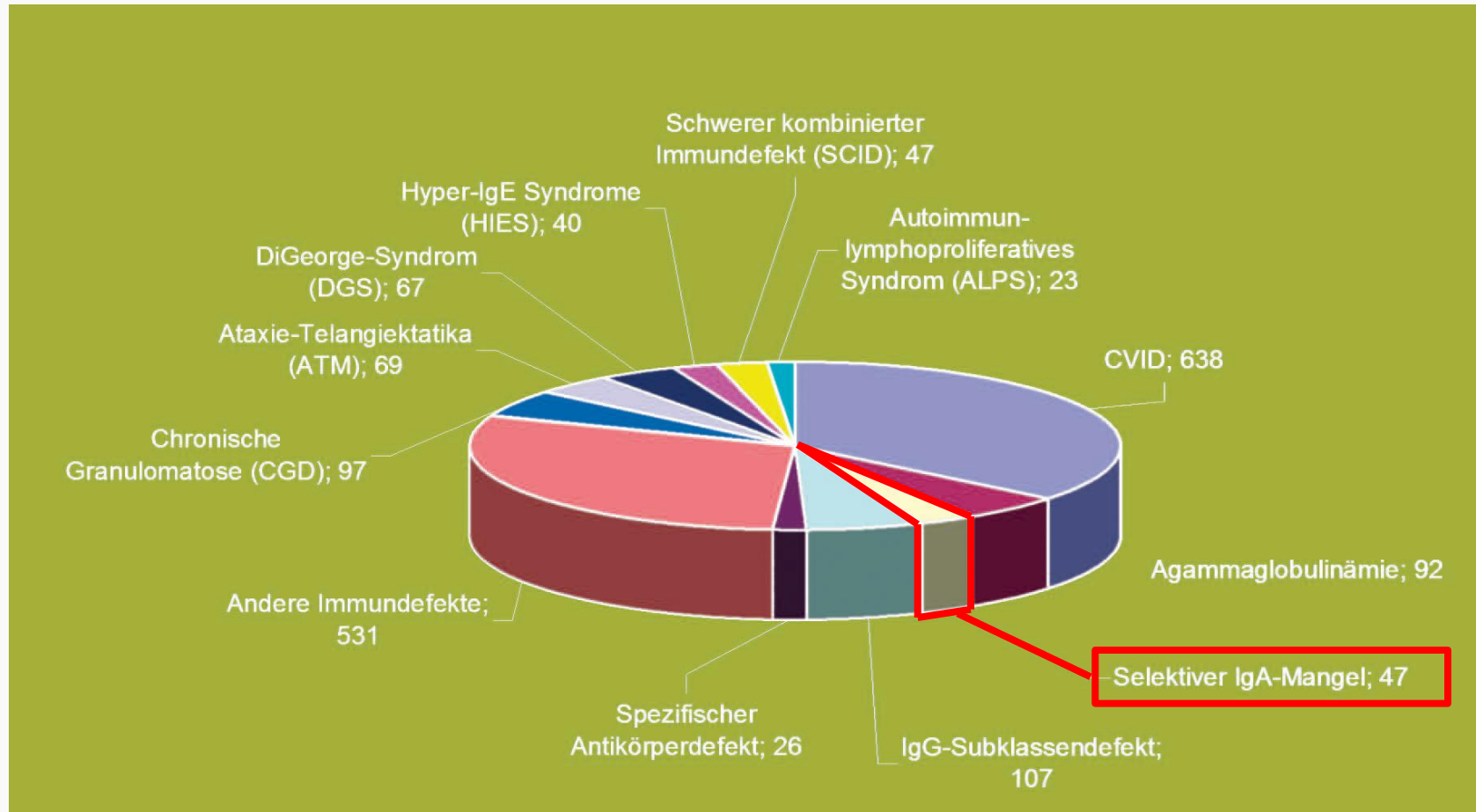


Figure 10-24 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Labor-Definition IgA-Mangel

- Fehlen oder deutliche Erniedrigung der IgA-Spiegel im Serum bei normalem IgM und IgG
- IgA Normbereich: 0,9-4,5g/l
 - Selektive IgA-Defizienz: <0,07g/l
 - Partielle IgA-Defizienz: 0,07-0,5g/l

Verteilung von 1784 Patienten mit angeborenen Immundefekt in Deutschland 2013

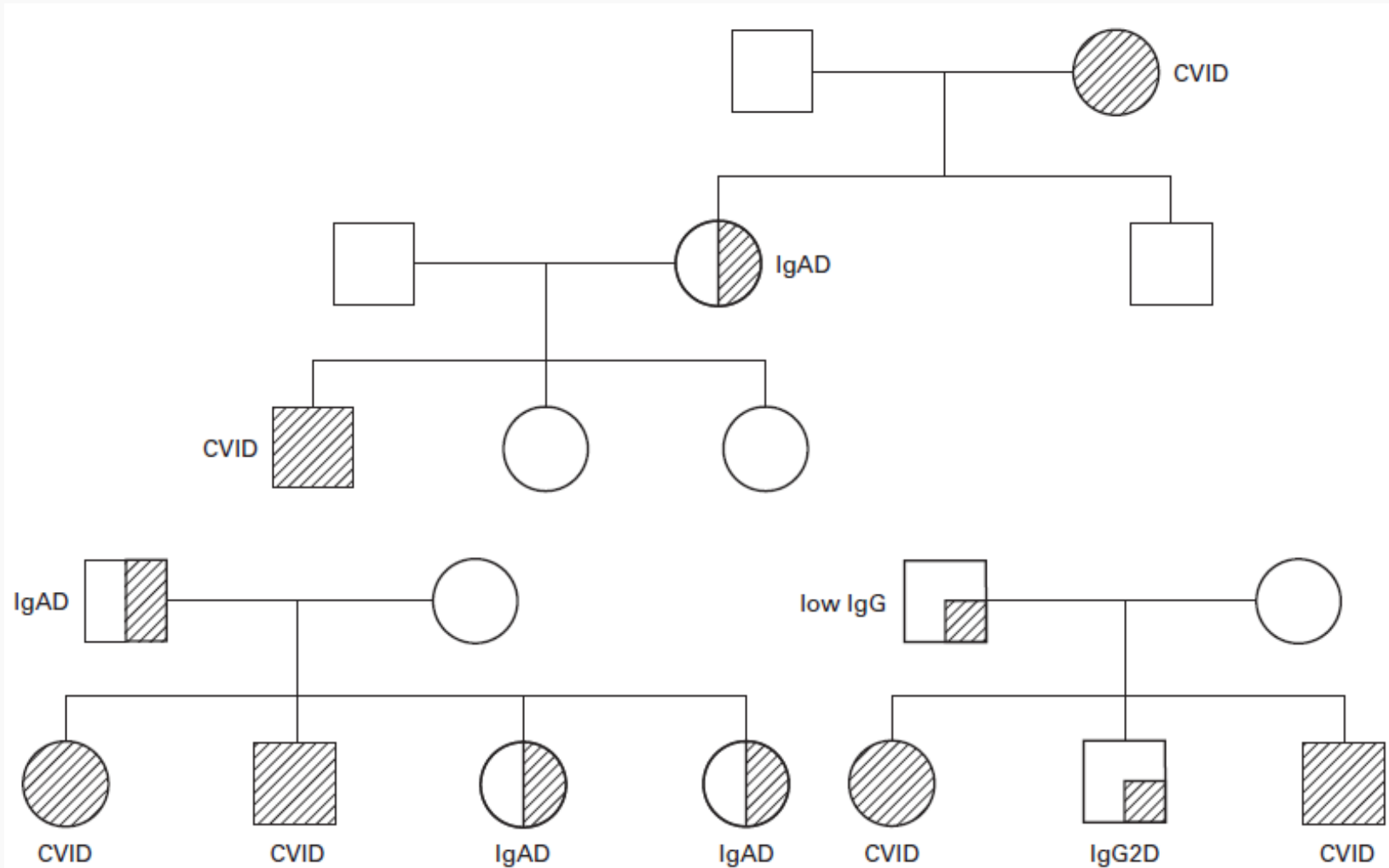


Gathmann B. DSAI Publikation 2013

Vererbung des IgA-Mangel

- Frauen und Männer gleich häufig betroffen
- Positive Familienanamnese für CVID oder IgA-Mangel mit dem Risiko der Erkrankung assoziiert (Geschwister ca 50%)

IgA-Mangel wird oft vererbt und tritt parallel oder sequentiell mit CVID auf



Hammarstrom L. Clin Exp Immunol 2000

Wie häufig ist der IgA-Mangel

- Nord- und Mitteleuropa 1:650
 - „häufigste Immundefizienz“ (Pfluger et al.; 2000)
- China 1:4.000
- Japan 1:18.000

Pfluger et al., 2000; Burrows und Cooper, 1997; Hammarström et al., 2000; Buckley, 1975.

Definition ESID Register 2015

IgA Mangel mit IgG Subklassendefekt

- Infektionen (rezidivierend oder schwer bakteriell)
- + ● Nicht messbare Serum IgA Spiegel (bei normalen (leicht erniedrigten IgG und IgM Spiegel)
- + ● Niedrige IgG Subklassen Spiegel (2 mal gemessen)
- + ● Normale IgG Antwort auf einzelne Impfungen
- + ● Ausschluss eines T-Zell Defektes

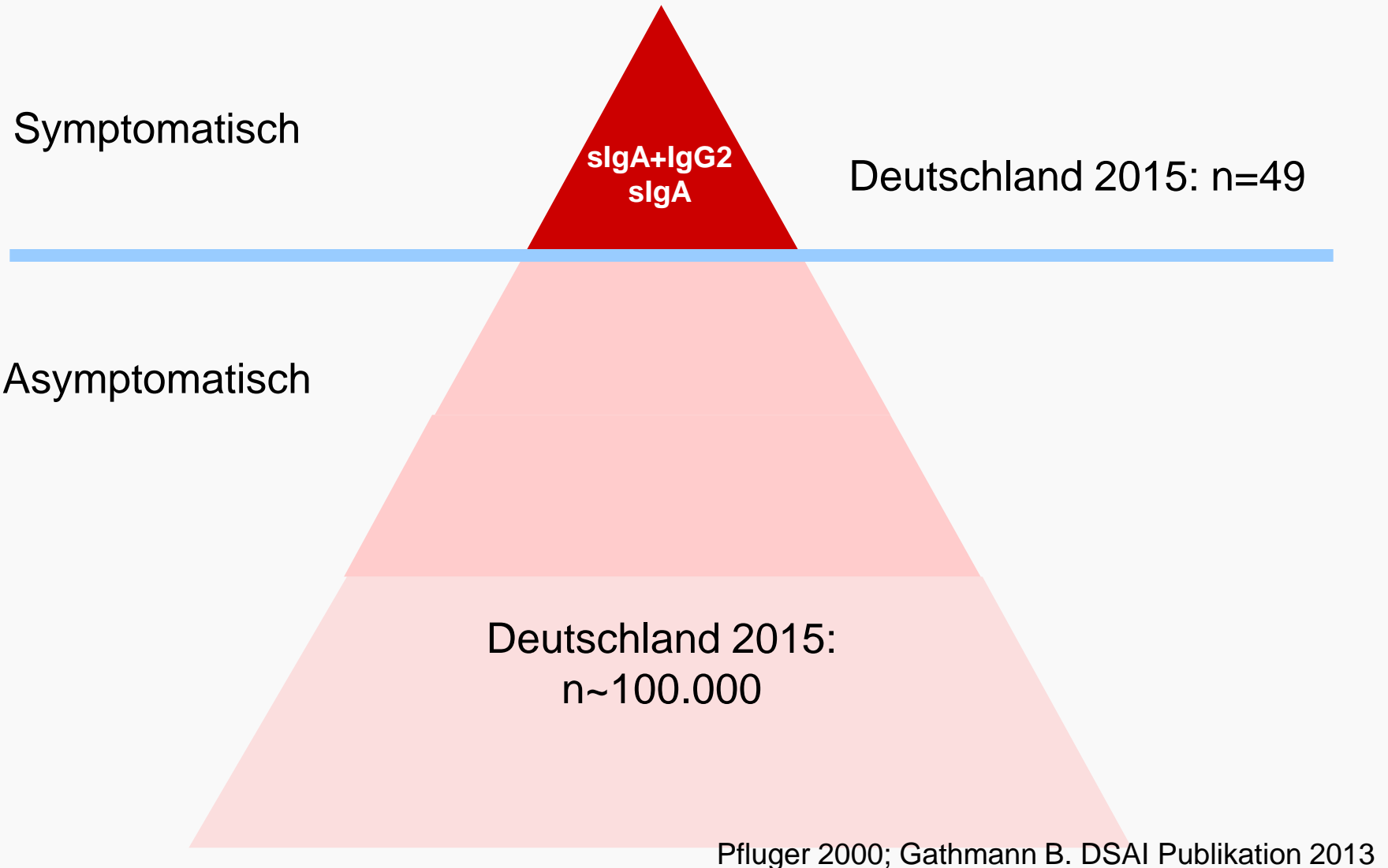
Definition ESID Register 2015

Selektiver IgA Mangel

- Eines der drei folgenden Kriterien
 - Infektanfälligkeit
 - Autoimmunerkrankung
 - Familienanamnese auffällig

- + ● Mindestens 4 Jahre alt
- + ● IgA nicht nachweisbar (< 0.07 g/L) normale Serum IgG und IgM
- + ● Andere, sekundäre Ursachen für IgA Mangel ausgeschlossen
- + ● Normale IgG Impfantikörperbildung
- + ● T-Zelldefekt ausgeschlossen

Symptomatischer und asymptomatischer IgA-Mangel



Das klinische Bild des IgA-Mangel ist bunt!

- Patientin 72 Jahre (1930-2002)
 - Rheumatoide Arthritis
 - Medikamentöse Immunsuppression mit Prednisolon und Chloroquin für 20 Jahre
 - Rezidivierende pulmonale Infektionen, Asthma, Milchintoleranz, Autoimmune Thyreoiditis, Rheumatoide Arthritis
 - Selektiver IgA-Mangel
- Niki de Saint Phalle



Klinik des IgA-Mangel

- Rezidivierende pulmonale Infektionen
- Rezidivierende IDOL (Sinusitis, Otitis ...)
- Autoimmun-Erkrankungen
- Gastrointestinale Infektionen und andere intestinale Erkrankungen
- Allergische Erkrankungen
- Anaphylaktische Transfusions Reaktionen

IgA-Mangel im Kindesalter

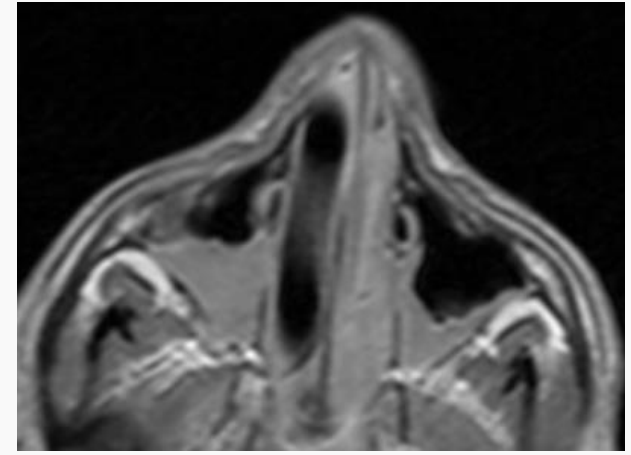
- Türkische Studie
- 118 Kinder 4-18 Jahre (Median 7 Jahre)
- Infektionskrankheiten (84 %),
- Allergische Erkrankungen (43 %)
- Autoimmun Erkrankungen (17 %)
- Serum IgG ↑ 61 %, IgM 22% ↑ und IgE 37% ↑
- IgG2-Subklassendefekt (6.2 %).
- Autoantikörper bei 26/84 (31%) davon 10 mit Autoimmunerkrankung

IgA-Mangel Fall-Kontrollstudie

- 32 Erwachsene mit IgA-Mangel / 63 alters-und geschlecht-gematchten Kontrollen
- 25 % ≥ 1 Pneumonie in den letzten beiden Jahren verglichen mit einer (1.6 %)
- Infektionsanfälligkeit, Allergien, Autoimmunität-Manifestationen in 84% der IgA-Patienten im Vergleich zu 48% der Kontrollen

Infektionen im HNO-Bereiches/ obere und untere Luftwege

- Bei 25% bis 80% der Patienten mit IgA-Mangel
- erhöhtes Risiko bei IgG2-Subklassenmangel



Extrazelluläre Bakterien : Pneumokokken, *Haemophilus influenzae*

Gastro-Intestinaltrakt

- **Gastrointestinale Beschwerden (10%)**

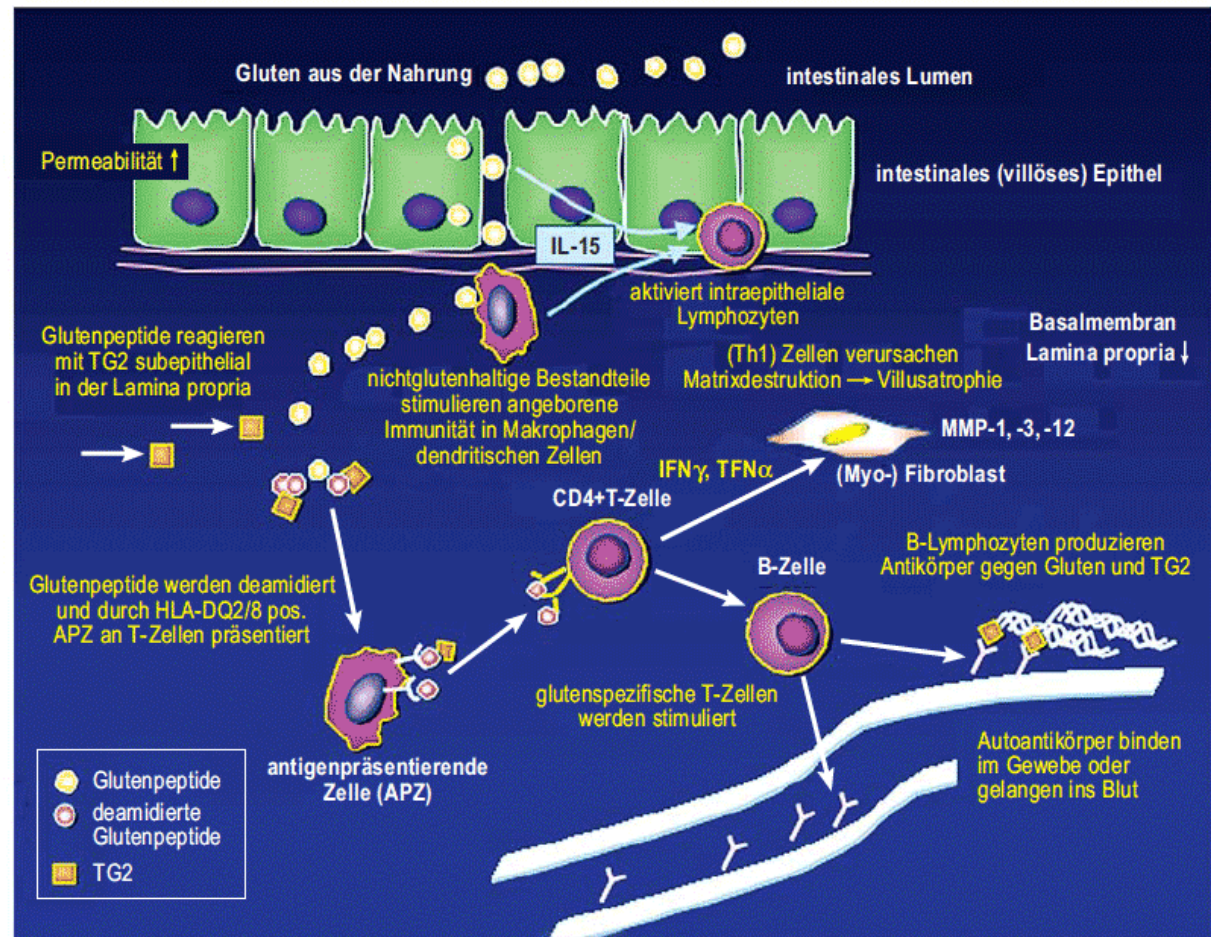
- Assoziation mit Zöliakie (glutensensitive Enteropathie)
- Anfälligkeit für Infektionen mit Lamblien
- Nahrungsmittelunverträglichkeiten

- **Grund:**

- stärkere Durchlässigkeit der Schleimhäute für z.B. Darmkeime
- vermehrte Exposition gegenüber Antigenen
- durch Kreuzreaktivität höheres Risiko für Entstehung von Allergien und Autoimmunphänomenen

Zöliakie

GRAFIK 1



Autoimmunerkrankungen mit IgA-Mangel

- Juveniler rheumatoider Arthritis (3% dieser Patienten haben sIgAD)
- SLE (4-7%)
- Juvenile Diabetes mellitus
- Dermatomyositis
- Sjögren-Syndrom
- Autoimmun-Hepatitis
- Colitis ulcerosa

Autoimmunität bei IgA-Mangel

- 57 symptomatische Patienten
- Autoimmunerkrankungen bei 17 Patienten (30%)
 - Thyreoiditis (n=3)
 - Vitiligo (n=3)
 - Hämolytische Anämie (n=3)
- Autoimmun-manifestation signifikant assoziiert
 - Dauer des Follow-up
 - IgM Serum Spiegel
 - Regulatorische T-Zellen
 - Klassen gewechselte Gedächtnis B-Zellen
- 4 Patienten mit Übergang zu CVID

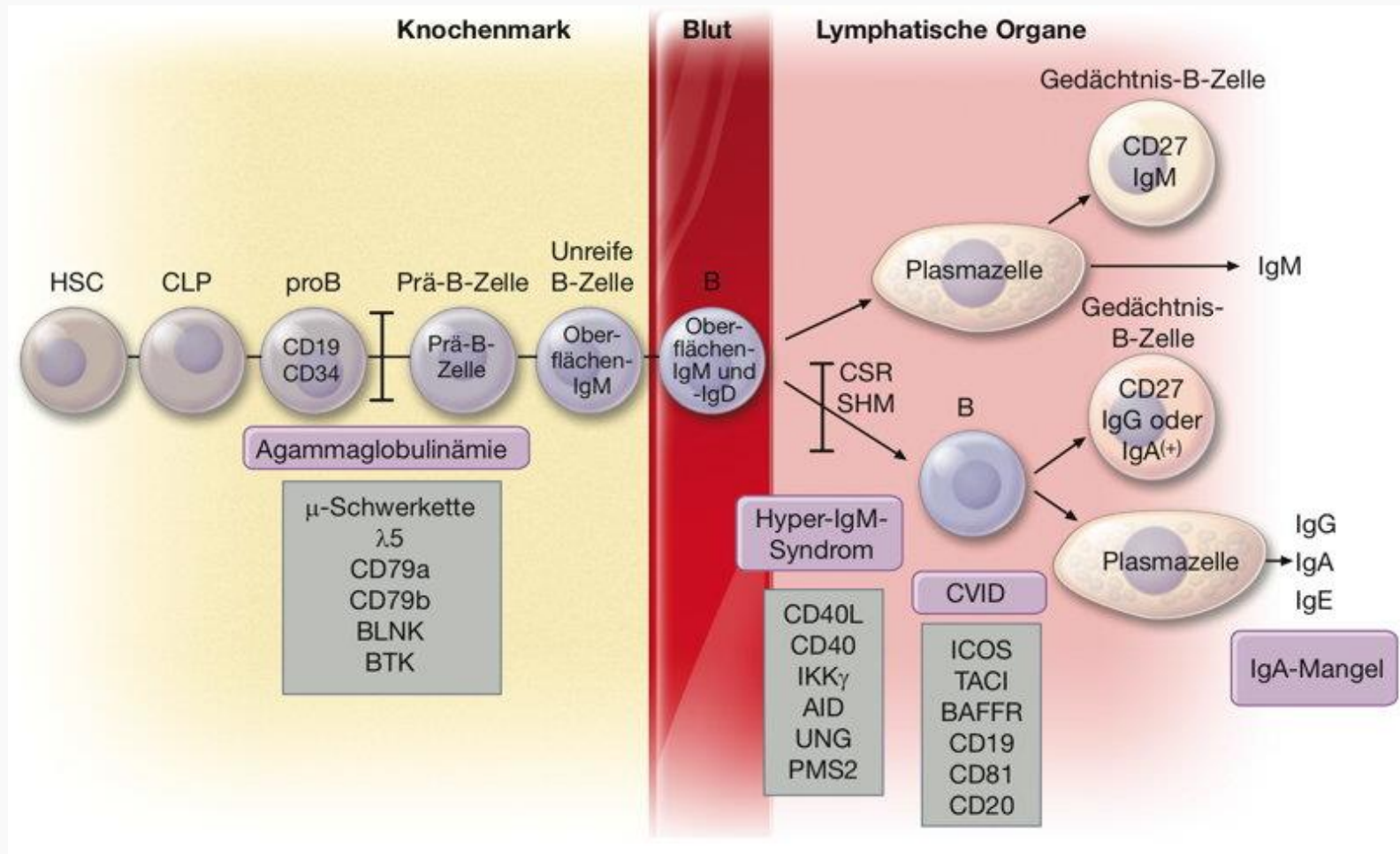
Hypothesen zu IgA-Mangel und Autoimmunität

- Unabhängige genetische Faktoren die zur Autoimmunität prädisponieren
- Erhöhte Durchlässigkeit der Schleimhaut-Barriere
- Fehlerhafte Elimination (“negative Selektion”) von Immunzellen, die auf Autoantigene reagieren

Allergien und Neoplasien

- Allergien (10%)
 - Neigung zu allergischen Haut-und Schleimhautreaktionen mit erhöhten IgE-Spiegeln
- Follikuläre gastro-intestinale Hyperplasien

Der IgA-Mangel ist eine Störung in der peripheren B-Zell-Entwicklung



Aus: Harrisons Innere Medizin, 18. Auflage (Copyright: ABW Wissenschaftsverlag GmbH)

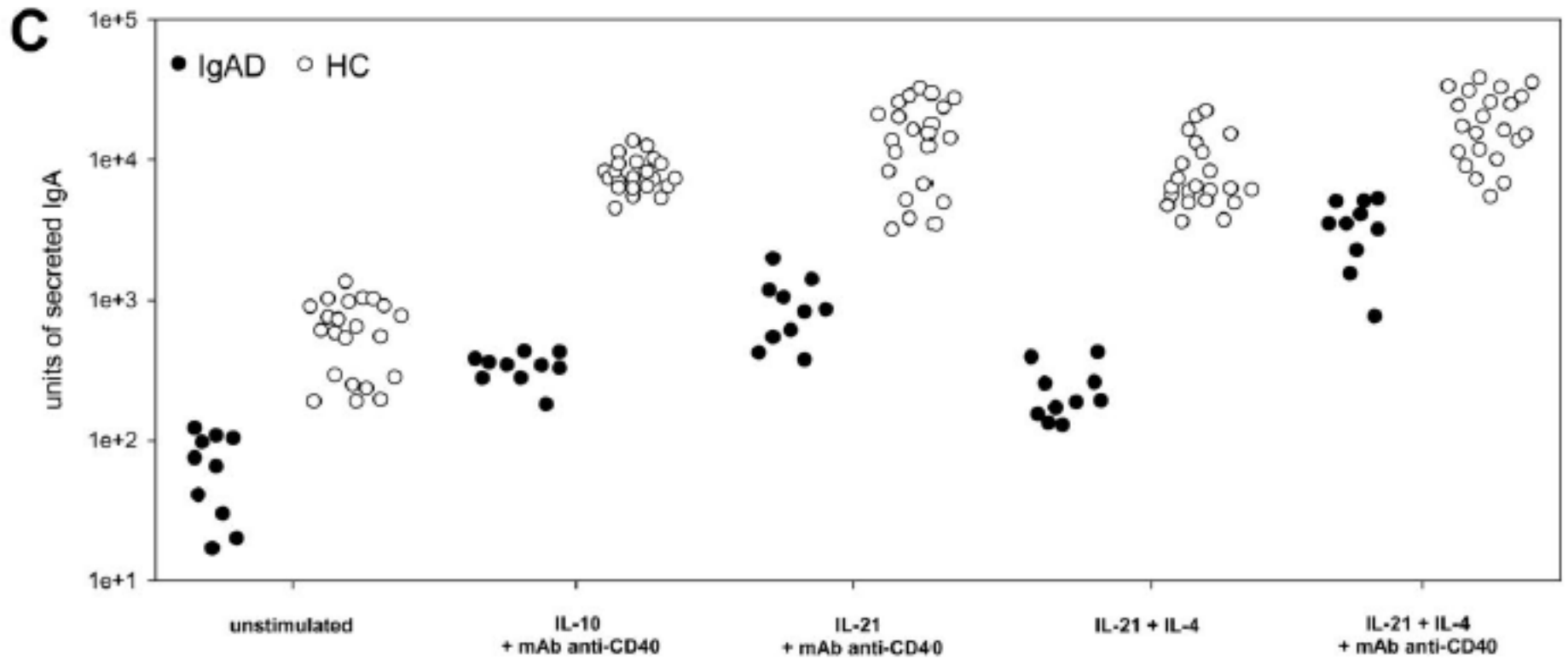
IgA-Mangel Pathogenese

Interleukin-21 restores immunoglobulin production ex vivo in patients with common variable immunodeficiency and selective IgA deficiency

Stephan Borte,¹ Qiang Pan-Hammarström,² Chonghai Liu,² Ulrich Sack,¹ Michael Borte,³ Ulf Wagner,⁴ Dagmar Graf,⁵ and Lennart Hammarström²

- Störungen der Zelldifferenzierung zu IgA-produzierenden Plasmazellen
- durch Bildungs- und Funktionsdefekte von B-Zell-Zytokinen
- (Therapeutische?) Beeinflussung der Immunglobulinsynthese von B-Zellen von IgA und CVID-Patienten durch Zytokin IL21

IgA-Mangel Pathogenese



Indikation zur Untersuchung auf IgA-Mangel

- Rezidivierende chronische, sino-pulmonale Infektionen in jedem Alter
- Weitere Indikationen bei einer oder mehreren Auffälligkeiten
 - Positive Familienanamnese für IgA-Mangel/CVID
 - Bekannte Anaphylaktische Reaktion auf Blutprodukte
 - Zöliakie
 - Unerklärte Autoimmun-Phänomene
 - Gastrointestinale Infektion mit *Giardia lamblia*.

Diagnostik bei IgA-Mangel

- Anamnese, Familienanamnese, Stammbaum
 - CVID?, Autoimmunität?
-
- Andere Ursachen des IgA-Mangels
 - IgG-Subklassen
 - Ab Alter 4 Jahren
 - Impftiter
 - Pneumokokken (Salmonellen)
 - Diphtherie/Tetanus
 - Keine Bestimmung des sekretorischen IgA im Speichel
 - Messung nicht standardisiert
 - Korreliert mit Serum-IgA

IgA-Verminderung nach Medikamenteneinnahme

- Antiepileptika (Phenytoin, Valproinsäure, Carbamazepin,)
- D-penicillamine
- Captopril
- Sulfasalazine
- Fenclofenac
- Gold
- Thyroxine
- Cyclosporine

Diagnostik bei IgA-Mangel II

- Facs-Analyse T/B/NK-Zellverteilung und Subpopulationen
- (funktionelle Untersuchungen)
- (Genetische Untersuchungen/Familienuntersuchungen)

Immundefekte, die sich mit IgA-Mangel manifestieren können

- Common variable immunodeficiency (CVID)
- IgG2 Subklassenmangel
- Ataxia telangiectatica
- DiGeorge Syndrom (Monosomie 22q11.2)

IgA-Mangel als Zeichen anderer Immundefekte

- 4-jähriger Junge mit IgA-Mangel
 - Keine opportunistische Infektionen
 - Keine Hautausschlag, Hepatosplenomegalie, Autoimmunität oder granulome
 - Varizelleninfektion ohne Komplikationen
- Inversion der CD4+ / CD8+ T-Zzell Ratio
- CD45RO ↑, B Zellen ↓, Fehlen von TRECs and KRECs
- Deletion von RAG 1/2 Genen auf dem väterlichen Chromsomal 11, sowie zwei neue RAG1 Missense Mutationen mütterlichen Ursprung
- RAG1 Proteine mit niedriger Restaktivität

IgA-Mangel Therapie

- Der IgA-Mangel benötigt per se keine Therapie
- Therapie abhängig von der Grunderkrankung/assoziierten Erkrankung
- Infektionen
 - entsprechend Infektionsort und Erreger mit Antibiotika
 - Lokalsanierung (z.b. Nasenspülungen, NNH-Operation)
 - Keine Indikation für IVIG/SCIG (S3-Leitlinie“Therapie primärer Antikörpermangelerkrankungen“)
- Ausnahme: zusätzlicher klinisch bedeutsamer IgG-Subklassenmangel
 - Studie Gustafson, Garland et al, 1997 bei 10 Patienten mit selektivem
 - IgA-Mangel und deutlich erhöhter Infektanfälligkeit SCIG-Therapie mit signifikantem Effekt auf Infektionsrate

Selektiver IgA-Mangel – Anti-IgA-Antikörper

- Nach Kontakt mit IgA Bildung von Anti-IgA-Antikörpern möglich
 - (=IgG / IgM / (IgE) - Antikörper)
- Auslöser von **anaphylaktischen** Transfusionsreaktionen
- Immunkomplexbildung und Komplementaktivierung
- Reaktion abhängig vom Antikörpertiter (Ahrens et al 2007) und –Klasse (?)
- Häufigkeit – Einzelfälle - sehr selten
- Gefahr der Bildung ist geringer bei CVID-Patienten

Selektiver IgA-Mangel – Anti-IgA-Antikörper

- Immunglobulinpräparate
 - mit möglichst niedrigem IgA-Gehalt (Leitlinie: Risiko von unerwünschten Wirkungen sehr gering)
- Beim Vorliegen von Anti-IgA SCIG besser verträglich als IVIG (u.a. Cunningham-Rundles et al ,1993)
- Gefahr der Antikörperbildung geringer bei SCIG (Horn et al 2007)
- Toleranzinduktions“-Regime (u.a. Ahrend, Salama et al, 2007) durch regelmäßige Gabe von Immunglobulinpräparaten Senkung der Antikörpertiter

Selektiver IgA-Mangel – Anti-IgA-Antikörper

4.5 Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen

Bei Plasma-Unverträglichkeit und nachgewiesenem IgA-Mangel ist Plasma kontraindiziert. Bei dem nicht seltenen hereditären IgA-Mangel (Prävalenz: 1:650) können anti-IgA-Antikörper vorliegen, die mit anaphylaktischen Reaktionen nach Applikation IgA-haltiger Blutprodukte in Verbindung gebracht wurden. Der Zusammenhang ist jedoch umstritten [24].

9.5.5 Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen

- Die Gabe von ivIg oder imIg ist kontraindiziert beim selektiven IgA-Mangel und klinisch relevanten, aktuell nachweisbaren Anti-IgA-Antikörpern. Diese Patienten können allerdings ohne Gefährdung mit scIg oder nach Blockade der Antikörper mit ivIg substituiert werden [4, 32, 54, 107].

- Anti-IgA Screening nur bei Patienten mit IgA-Mangel und anamnestischen Hinweisen auf schwere anaphylaktische Reaktion nach auf Blutpräparate
- In diesem Fall besteht eine Indikation für die Gabe gewaschener Erythrzyten- und Thrombozytenkonzentrate

Zusammenfassung

- Der IgA-Mangel ist primär ein Symptom und in der Regel keine Erkrankung
- Der IgA-Mangel kann Ausdruck einer genetisch vererbten B-Zelldifferenzierungsstörung sein
- Der IgA-Mangel kann mit Infektionen der Atemwege, des Gastro-Intestinaltraktes, Allergien und Autoimmunitäts-Erkrankungen assoziiert sein
- Der IgA-Mangel kann seltenen Transfusionsreaktionen assoziiert sein

Zusammenfassung II

- Der IgA-Mangel erfordert primär keine Therapie
- Entscheidend ist die Aufklärung des Patienten
- Therapiert werden, soweit erforderlich die assoziierten Erkrankungen
- Es besteht i.d.R. keine Indikation für eine IgG-Substitution
- Bei Patienten mit IgA-Mangel und aufgetretener Transfusionsreaktion sollen gewaschene Blutprodukte verabreicht werden