

Hypo- und Agammaglobulinämie – Antikörpermangelsyndrome

AUTOR:
DR. MED. SUJAL GHOSH

Viele kennen die Funktion von „Antikörpern“ als essentielle Soldaten des Abwehrsystems. Einigen ist es auch geläufig, dass diese Eiweißmoleküle spezifisch an Strukturen von Erregern und Fremdstoffen (sogenannte Antigene) binden, um dann eine immunologische Kaskade zur Beseitigung der Krankheit auszulösen. Doch nur wenigen – auch wenigen Medizinern – sind die so genannten Antikörpermangelsyndrome bekannt. Die meist genetischen Erkrankungen, die zu einer verminderten Produktion von funktionierenden Antikörpern führen, sind teilweise selten, und ihre Ausprägung kann sehr variabel sein, so dass eine Diagnose oft verzögert gestellt wird. Eine Heilung ist nicht ohne weiteres zu erreichen, jedoch kann eine dauerhafte Antikörper-Substitution die meisten Komplikationen vermeiden. Im Folgenden werden die wichtigsten Eigenschaften dieser seltenen Erkrankungen näher erläutert.

Bruton-Krankheit – X Chromosom gebundene Agammaglobulinämie



Erstbeschreibung: Als überhaupt eine der ersten beschriebenen Immundefekte, veröffentlichte der US-Militärarzt Colonel Ogden Carr Bruton 1952 in der Zeitschrift *Pediatrics* den Fall eines 8 Jahre alten Jungen mit wiederkehrenden schweren bakteriellen Infektionen (Lungen- und Knochenentzündungen). Im weiteren Verlauf erkannten die Ärzte, dass bei dem Jungen in der Analyse der Bluteiweißfraktionen die so genannten Gammaglobuline fehlten. Globuline sind Eiweiße, die sich im Blutplasma befinden.

Wenn man diese Eiweiße elektrisch auftrennt, befinden sich die Antikörper in einer von mehreren Fraktionen, und zwar in der so genannten Gammafraktion (die „dritte“ große Fraktion, benannt nach dem dritten Buchstaben im griechischen Alphabet – gamma γ). Daher werden häufig die Wörter Antikörper, Gammaglobuline und Immunglobuline synonym verwendet. Da diese Eiweiße bei dem Patienten fehlten und die Behandlung des Patienten durch Fremd-Gammaglobuline zu einer Besserung führte, war der Beweis vollbracht – Agammaglobulinämie = Das Fehlen (A) von gammaglobulinen im Blut (=ämie). Die Erkrankung wurde nach dem Erstbeschreiber benannt, Bruton selber war sich nicht sicher, ob es sich um eine Erbkrankheit handelt. Die Tatsache, dass der Junge erst mit 4 Jahren anfang schwer zu erkranken, ließ den Arzt zweifeln. Vielmehr vermutete er erworbene Faktoren für das Fehlen der Antikörper. In der Folge zeigten sich jedoch viele ähnliche Fälle, und fast ausschließlich waren Jungen betroffen.

AGAMMAGLOBULINEMIA

By COL. OGDEN C. BRUTON, M.C., U.S.A.
Washington, D.C.

THE complete absence of gamma globulin in human serum with a normal total protein as determined by electrophoretic analysis does not appear to have as yet been reported in the literature. Stern¹ mentions two cases of hypoproteinemia in children who had "almost complete absence of gamma globulin and were singularly free from infection." Schick² reported a similar congenital case without nephrosis with a review of the literature in which the total protein was low, the gamma globulin fraction low, and the albumin normal. The latter findings in nephrosis are well known. Krebs³ reported a case in which the patient was a "depression or gamma globulin in hypoproteinemia due to malnutrition." The present author had the opportunity of following a patient without nephrosis who had normal nutrition, with complete absence of the gamma globulin fraction and normal total serum protein through several years of many infections, including 19 episodes of clinical sepsis in which some type pneumococcus was recovered by blood culture 10 times. This entity, which, it was found, could be controlled by supplying gamma globulin as contained in concentrated immune human serum globulin, appears to be unique.

CASE REPORT

This 8 yr. old male was first admitted to this hospital at the age of 4½ yr. His past history was rather normal. He had varicella 8 mo. before admission with uneventful recovery and rubella complicated by pneumonia 6 mo. previously. His birth and developmental history were entirely normal and a general survey of the major systems revealed nothing of note. The family history revealed no deviation from normal and a 1 yr. old sibling was in good health. He was considered a normal and healthy child until 2 nights before admission when he came in from play and had a short shaking chill followed by a rise in temperature to 38.1°C. The next day he vomited, his

Bild bitte nachliefern

Bitte dieses Bild auf
inhaltliche Richtigkeit
prüfen

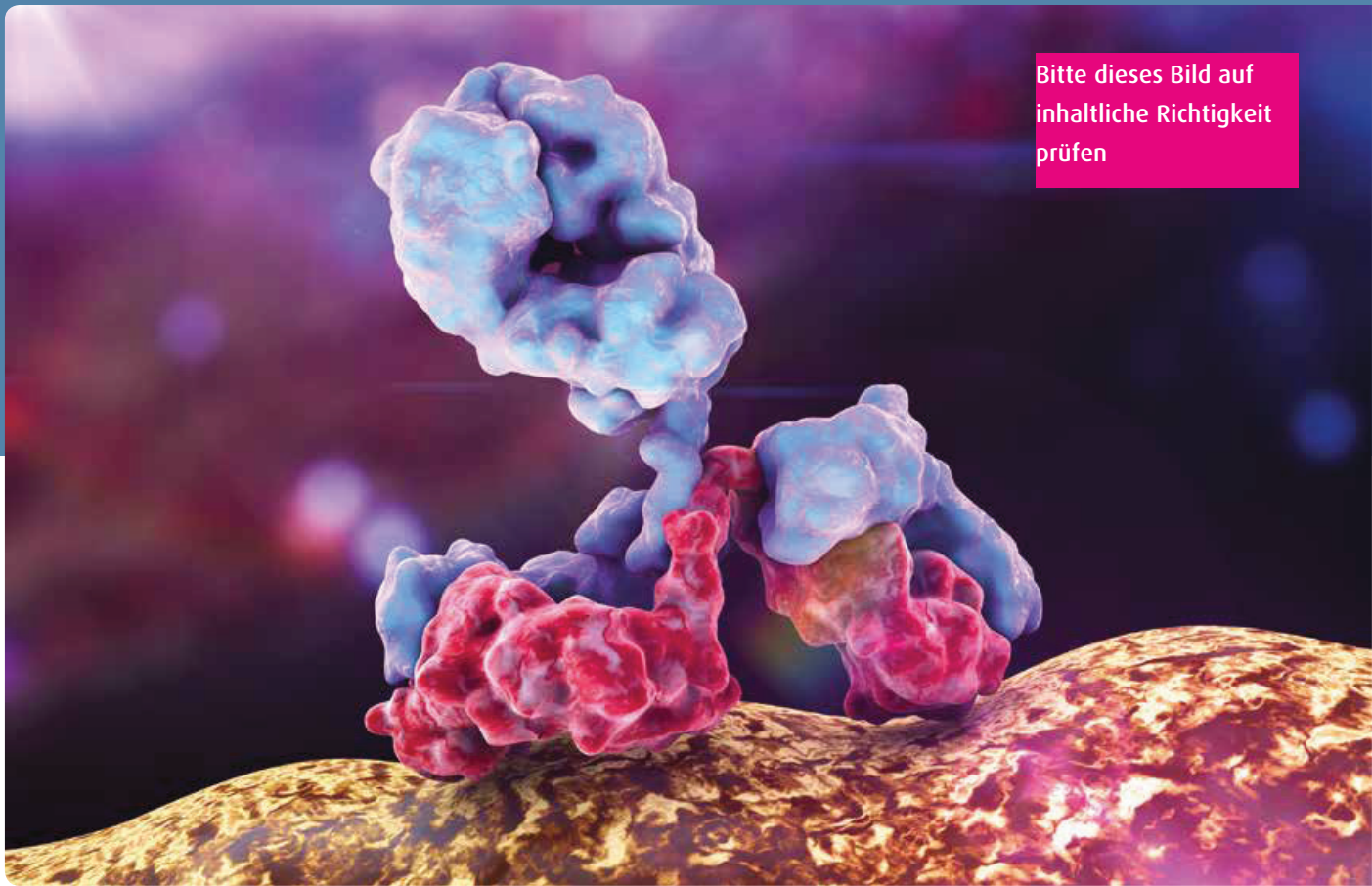


Abb. 1: Antikörper greifen Bakterium an. Immunoglobulin, 3D Ansicht

Ursache: Es dauerte weitere 41 Jahre (1993) bis das zugehörige Gen entdeckt wurde. BTK (Bruton Tyrosinkinase – wurde auch zu Ehren des Entdeckers der zugehörigen Krankheit benannt) ist ein Gen, welches sich auf dem X-Chromosom befindet. Das Gen ist verantwortlich für die Entwicklung der sogenannten B Lymphozyten. Diese Unterform der weißen Blutkörperchen sind für die Produktion von Antikörpern zuständig. Im Knochenmark reifen Vorstufen der B Lymphozyten über mehrere Zwischenstufen zu antikörper-produzierenden Plasmazellen an. Dieser Prozess wird durch BTK gefördert. Fehlt BTK, kommt es nicht zur Entwicklung von B Lymphozyten, in Folge auch nicht zur Bildung von Antikörpern. Das Knochenmark (Ort der Entwicklung) ist dementsprechend voller Vorstufen von B Lymphozyten.

Wie funktionieren Antikörper? Wenn fremde Erreger, wie z.B. Bakterien, in den Körper eindringen, können Antikörper, die einzelne Strukturen auf der Oberfläche dieser Erreger bereits kennen, diese binden. Teilweise sind die Erreger dadurch bereits neutralisiert, da diese nicht weiter eine Infektion auslösen können. Weiterhin kann die Bindung von Antikörpern an anderen Erregern

andere Eiweiße im Blut aktivieren (genannt Komplement), die dann die Erreger direkt abtöten. In vielen Fällen jedoch dient die Bindung durch Antikörper zur Markierung, um andere Immunzellen, wie z.B. Fresszellen (Phagozyten genannt) heranzuholen, die dann die Eindringlinge vernichten. Bei dem o.g. Mangel an Antikörpern aufgrund des Gendefektes im BTK Gen gibt es folglich vermehrte Infektionen durch Erreger, die vornehmlich durch Antikörper beseitigt werden würden.

Klinisches Bild: Bruton-Patienten leiden vor allem an bakteriellen Infektionen. Am häufigsten zählen neben Mittelohr- und Nasennebenhöhlenentzündungen auch Bronchitiden und Lungenentzündungen. Ein Teil der Patienten leidet an chronischen Durchfällen, Bindehautentzündungen und bakteriellen Infektionen des Unterhautgewebes. Bei wenigen zeigt sich ein schwerer Verlauf mit Hirnhautentzündungen, Gelenk- und Knocheninfektionen oder Blutvergiftungen. Auch Autoimmunerkrankungen (wie z.B. Rheuma oder immunologisch bedingte Verminderung der Blutplättchen) sind häufiger. Inwiefern die Verminderung von Antikörpern zu einem erhöhten Krebsrisiko führt ist ungeklärt.



Diagnose: Bruton ist eine seltene Erkrankung. Die genaue Inzidenz (Anzahl Neuerkrankungen) bei Geburt wird von Land zu Land sehr unterschiedlich angegeben (Schweiz: 1 von 200.000, USA: 1 von 379.000, und in Spanien: 1 von 20.000.000 Lebendgeburten).

Die Diagnose sollte bei Jungen mit schweren oder wiederkehrenden bakteriellen Infektionen erwogen werden. Recht viele Laboratorien bieten die Bestimmung der Serum-Immunglobuline an. Sind diese auffällig, sollte anschließend die B Lymphozytenzahl (in einer Immundefekt-Ambulanz) ermittelt werden. Hiervon abzugrenzen ist bei Säuglingen (siehe unten) eine vorübergehende Verminderung der Antikörper nach Geburt. Ein Fehlen bzw. eine Verminderung von B Lymphozyten und Antikörpern ist schon stark hinweisend für die Erkrankung. Eine positive Familienanamnese (ähnlich betroffene Familienmitglieder – Bruder, Onkel bzw. Cousin mütterlicherseits) kann ebenfalls vorkommen. Der finale Beweis ist der Nachweis der Mutation im BTK Gen bzw. das Fehlen des BTK Eiweißes in weißen Blutkörperchen. Diese Untersuchung ist in wenigen hochspezialisierten Laboratorien möglich, und wird von der Immundefekt-Ambulanz in Auftrag gegeben.

Vererbung: Wie oben erwähnt findet die Vererbung x-chromosomal statt. Jungen erhalten ein X Chromosom von der Mutter, ein Y Chromosom vom Vater. Mädchen besitzen hingegen zwei X Chromosomen (eins von der Mutter, eins vom Vater). Das bedeutet, dass fast ausschließlich Jungen erkranken, da diese nur ein (in diesem Fall defektes) X Chromosom besitzen und dieses nicht durch das andere ausgeglichen werden kann. Die Vererbung erfolgt also durch die Mutter (Trägerin) an den Sohn, und das in 50% der Fälle – je nachdem welches der beiden X Chromosomen weitergegeben wird. In vielen Fällen kann es zu einer spontanen Neumutation kommen, d.h. keiner in der Familie war vorher Träger oder erkrankt. Ein männlicher Patient gibt das defekte Gen an alle Töchter weiter (da nur diese das X Chromosom erhalten, Söhne würden das Y Chromosom erhalten). Diese sind dann erneut Trägerinnen des defekten Gens, erkranken jedoch nicht. Söhne von Trägerinnen

haben wieder eine 50%ige Wahrscheinlichkeit das fehlerhafte X Chromosom zu bekommen. D.h. eine Trägerin hat insgesamt eine 25%ige Chance ein Kind mit Bruton-Krankheit zu bekommen (50% ob es ein Junge wird, d.h. ob vom Vater das X oder Y Chromosom kommt x 50% ob das defekte X Chromosom von der Mutter weitergegeben wird). Auch im Falle gesunder Geschwister und Verwandte mütterlicherseits sollten diese daher immer untersucht werden. Es gibt Fälle, die erst im späteren Lebensalter manifest werden. Gegebenenfalls kann eine frühe Therapieeinleitung Schlimmeres verhindern.

Behandlung: Wie bei den meisten genetischen Erkrankungen ist auch bei primären Immundefekten eine Heilung nicht ohne weiteres möglich. Bereits in der Originalveröffentlichung 1952 wurden dem Patienten Antikörper in Form von gespendeten Fremdimmunglobulinen verabreicht was zu einer Normalisierung der Antikörperspiegel führte und zu einer deutlich reduzierten Infektionshäufigkeit. Die Gabe von Immunglobulinen, also gesammelten Antikörpern von Spendern, stellt bis heute die grundlegende Behandlung für Patienten mit Antikörpermangelsyndromen dar. Die Antikörper werden entweder über eine Vene in den Blutstrom (intravenös), oder in das Unterhautfettgewebe (subcutan) injiziert.

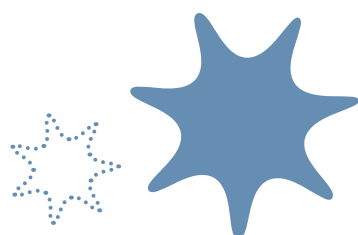
Durch den Einsatz von verschiedenen Spendern in den „gepoolten“ Präparaten wird der Patient mit einer Vielzahl von Antikörpern gegen verschiedene Erreger ausgestattet. Einige Patienten nehmen zusätzlich Antibiotika zur Behandlung oder als Schutz vor weiteren leichten Infektionen ein. Da die Haltbarkeit der Antikörper grundsätzlich begrenzt ist (auch bei gesunden Menschen – bei diesen produziert der Körper ständig nach), muss dementsprechend die Therapie lebenslang fortgeführt werden. In den gepoolten Präparaten sind Antikörper gegen gängige Erreger in der Allgemeinbevölkerung vorhanden. Patienten mit der Bruton-Erkrankung sollten keine Lebendimpfungen bekommen, da in seltenen Fällen die zu impfende Erkrankung ausgelöst werden kann. Antikörper gegen die zu impfenden Erreger sind jedoch ebenfalls in den Immunglobulinpräparaten vorhanden.

Die meisten Patienten mit der Bruton-Krankheit können unter der Therapie mit Immunglobulinen ein relativ normales Leben führen. Um die Erkrankung zu heilen, würde es jedoch anderer Methoden bedürfen. Der Gendefekt wirkt sich v.a. in den blutbildenden (so genannten hämatopoetischen) Zellen aus. Ein Ersatz durch fremde Spenderstammzellen (z.B. Knochenmarktransplantation) ist eine häufige Therapie für einerseits Blutkrebs, aber auch schwere Immundefekte. Dieses Verfahren hat aber auch stärkere Nebenwirkungen, die auch lebensbedrohliche Verläufe annehmen können. Da man durch die Antikörpersubstitution meist eine gute Kontrolle des klinischen Verlaufes hat, spielt daher die Stammzelltransplantation (SZT) in der Routine keine Rolle bei Antikörpermangelsyndromen. Nur in selten schweren, v.a. unkontrollierbaren Fällen, sind vereinzelte Fallberichte vorhanden. In den letzten Jahren werden zusätzlich im Tiermodell Versuche gestartet, das defekte Gen in den Patientenzellen zu ersetzen (Gentherapie).

Dies ist jedoch noch Zukunftsmusik, und bis heute gibt es noch keine Möglichkeit diese Therapie in Anspruch zu nehmen.

Nicht X-Chromosomale (Autosomale) und Variable Formen der Agammaglobulinämie

Etwa 15% der Patienten mit einem ähnlichen klinischen Bild wie bei der Bruton Krankheit haben keine Genmutation im BTK Gen. Diese Patienten zeigen teilweise Veränderungen in anderen Genen, die ebenfalls die B Zellentwicklung regulieren. Da diese Veränderungen teilweise auf anderen Chromosomen liegen, sind Frauen und Männer gleich häufig erkrankt. Es müssen beide Chromosomen den gleichen Defekt tragen. Nur wenige Menschen tragen die Mutation bereits in einfacher Ausführung (dementsprechend nicht krank).



Die Wahrscheinlichkeit, dass zwei aus der Allgemeinbevölkerung sich finden, die dieselbe Mutation in einfacher Ausführung tragen und ein Kind zeugen ist sehr gering. Die Erkrankung tritt daher, wie bei vielen Generkrankungen, v.a. bei blutsverwandten Eltern auf. Die Wahrscheinlichkeit ist sehr groß, dass zwei Personen innerhalb einer Familie, z.B. Cousin und Cousine, den gleichen Gendefekt in einfacher Form tragen, ohne krank zu sein. Ihr Kind hätte eine insgesamt 25%ige Wahrscheinlichkeit von jedem Elternteil das defekte Chromosom zu erben und zu erkranken.

Weiterhin gibt es auch so genannte „milde“ oder auch „late-onset“ (= Spätaufreten) Formen in der Bruton-Erkrankung. Diese noch selteneren Fälle bedingen, dass z.B. die B Zellentwicklung noch zum geringen Teil funktioniert, und so die Erkrankung entweder spät, oder milde auftritt, da noch eine gewisse Restantikörperproduktion vorhanden ist.

CVID – Common Variable Immune Deficiency (Variables Immundefektsyndrom)

Wie der Name schon impliziert, handelt es sich um eine sehr heterogene Gruppe von verschiedenen Erkrankungen, die jeweils zu einer Verminderung von Immunglobulinen bzw. Impfantikörpern führen. Die B Zellzahl ist meist normal, jedoch sind die Entwicklungsstufen der B Zellen in Relation zu einander verändert. Den Erkrankungen liegen meist unterschiedlichste Veränderungen der B Zellentwicklung und -funktion zugrunde. Die klinische Ausprägung ist meist geringer als beim Bruton, jedoch bilden hier auch die Atemwegs- und Magendarminfektionen den Hauptteil. Auch sind Autoimmunphänomene, wie z.B. Rheuma, nicht selten. Weitaus höher als früher vermutet ist beim CVID die Anzahl der Patienten, die erst im Erwachsenenalter diagnostiziert werden.

Die Behandlung wird, wie bei der Bruton-Erkrankung, durch Immunglobuline sichergestellt.

Transiente Hypogammaglobulinämie des Neugeborenen

Neugeborene sind zunächst einmal noch nicht in der Lage ausreichend Antikörper zu produzieren. Ihre B Lymphozyten haben ja auch noch nicht viel Kontakt mit der Außenwelt gehabt, um eine spezifische Abwehr zu entwickeln. Daher sind in den ersten Lebensmonaten die Antikörper der Mutter noch da, um die nötige Funktion zu übernehmen. Mit der Zeit nehmen diese, wie alle Antikörper ab. Ist bis dahin das kindliche Immunsystem noch nicht ausgereift, kann es zu einer vorübergehenden (= „transienten“) Verminderung der Immunglobulinpiegel kommen.

Die meisten Kinder sind klinisch unauffällig, nur selten kann es zu wiederkehrenden oder untypischen Infektionen kommen. Eine Behandlung ist in den meisten Fällen nicht notwendig. Der Spiegel normalisiert sich zwischen dem 2. und 4. Lebensjahr. Die B Lymphozyten sind meistens normalwertig.

Andere Syndrome mit Hypogammaglobulinämie

Mittlerweile sind noch viele weitere Gendefekte charakterisiert, die mit einer Verminderung der Antikörperpiegel (entweder allgemein oder auch spezifisch, wie z.B. Impfantikörper) einhergehen. Es gibt durchaus schwerere Erkrankungen, die unbedingt einer Stammzelltransplantation (SZT) bedürfen (wie z.B. SCID – schwerer kombinierter Immundefekt). Diese erhalten bis zur Normalisierung der Spiegel regelmäßige Antikörpersubstitutionen und eine Antibiotikaphylaxe.

Zusammenfassung

Antikörpermangelsyndrome können auf einer Vielzahl unterschiedlichster Gendefekte beruhen. Dabei sind wenige Punkte für die klinische Behandlung und den Verlauf entscheidend.

- a) Führt der Defekt ausschließlich zu einer Verminderung der B Zellfunktion? Dann kann ein lebenslanger Antikörperersatz die meisten Komplikationen verhindern, wie z. B. schwere Infektionen der Lunge. Jedoch ist es nicht eindeutig, ob auch andere Phänomene, wie z. B. Autoimmunerkrankungen am Darm, dadurch beeinflusst werden.
- b) Ist noch eine Antikörperrestproduktion vorhanden, können die Symptome evtl. spät oder schleichend auftreten. Ggf. reicht eine Antibiotikaphylaxe aus, aber Ziel sollte es sein, normale Spiegel zu erreichen.
- c) Die Stammzelltransplantation ist für schwierige, v. a. komplexere (= mehr als nur die der B Lymphozyten) Erkrankungen vorbehalten, da auch die SZT ihre Risiken birgt. Evtl. finden sich in der Zukunft Wege durch die Stammzelltransplantation oder Gentherapie auch die unkomplizierten Formen zu heilen.



*Dr. med. Sujal Ghosh
Facharzt für Kinder-
und Jugendmedizin
Uni-Klinikum Düsseldorf*

*E-Mail Sujal.Ghosh@med.uni-duesseldorf.de
Telefon 0211-8 118 297*