

Selektive IgA-Defizienz

nicht selten, aber auch nicht banal

AUTORIN:
DR. MED. MARIA FASSHAUER

Die selektive IgA-Defizienz (SIgAD) ist mit einer Häufigkeit von ca. 1:500 unter Kaukasiern die häufigste primäre Immundefizienz. Sie kommt in anderen Ethnien (z. B. Asien) sehr viel seltener vor.

Die SIgAD ist charakterisiert durch einen Mangel an Immunglobulin A (IgA) bei unauffälliger Konzentration der anderen Immunglobulin-Klassen (IgG und IgM). Die meisten Menschen mit einer IgA-Defizienz haben keine Krankheitssymptome und die Diagnose wird als Zufallsbefund bei einer Routineuntersuchung oder beim Blut-/ Plasmaspenden gestellt. Daneben gibt es Patienten, die an wiederkehrenden Infektionen der Atemwege und des Magen-Darm-Traktes leiden, die allergische Symptome oder Autoimmunerkrankungen entwickeln und bei denen im Rahmen der Abklärung dieser klinischen Symptome bei Blutuntersuchungen der IgA-Mangel festgestellt wird.

IgA kommt hauptsächlich als sekretorisches IgA auf den Schleimhäuten von Atemwegen und Darm, in der Tränenflüssigkeit sowie in Muttermilch vor. Sekretorisches IgA besteht aus zwei IgA-Molekülen (Dimer), einer verbindenden J-Kette und der sekretorischen Komponente, die wichtig für den Transport auf Schleimhäute ist und vor Verdauungsenzymen im Darm schützt (s. Abbildung 1). IgA hat vielfältige Aufgaben zum Schutz des Körpers: es neutralisiert Viren, bindet Toxine und Nahrungsmittel-Antigene, agglutiniert Bakterien und verhindert die Bindung von Erregern an Epithelzellen. Am häufigsten kommt IgA in seiner sekretorischen Form als Dimer in Schleimhäuten und Sekreten vor.

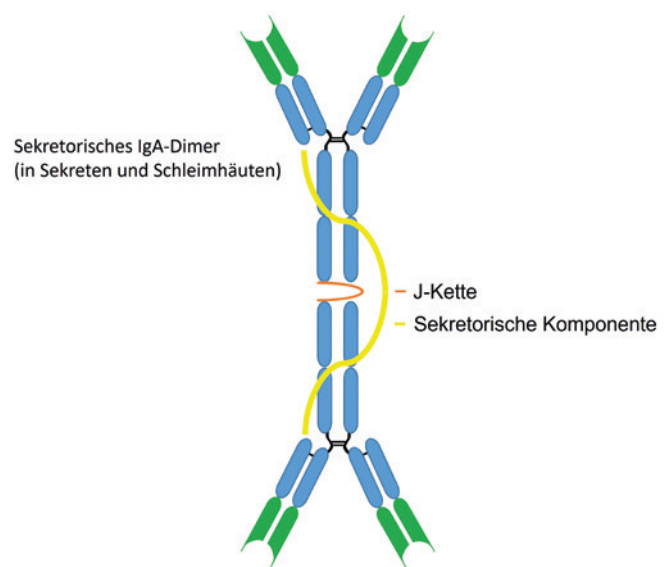


Abb. 1: Schematische Darstellung von IgA

In deutlich geringeren Konzentrationen kommt IgA in monomerer Form auch im Blut vor (s. Abbildung 2). Die IgA-Werte im Serum sind altersabhängig. Bei Neugeborenen lässt sich meist kein IgA nachweisen, bis zum Jugendalter steigt die IgA-Konzentration im Blut dann allmählich an. Im Erwachsenenalter liegen die Serum-Normalwerte für IgA zwischen 0,7-5 g/l. Die IgA-Defizienz kann unterschiedlich stark ausgeprägt sein. Erniedrigte IgA Werte im Blut finden sich bei der partiellen IgA-Defizienz (teilweiser IgA-Mangel) mit Werten zwischen 0,07-0,5 g/l. Es kann aber auch ein völliges Fehlen von IgA (<0,07 g/l) vorliegen.

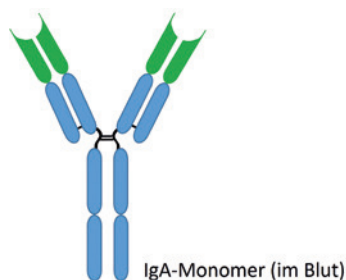


Abb. 2: Schematische Darstellung von IgA

Die SIgAD ist von der European Society for Immunodeficiencies (ESID) definiert bei Patienten mit Infektionsanfälligkeit oder Autoimmunerkrankung oder auffälliger Familienanamnese für IgA-Defizienz bzw. CVID und einem Serum-IgA-Wert kleiner 0,07 g/l (7 mg/dl), einem Alter über 4 Jahren und normalen Werten für IgG und IgM sowie guter Impfantikörperbildung. Eine sekundäre Ursache des Antikörpermangels und eine T-Zell-Defizienz müssen ausgeschlossen sein.

Klinisches Erscheinungsbild

Das klinische Erscheinungsbild der SIgAD ist vielfältig. Die Mehrheit der Menschen mit IgA-Defizienz ist völlig symptomlos und der IgA-Mangel wird als Zufallsbefund festgestellt. Patienten mit symptomatischer SIgAD können an Atemwegsinfektionen und Magen-Darm-Erkrankungen, Autoimmunität, Allergien oder in seltenen Fällen an Tumorerkrankungen leiden.

* **Atemwegsinfektionen:** Wiederkehrende Infektionen der oberen bzw. unteren Atemwege gehören zu den häufigsten Symptomen bei Betroffenen mit symptomatischer IgA-Defizienz. Es handelt sich dabei meist um bakterielle Infektionen, z. B. durch *Haemophilus influenzae* und *Streptococcus pneumoniae*. Diese chronischen Infektionen können bei manchen Patienten zu bleibenden Schäden an der Lunge führen, wie z. B. Bronchiektasen (Eiter gefüllte Aussackungen der Bronchien). Bei einigen

Patienten liegt neben dem fehlenden IgA auch ein Fehlen der IgG2-Subklasse vor, was mit schwerer verlaufenden Infektionen und Komplikationen assoziiert sein kann. (Der IgA-Mangel mit assoziiertem IgG-Subklassen-Mangel wird von der ESID gesondert klassifiziert.)

* **Infektionen/Störungen des Magen-Darm-Trakts:**

Virale oder bakterielle Infektionen des Magen-Darm-Trakts können bei Patienten mit symptomatischer IgA-Defizienz gehäuft auftreten. Besonders Infektionen durch Lamblen (einzellige Darmparasiten: *Giardia lamblia*) können zu schwer therapierbaren Durchfällen und chronischer Darmentzündung führen. Da die schützende Barriere der Darmschleimhaut durch das fehlende IgA gestört ist, können Erreger einfacher am Darmepithel anhaften und proliferieren. Andere Darmerkrankungen wie Laktose-Malabsorption, Zöliakie (=glutensensitive Enteropathie/Sprue), Colitis ulcerosa, noduläre lymphoide Hyperplasie des Darms und in seltenen Fällen auch bösartige Darmerkrankungen sind ebenfalls bei symptomatischer SIgAD beschrieben worden. Durch fehlendes IgA der Darmschleimhaut kann es zu ungehindertem Eindringen von Makromolekülen und Eiweißen kommen, was zu Nahrungsmittel-Unverträglichkeiten/bzw. -allergien führen kann.

* **Allergie:** Die Entwicklung von Allergien wird auch bei Patienten mit symptomatischer SIgAD beschrieben. Dazu gehören sowohl Nahrungsmittelallergien als auch respiratorische Allergien (z. B. Heuschnupfen und Asthma), atopische Dermatitis (Neurodermitis), Urtikaria sowie Medikamentenallergie.

* **Unverträglichkeit von Blut-/Plasmaprodukten:** IgA-defiziente Patienten können Anti-IgA-Antikörper entwickeln, d. h. gegen IgA gerichtete Antikörper (z. B. der Klasse IgE). Diese Antikörper gegen IgA können bei der Gabe von Blutprodukten (die Spuren von IgA enthalten) zu anaphylaktischen Reaktionen führen.

* **Autoimmunität:** Autoimmunerkrankungen gehören zu den wichtigsten Assoziationen beim Symptomkomplex der symptomatischen SIgAD. Auto-Antikörper, das heißt Antikörper, die sich fälschlicherweise gegen körpereigene Zellen oder Gewebe richten, können gehäuft (eher bei

erwachsenen) Patienten mit IgA-Defizienz nachgewiesen werden. Häufig assoziierte Erkrankungen sind: Autoimmunerkrankungen des Blutes wie ITP/AIHA, Juvenile idiopathische Arthritis (JIA) bzw. rheumatoide Arthritis, SLE, Dermatomyositis, Sjögren-Syndrom, Vitiligo, Thyreoiditis, Diabetes mellitus Typ 1, Autoimmun-Hepatitis, Colitis ulcerosa und Zöliakie.

- * **Tumorrisiko:** In seltenen Fällen wurde, v. a. bei älteren Menschen, in der medizinischen Fachliteratur auch eine Assoziation von bösartigen Erkrankungen mit der SIgAD beschrieben. Diese betrafen die lymphatischen Organe bzw. den Magen-Darm-Trakt.

Ursachen

Reife B-Zellen (Plasmazellen) produzieren Antikörper (=Immunglobuline). Kommt es zu einer Störung in der Entwicklung der B-Zellen, kann ein Antikörpermangel resultieren. Wenn die Reifung zu IgA-bildenden Plasmazellen gestört ist, kann es zur IgA-Defizienz kommen. Auch Fehlfunktionen der T-Helfer-Zellen und Auffälligkeiten bei bestimmten Zytokinen (=Botenstoffe, über die Immunzellen miteinander „kommunizieren“), die die B-Zellen zur Antikörperproduktion stimulieren, sind bei IgA-defizienten Patienten beschrieben worden.

Die genaue Ursache bzw. genetische Hintergründe des selektiven IgA-Mangels sind zumindest derzeit ungeklärt. Allerdings ist eine familiäre Häufung dieser Erkrankung bzw. ein Vorliegen von SIgAD und CVID (variables Immundefektsyndrom) innerhalb derselben Familie beschrieben worden. Das Vererbungsmuster der IgA-Defizienz ist vermutlich ähnlich heterogen, wie das der CVID-Erkrankungen.

Mutationen im *transmembrane activator and calcium-modulator and cyclophilin ligand interactor* (TACI, TNFRSF13B) wurden bei einem Teil von Patienten mit SIgAD bzw. CVID beschrieben. Dieselbe Veränderung in TACI wurde bei Individuen mit IgA-Defizienz oder CVID innerhalb derselben Familie gefunden. Jedoch ist zweifelhaft, ob genetische Veränderungen in TACI alleine ursächlich verantwortlich für die SIgAD oder CVID sind, da sie auch bei gesunden Individuen gefunden werden.

In der medizinischen Fachliteratur sind vereinzelt Patienten beschrieben worden, bei denen sich im Verlauf aus einer

SIgAD eine CVID-Erkrankung entwickelt hatte. Das heißt, zusätzlich zur IgA-Defizienz fiel im Verlauf eine deutlich reduzierte Konzentration von IgG (teilweise auch IgM) im Serum auf.

Diagnostik

An eine IgA-Defizienz sollte bei Patienten mit häufig wiederkehrenden Infektionen der Atemwege und/oder des Magen-Darm-Traktes, Allergien bzw. Autoimmunerkrankungen gedacht werden. Auch bei Patienten mit anaphylaktischer Reaktion bei der Gabe von Blutprodukten, bei diagnostizierter Zöliakie und dem Vorliegen von SIgAD/CVID in der Familie ist eine weiterführende immunologische Diagnostik ratsam. Jedoch sollte besonders nach Medikamenten gefragt werden und andere Ursachen ausgeschlossen werden, die einen sekundären IgA-Mangel verursachen.

Bei Verdacht auf das Vorliegen einer IgA-Defizienz oder bei zufällig festgestelltem IgA-Mangel empfehlen sich die folgenden Blutuntersuchungen: großes Blutbild mit Differenzierung, die quantitative Bestimmung der Immunglobuline (IgG, IgA, IgM, IgE), der IgG-Subklassen und gegebenenfalls die Untersuchung spezifischer Impfantikörper (Protein- und Polysaccharid-Antigene) sowie die Lymphozyten-Subpopulationen. Da ein IgA-Mangel in seltenen Fällen auch vorübergehend auftreten kann, empfiehlt sich eine Wiederholungsmessung der IgA-Konzentration nach 1–2 Monaten. Zu beachten sind auch die altersabhängigen Normalwerte im Kindesalter.

Auch die Erkrankungen, die zu den jeweiligen klinischen Symptomen führen (Infektionen, Autoimmunität, Allergien, Zöliakie), sollten mit weiteren diagnostischen Untersuchungen abgeklärt und entsprechend therapiert werden. Eine Zöliakie muss nicht immer durch typische klinische Beschwerden, wie Durchfall, Bauchmerzen bzw. Gewichtsverlust, auffallen. Daher empfiehlt es sich bei IgA-Mangel generell, eine Zöliakie auszuschließen. Aufgrund der vorliegenden IgA-Defizienz können IgA Antikörper gegen Gliadin und Gewebstransglutaminase nicht nachweisbar sein und Antikörper der Klasse IgG sind in diesem Fall diagnostisch hinweisend.

Bei Patienten mit anaphylaktischer Reaktion bei der Gabe von Blutprodukten oder bei einer positiven Familien-



Wie können wir noch mehr für Patienten tun? Alles bei Takeda beginnt mit dieser Frage.

Takeda ist ein forschungsgetriebenes, wertebasiertes und global führendes biopharmazeutisches Unternehmen. Unsere Mission: Menschen weltweit eine bessere Gesundheit und schönere Zukunft durch wegweisende medizinische Innovationen zu ermöglichen.

Unsere Leidenschaft und unser Streben nach potenziell lebensverändernden Behandlungsoptionen für Patienten sind tief in unserer 240-jährigen Geschichte in Japan verwurzelt. Wir freuen uns über die Möglichkeit, das Leben zahlreicher Menschen entscheidend verändern zu können.

Wir streben danach, wissenschaftliche Erkenntnisse in innovative Arzneimittel umzusetzen, die möglichst vielen Menschen helfen können. Das tun wir in den folgenden Kernbereichen: Gastroenterologie, Onkologie, Seltene Erkrankungen, Neurowissenschaften sowie plasmabasierte Therapien und Impfstoffe. Takeda ist in 80 Ländern und Regionen weltweit vertreten, in Deutschland sind an vier Standorten rund 2.500 Mitarbeiter tätig. Was unsere Mitarbeiter antreibt: Sie können etwas bewegen, für ein besseres Leben der Patienten.

www.takeda.de

**Better Health,
Brighter Future**



anamnese bezüglich solcher Reaktionen, sollte bei selektivem IgA-Mangel eine Untersuchung auf Antikörper gegen IgA durchgeführt werden. Diese Untersuchung ist wichtig, weil das Vorhandensein von Anti-IgA-Antikörpern zu schwerwiegenden Reaktionen und damit zu einer lebensbedrohlichen Situation führen kann, wenn Blutprodukte (Bluttransfusionen, Thrombozytenkonzentrate bzw. Immunglobuline) intravenös verabreicht werden.

Behandlung

Es gibt keine spezifische Therapie der SIgAD. Je nach Verlauf sollten Patienten individuell und symptombezogen behandelt werden. Die Behandlungskonzepte beinhalten Aufklärung über das Krankheitsbild und mögliche Komplikationen, Kontrolluntersuchungen in bestimmten Abständen, Therapie von assoziierten allergischen oder Autoimmun-Erkrankungen, ggf. längere gezielte antibiotische Therapie von Infektionen bzw. wenn notwendig, prophylaktische Antibiotikatherapie und die Durchführungen von Impfungen (z. B. saisonale Grippe bzw. Pneumokokken), in Einzelfällen kann (ggf. in den Wintermonaten) eine Immunglobulinsubstitution in Erwägung gezogen werden. Patienten mit symptomatischer SIgAD sollten je nach Schwere der Begleiterkrankungen in Abständen von 4–6

Monaten gesehen und untersucht werden. Insbesondere sollte die Konzentration aller Immunglobuline regelmäßig kontrolliert werden, um die in seltenen Fällen mögliche Entwicklung in eine CVID-Erkrankung zu erfassen. Auch Patienten ohne Symptome sollten alle 1–2 Jahre beobachtet werden.

- * Betroffenen sollte ein gutes Verständnis von Krankheitsbild und möglichen Komplikationen vermittelt werden, vor allem, um anaphylaktische Reaktionen auf Blutprodukte zu vermeiden.
- * Patienten mit völlig fehlendem IgA bzw. Patienten mit IgA-Mangel und Transfusionsreaktionen in der Vorgeschichte sollten auf Anti-IgA-Antikörper untersucht werden.
- * Bei Vorhandensein von Anti-IgA-Antikörpern bzw. bekannten Transfusionszwischenfällen sollten diese Patienten mit einem Notfall-Pass ausgestattet werden. (Notfallausweise kann man auch über die dsai erhalten.)
- * Falls es notwendig sein sollte, Blutprodukte zu verabreichen, sollten gewaschene Blutzell-Konzentrate oder IgA-depletierte Produkte unter medizinischer Überwachung verwendet werden.
- * Sollte die Immunglobulinsubstitution erwogen werden, ist ggf. die subkutane Applikationsform vorzuziehen.

Fazit

Da der klinische Verlauf bei Patienten mit SIgAD so variabel ist, kann es für Ärzte eine Herausforderung sein, zu entscheiden, welche Patienten engermaschiger überwacht und gegebenenfalls behandelt werden müssen. Die IgA-Defizienz ist ein heterogener, noch nicht vollständig verstandener Symptomkomplex mit vielen offenen Fragen. Weitere Forschung ist nötig, um dieses Krankheitsbild besser verstehen und behandeln zu können.



Dr. med. Maria Fasshauer

FÄ für Kinder- und Jugendmedizin, Kinderreumatologie,
Klinikum St. Georg, Leipzig,
IDCL (ImmunDefektCentrum Leipzig)

Abkürzungen

AIHA: Autoimmun hämolytische Anämie
 CVID: common variable immunodeficiency (Variables Immundefektsyndrom)
 ESID: European Society for Immunodeficiencies
 IgA: Immunglobulin A
 IgG: Immunglobulin G
 IgM: Immunglobulin M
 IgE: Immunglobulin E
 ITP: (Auto-) Immun Thrombozytopenie
 JIA: Juvenile idiopathische Arthritis (Rheuma des Kindes-/Jugendalters)
 SIgAD: selektive IgA-Defizienz
 SLE: Systemischer Lupus erythematoses

Literatur

<http://esid.org/Working-Parties/Registry/Diagnosis-criteria>

Hammarström L et al. Selective IgA deficiency (SIgAD) and common variable immunodeficiency (CVID). Clin Exp Immunol (2000) 120:225-231, doi: 10.1046/j.1365-2249.2000.01131.x

Yel L. Selective IgA Deficiency. J Clin Immunol (2010) 30:10-16. doi: 10.1007/s10875-009-9357-x

Yazdani et al. Selective IgA Deficiency: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Phenotype, Diagnosis, Prognosis and Management. Scand J Immunol (2017) 85:1. doi: 10.1111/sji.12499.

Swain S et al. The clinical implications of selective IgA deficiency. J Transl Autoimmun (2019) doi: 10.1016/j.jtauto.2019.100025

Odineal DD et al. The Epidemiology and Clinical Manifestations of Autoimmunity in Selective IgA Deficiency. Clin Rev Allergy Immunol (2020) 58:107-133. doi: 10.1007/s12016-019-08756-7.



GHD GesundHeits GmbH Deutschland
 Schön, wenn man nicht allein ist ...

Ambulante pharmazeutische Therapien

Wir unterstützen Sie im Rahmen des Immundefekts in der Heimtherapie mit subkutanen Immunglobulinen und Infektmanagement.

Die GHD GesundHeits GmbH Deutschland ist das größte ambulante Gesundheits-, Therapie- und Dienstleistungsunternehmen Deutschlands für eine ganzheitliche Betreuung von Kunden und Patienten.

Hotline: 0800 - 51 67 110 (gebührenfrei)
 kundenservice@gesundheitsgmbh.de

www.gesundheitsgmbh.de [facebook.com/GHDGesundHeitsGmbH](https://www.facebook.com/GHDGesundHeitsGmbH)
[youtube.com/GHDGesundHeitsGmbH](https://www.youtube.com/GHDGesundHeitsGmbH) [instagram.com/ghd_gesundheits_gmbh](https://www.instagram.com/ghd_gesundheits_gmbh)

GHD GesundHeits
 GmbH Deutschland