

Immunglobulinsubklassendefekte – Diagnose, praktische Bedeutung und Therapie

AUTORIN:
DR. EVA C. SCHWANECK

Immunglobuline sind Eiweißstoffe, die von spezialisierten weißen Blutkörperchen (B-Zellen) hergestellt werden und vor allem der Infektabwehr dienen.

Besonders wichtig sind die Immunglobuline G, A und M (IgG, IgA und IgM). IgG macht ca. 75 % des Serumimmunglobulins beim Gesunden aus. Es setzt sich aus vier Subklassen zusammen (IgG1, IgG2, IgG3 und IgG4), wobei IgG1 und IgG2 den Hauptanteil am Gesamt-IgG haben und IgG3 und IgG4 auch beim gesunden Menschen oft nur in Spuren vorhanden sind.

Für Kinder und Erwachsene gibt es unterschiedliche Normwerte, die jeweils auch etwas vom Labor abhängen, das die Messung durchführt. Bei Kleinkindern kann die Diagnose oft nur im Verlauf gestellt werden und sollte einem Kinderimmunologen überlassen werden. Zu beachten ist, dass der Immunglobulinspiegel bei individuellen Menschen durch Infekte, Stress, Medikamente oder Ähnliches schwanken können. Daher sollte ein Immunglobulinmangel grundsätzlich durch zwei Messungen an verschiedenen Tagen gesichert werden.

Bei einem reinen IgG-Subklassenmangel mit oder ohne Mangel an IgA oder IgM ist es oft schwierig zu entscheiden, ob eine spezifische Therapie indiziert ist und wie diese aussehen soll. Viele Menschen mit einem IgG-Subklassenmangel sind gesund und haben keine Neigung zu Infektionen, sodass die Diagnose und Therapieentscheidung nicht allein auf diesem Laborwert beruhen kann. Häufig fallen diese Laborkonstellationen sogar nur zufällig auf. Noch schwieriger ist die Entscheidung bei Menschen, die bei normalen Immunglobulingesamtwerten und auch normalen IgG-Subklassen einen spezifischen Antikörpermangel haben, der sich nur durch ein schlechtes Ansprechen auf Polysaccharidimpfstoffe dokumentieren lässt.

Wenn der Verdacht auf einen krankhaften Immunglobulin-subklassenmangel besteht, sollte zunächst durch eine

ausführliche Erhebung der Krankengeschichte herausgefunden werden, ob dieser Mangel von einer ungewöhnlichen Neigung zu Infektionskrankheiten begleitet wird. Dabei kann es hilfreich sein, frühere Verordnungen von Antibiotika durch die Hausärztin zu erfragen. Auch Krankenhausaufenthalte und intravenöse Therapien wegen schwerer Infektionen, zum Beispiel einer Lungenentzündung, sind wichtige Hinweise. Eine alleinige Neigung zu häufigen Erkältungen hängt meistens nicht mit einem Subklassenmangel zusammen bzw. hat nur einen geringen Krankheitswert. Im Zweifel kann es sehr hilfreich sein, ein Tagebuch über sämtliche Infekte und deren Therapie zu führen. Dies sollte nach Beginn einer eventuellen Therapie mit Immunglobulinen weiter geführt werden, um herauszufinden, ob durch die Fremdimmungglobuline eine Besserung der Infektneigung beim individuellen Patienten erreicht werden konnte. Neben der genauen Infektanamnese sollten auch Autoimmunphänomene erfragt werden, die oft mit primären Immundefekten assoziiert sind. Häufige Beispiele sind Immunthrombopenien (erniedrigte Blutplättchen), Arthritiden (Gelenkentzündungen), Hautausschläge oder autoimmune Entzündungen der Lunge und des Darms.

Ein isolierter Mangel an IgG1 ist selten, weil IgG1 den Großteil des Gesamt-IgGs ausmacht und ein IgG1-Mangel somit fast immer zu einer Erniedrigung des Gesamt-IgG-Spiegels führt und damit nicht mehr als reiner Subklassendefekt gilt. Der isolierte IgG2-Mangel betrifft häufig Kinder. Es besteht meist eine Neigung zu Infektionen mit kapselten Bakterien. Das Ansprechen auf Polysaccharidimpfstoffe ist schlecht. Ein Mangel an IgG3 wird häufiger erst bei Erwachsenen diagnostiziert und kann ebenfalls ein schlechtes Ansprechen auf Polysaccharidimpfstoffe nach sich ziehen. Ein reiner Mangel an IgG4 hat vermutlich meistens keine eindeutige Infektneigung zu Folge und ändert das Impfansprechen nicht, jedoch gibt es Einzelfallberichte von Patienten mit chronischen Infekten, denen der Ausgleich eines IgG4-Mangels geholfen haben soll.

Immunglobulinsubklassendefekte sind häufiger bei Menschen anzufinden, die noch andere Störungen des Immunsystems aufweisen. So liegt überzufällig häufig zeitgleich ein Mangel an IgA vor.

Dieser kombinierte Mangel führt entsprechend häufiger zu einer relevanten Infektneigung vor allem der Atemwege und des Magen-Darmtraktes. Ersetzt werden kann jedoch nur IgG und nicht IgA, sodass besonders bei Patienten mit einem kombinierten IgG-Subklassen- und IgA-Mangel der Erfolg einer Therapie mit Fremdimmunglobulin im Verlauf kritisch hinterfragt werden muss, um keine unnötigen Infusionen zu veranlassen.

Ein IgG-Subklassendefekt ist dann relevant, wenn er mehrfach eindeutig nachgewiesen werden konnte. Wenn nachweislich eine Neigung zu gehäuften, antibiotikapflichtigen Infekten vor allem der Atemwege besteht und wenn das Ansprechen auf Polysaccharidimpfstoffe messbar schlecht ist. In diesen Fällen empfiehlt sich meistens der Ausgleich des Mangels durch die Gabe von polyvalentem Fremdimmunglobulin. Einzelpräparate mit z. B. nur IgG3 sind am Markt nicht verfügbar. Der Therapieerfolg sollte durch ein Infekttagebuch dokumentiert und aktiv hinterfragt werden. Insbesondere die Folgen eines evtl. begleitenden IgA-Mangels werden durch diese Therapie leider nicht beeinflusst. Die Patientinnen und Patienten sollten entsprechend den Empfehlungen der STIKO geimpft werden, können jedoch keine Lebendimpfungen erhalten (bzw. es handelt sich um Einzelfallentscheidungen, die sorgsam überlegt sein müssen). Da ein Immundefekt vorliegt, sind auch Impfungen gegen Pneumokokken und saisonale Grippe indiziert. Als Pneumokokkenimpfstoff ist in dieser Situation ein Konjugatimpfstoff vermutlich zu überlegen. Das Umfeld der Betroffenen sollte ebenfalls jährlich gegen Influenza geimpft werden, um eine häusliche Ansteckung zu vermeiden. Antibiotikatherapien müssen oft länger oder hochdosiert erfolgen, um bakterielle Infekte zu sanieren.

Die häufigste relevante Spätfolge der Erkrankung sind Schädigungen der Lunge mit chronischer Erweiterung der Bronchien (Bronchiektasie), die zu chronischem Husten



und im Extremfall zur Entwicklung eines Emphysems führen können. Daher dürfen Patienten mit Antikörpermangel-syndromen keinesfalls rauchen und sollten auch keinem Passivrauch ausgesetzt sein. Es sollten jährlich Lungenfunktionsuntersuchungen inklusive Messung der CO-Diffusionskapazität erfolgen. Eventuell kann die Erkrankung Auswirkungen auf die Berufsfähigkeit haben, wenn Patienten eine berufliche Exposition gegenüber Reizgasen haben oder beruflich ein Infektionsrisiko besteht (z. B. Kindergarten). Bei bereits eingetretenen Bronchiektasien kann Atemgymnastik hilfreich sein. Auch vorsichtiger Ausdauersport trägt zur Lungengesundheit bei.



Dr. Eva C. Schwaneck
Internistin/Rheumatologin
Zentrum für Innere Medizin (ZIM)
Rheumatologie und klinische Immunologie
Oberdürrbacher Straße 6
97080 Würzburg
Haus A3, Ebene -1

Referenzen:

- Dine G, et al.: Chronic sinusitis in a patient with selective IgG4 subclass deficiency controlled with enriched immunoglobulins. *Clinical Case Reports* 2017; 5(6): 792-794.
- Uptodate "IgG subclass deficiency", Zugriff am 22.09.17
- Wahn V, et al.: IgG subclass deficiencies in children: Facts and fiction. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017; 1-4.
- Perez E, et al. (2017): Specific Antibody Deficiency: Controversies in Diagnosis and Management. *Front. Immunol.* 8:586.
- Kim J-H, et al.: Immunoglobulin G Subclass Deficiencies in Adult Patients with Chronic Airway Diseases - *J Korean Med Sci* 2016; 31: 1560-1565.