

IgA-Mangel

Symptom oder Erkrankung?

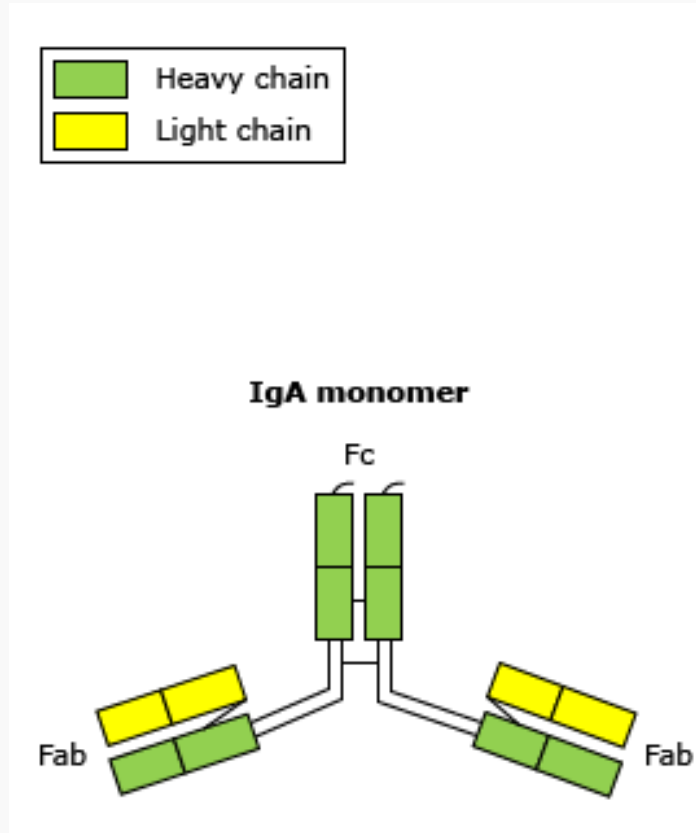


Johannes Liese
Universitäts-Kinderklinik Würzburg
Pädiatrische Infektiologie und Immunologie
DSAI – Ärztliche Fortbildung, 15.07.2017

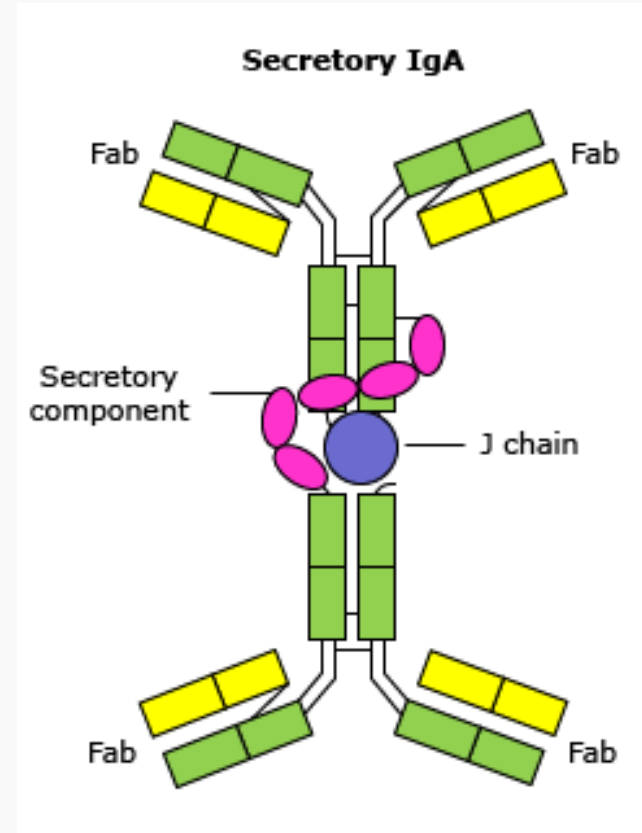


Die Struktur des IgA

Serum-IgA (Monomer)



Schleimhaut-IgA, Dimer



Verteilung von Immunglobulinen im Körper

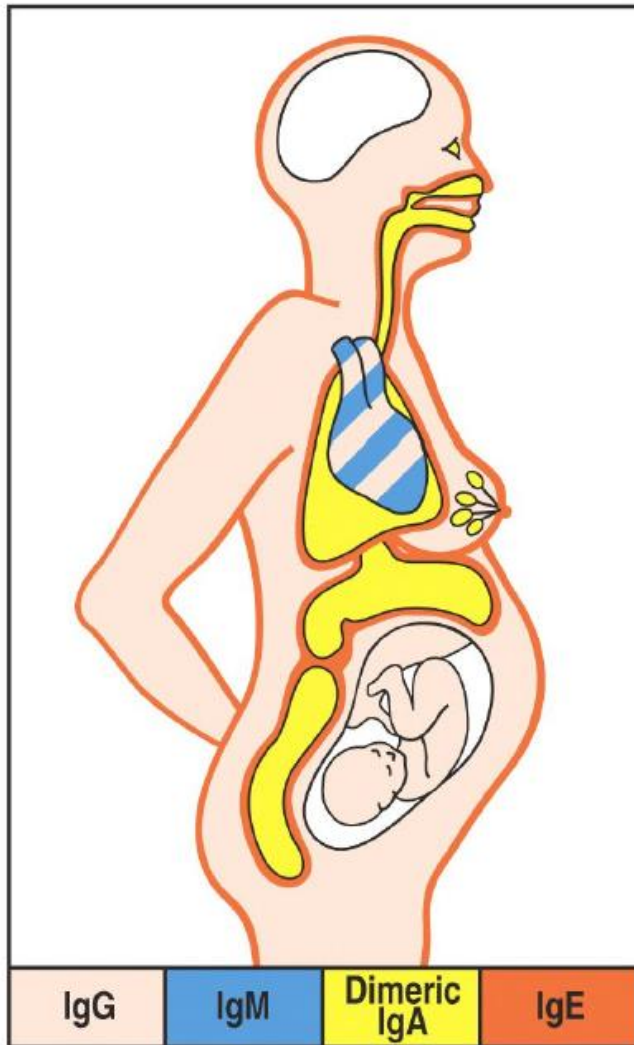


Figure 9-22 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

IgA stellt 70% aller
Immunglobuline im Körper

Serum-IgA

IgA Normbereich: 0,9-4,5g/l

Schwere IgA-Defizienz: <0,07g/l (< 7 mg/dl)

Partielle IgA-Defizienz: 0,07-0,5g/l (7-50 mg/dl)

IgA wird in die Darmschleimhaut transportiert und neutralisiert Pathogene und Toxine

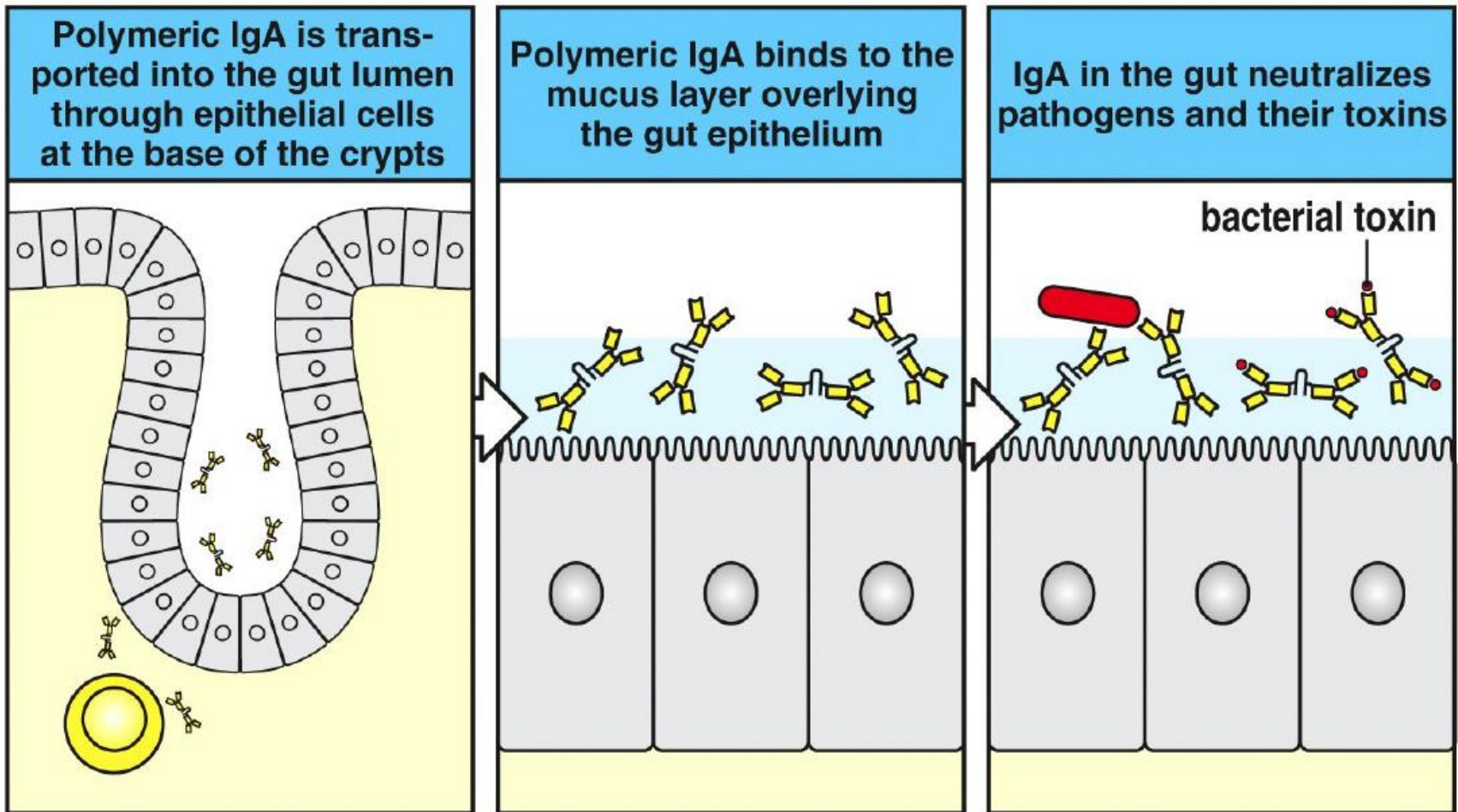
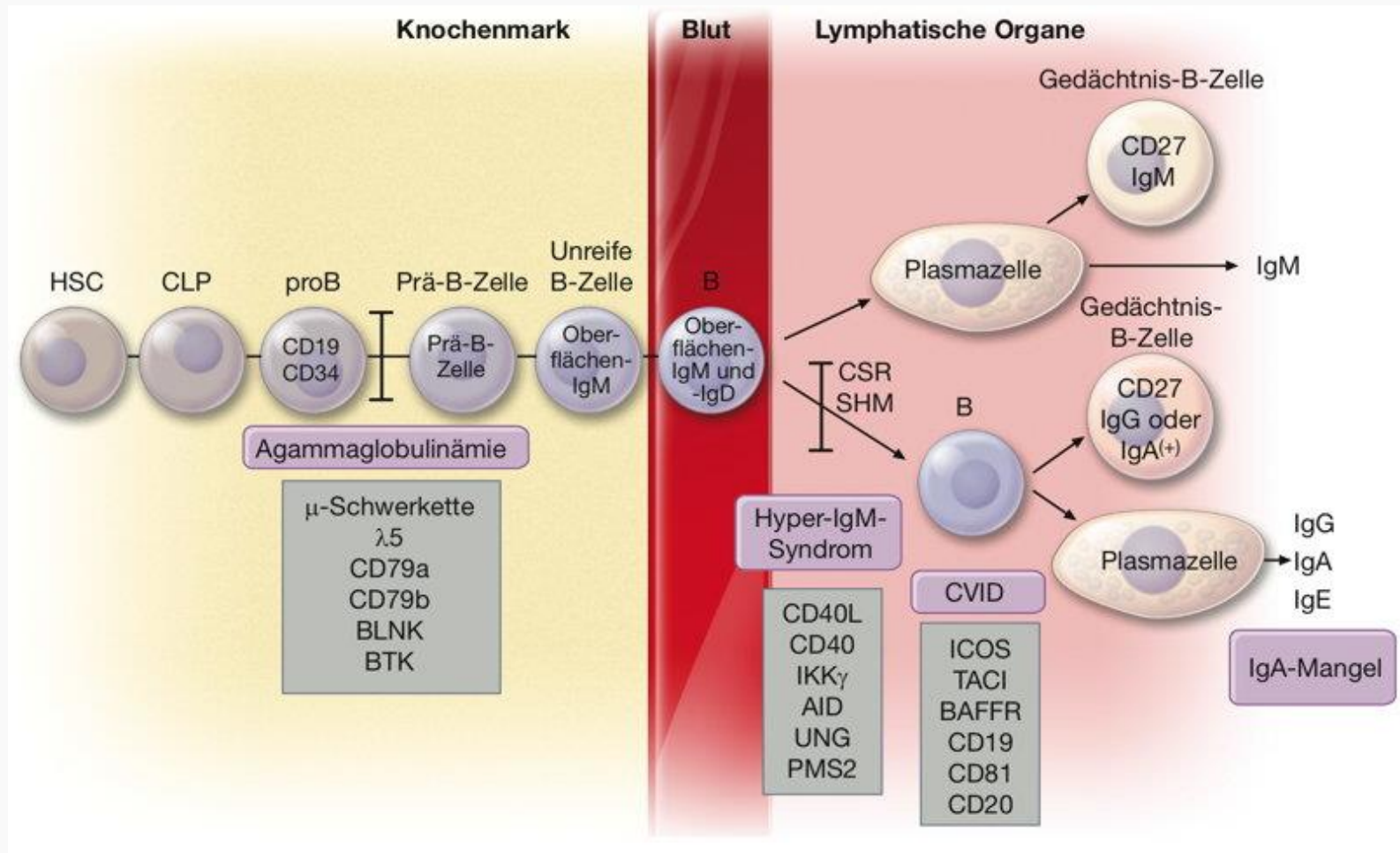


Figure 10-24 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

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

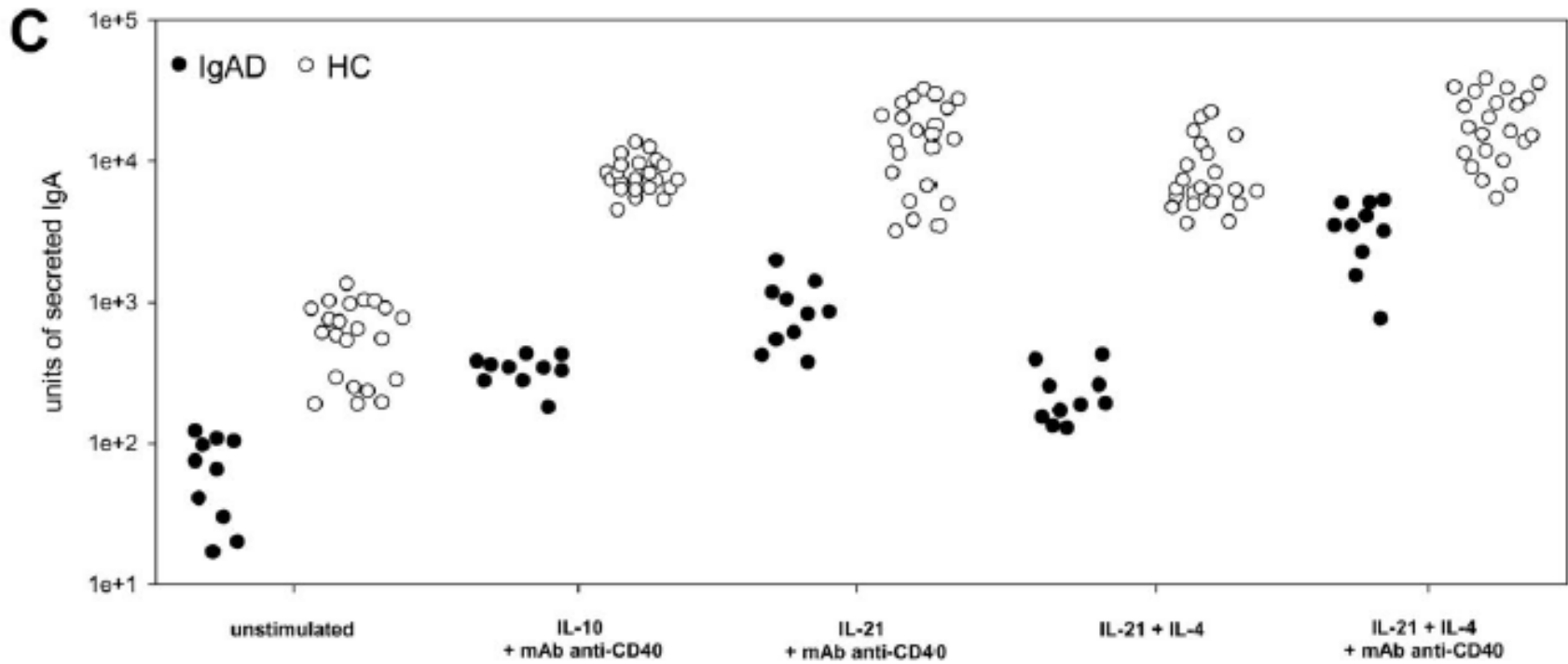


Aus: Harrisons Innere Medizin, 18. Auflage (Copyright: ABW Wissenschaftsverlag GmbH)

IgA-Mangel Pathogenese

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

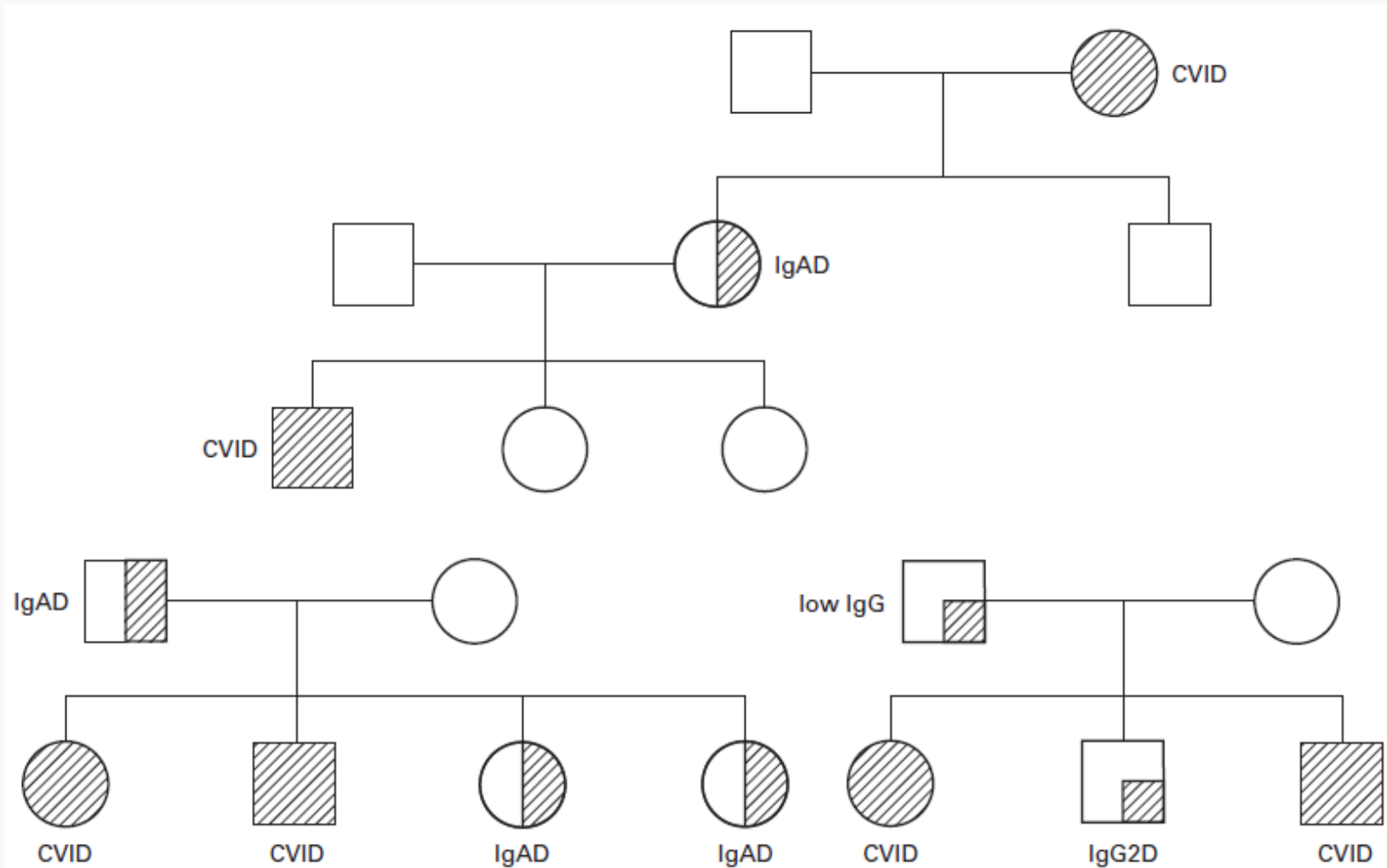
Stephan Borte,¹ Qiang Pan-Hammarström,² Chonghai Liu,² Ulrich Sack,¹ Michael Borte,³ Ulf Wagner,⁴ Dagmar Graf,⁵ and Lennart Hammarström²



Vererbung des IgA-Mangel

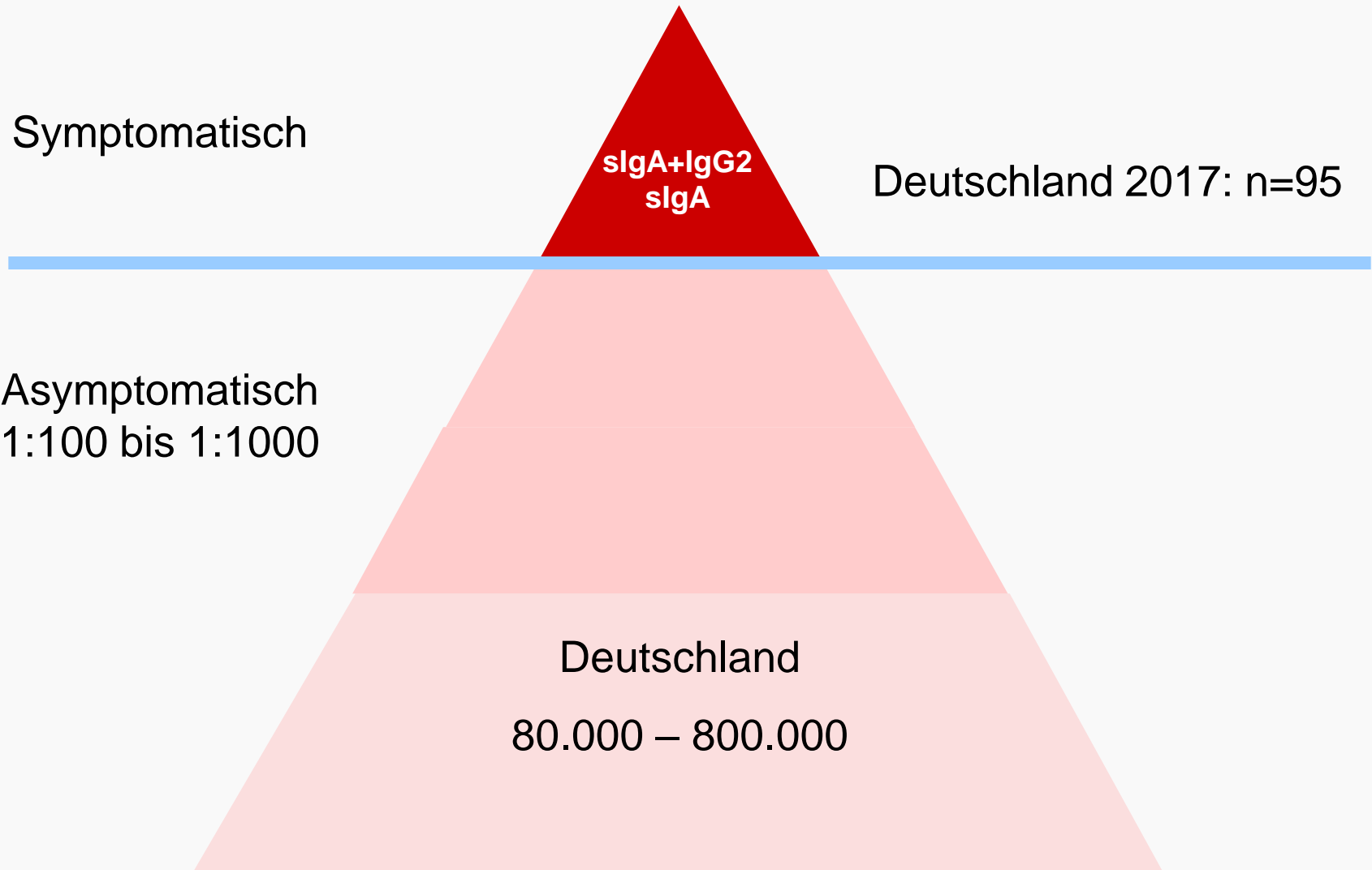
- Frauen und Männer gleich häufig betroffen
- Positive Familienanamnese für CVID oder IgA-Mangel mit dem Risiko der Erkrankung assoziiert (Geschwister ca 50%)

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

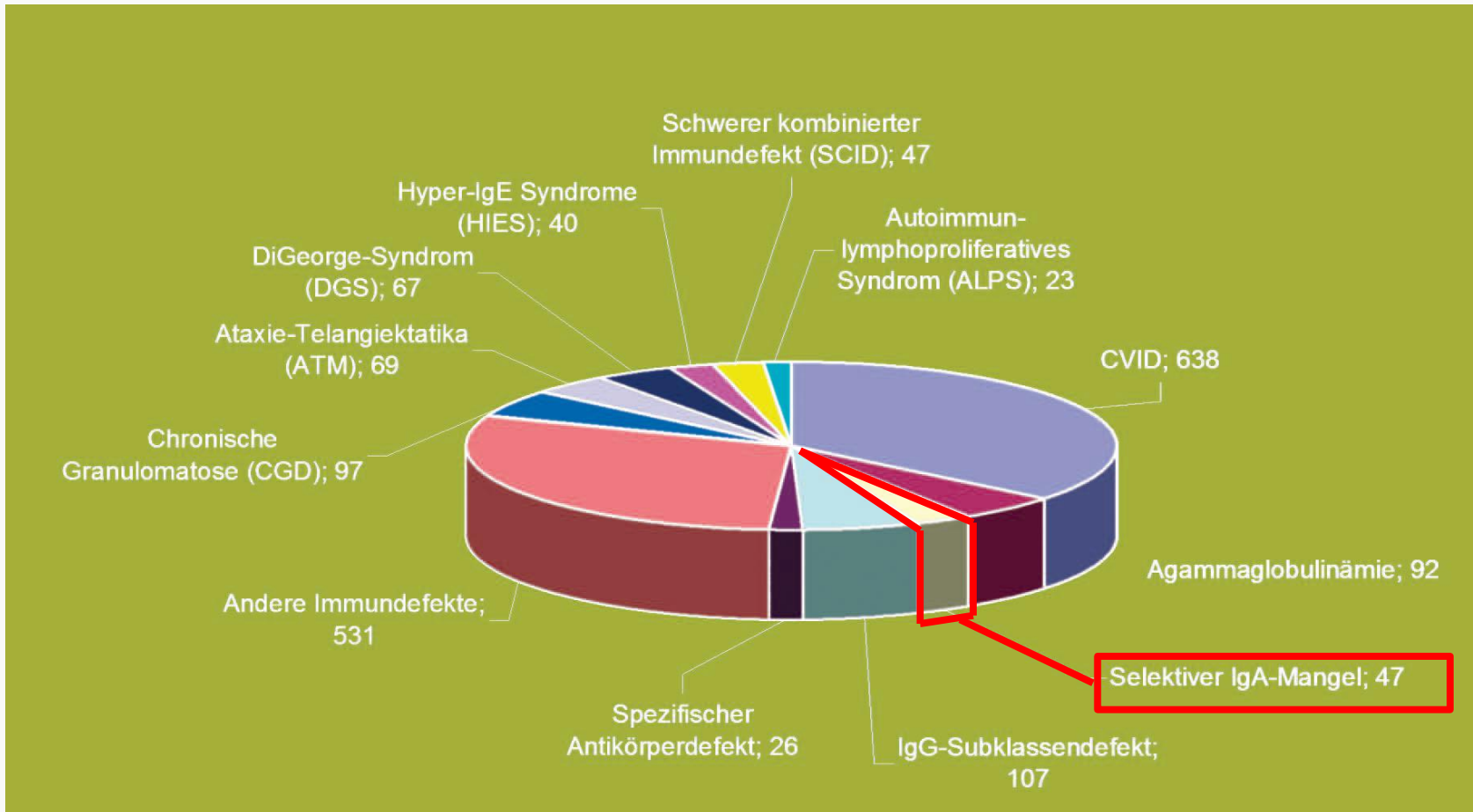


Hammarstrom L. Clin Exp Immunol 2000

Symptomatischer und asymptomatischer IgA-Mangel



Verteilung von 1784 Patienten mit angeborenen Immundefekt in Deutschland 2013



PID-NET Register Code 01GM1517C

IgA Mangel mit IgG Subklassendefekt

Definition ESID Register 2017

- 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

Selektiver IgA Mangel

Definition ESID Register 2017

- 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

Das klinische Bild des IgA-Mangel zwischen Infektion und Autoimmunität

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

- Niki de Saint Phalle



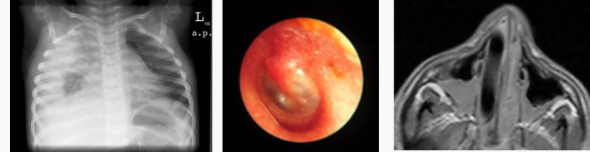
Klinik des IgA-Mangel

- Rezidivierende Infektionen

- Obere Atemwege
- Untere Atemwege

→ *S. pneumoniae*, *H. influenzae*

- Gastro-Intestinale Infektionen → *Giardia lamblia*



- Nicht-infektiöse gastrointestinale Erkrankungen

- Zöliakie (bis 8%)
- Chronisch-entzündl. Darmerkrankungen (Einzelfälle)

- Allergische Erkrankungen

- Autoimmun-Erkrankungen

- Anaphylaktische Reaktionen auf Blutprodukte

Avtekin C. J Clin Immunol 2012

IgA-Mangel im Kindesalter

- 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-gematchte Kontrollen
- Infektionsanfälligkeit, Allergien, Autoimmunität-Manifestationen in 84% der IgA-Patienten im Vergleich zu 48% der Kontrollen
- 25 % ≥ 1 Pneumonie in den letzten beiden Jahren verglichen mit 1.6 % der Kontrollen

Gastro-Intestinaltrakt

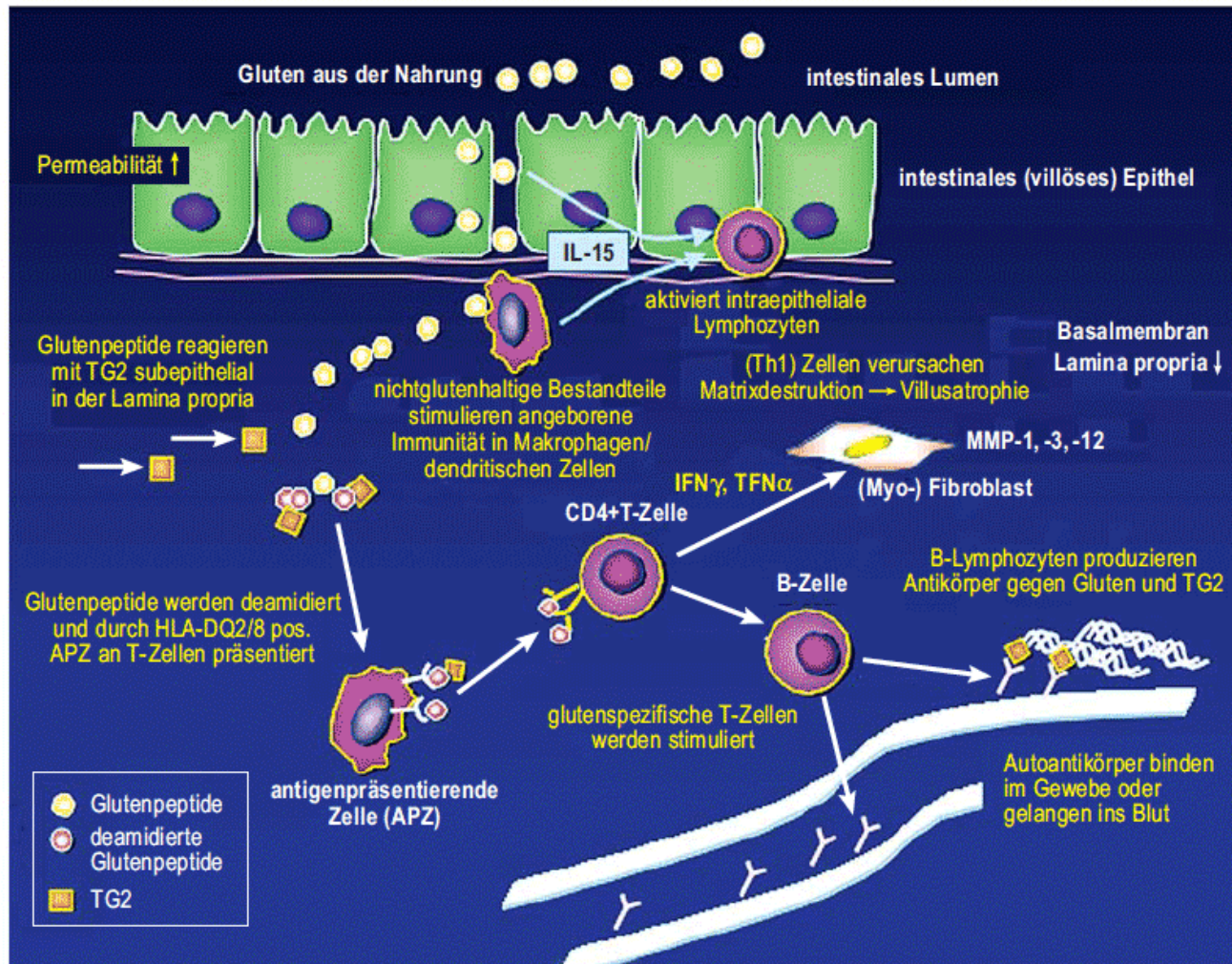
- **Gastrointestinale Erkrankungen(10%)**

- Assoziation mit Zöliakie (glutensensitive Enteropathie)
- Anfälligkeit für Infektionen mit Lamblien
- Nahrungsmittelunverträglichkeiten
- Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen?

- **Hypothesen**

- Bei IgA Mangel stärkere Durchlässigkeit der Schleimhäute für Darmkeime, Allergene, Toxine
- vermehrte Exposition gegenüber Antigenen
- durch Kreuzreaktivität höheres Risiko für Entstehung von Allergien und Autoimmunphänomenen

Zöliakie



Autoimmunität bei IgA-Mangel

- 57 symptomatische Patienten
- Autoimmunerkrankungen bei 17 Patienten (30%)
 - Thyreoiditis (n=3)
 - Vitiligo (n=3)
 - Hämolytische Anämie (n=3)
- Manifestation der AI-Erkrankung assoziiert mit
 - ↑ Dauer der Erkrankung
 - ↑ IgM Serum Spiegel
 - ↓ Regulatorische T-Zellen
 - ↓ Klassen gewechselte Gedächtnis B-Zellen
- 4 Patienten → Übergang zu CVID

Autoimmunerkrankungen mit IgA-Mangel

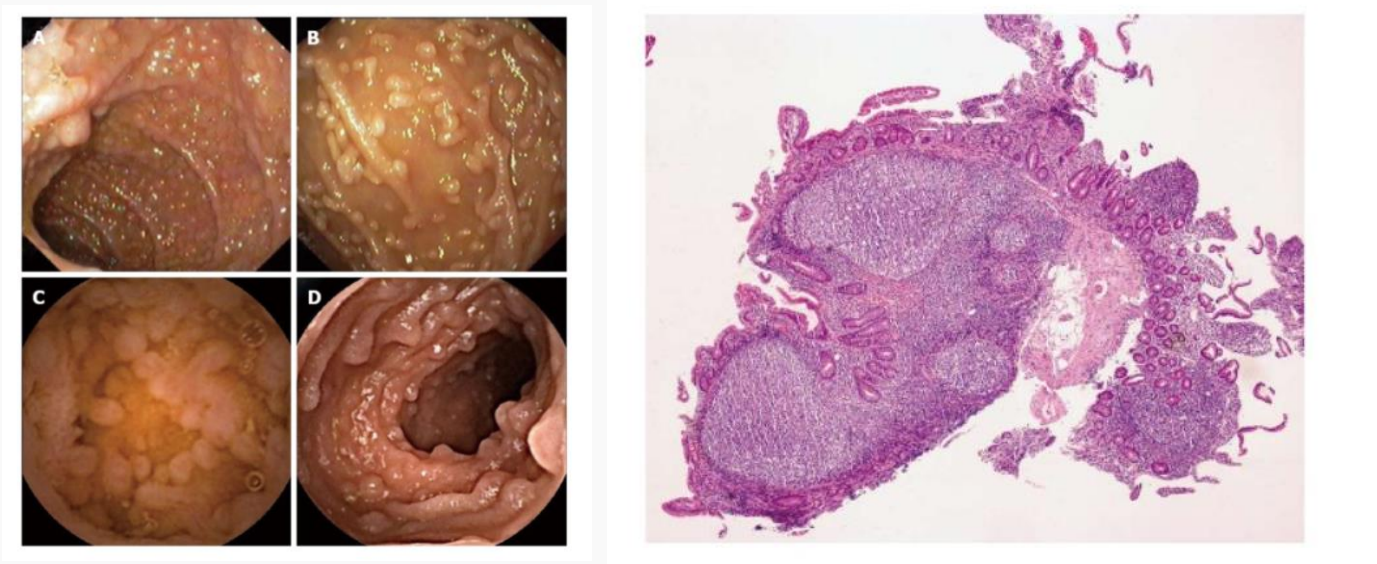
- Juveniler rheumatoider Arthritis (3% dieser Patienten haben sIgAD)
- SLE (4-7%)
- Juvenilem Diabetes mellitus
- Dermatomyositis
- Sjögren-Syndrom
- Autoimmun-Hepatitis
- Colitis ulcerosa

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
- Noduläre lymphoide Hyperplasie



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

Immundefekte, die sich mit IgA-Mangel manifestieren können

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

IgA-Mangel Therapie

- Der IgA-Mangel benötigt per se keine Therapie
- Infektionen
 - entsprechend Infektionsort und Erreger mit Antibiotika
 - Lokalsanierung (z.B. Nasenspülungen, NNH-Operation)
 - Keine Indikation für IVIG/SCIG (S3-Leitlinie“Therapie primärer Antikörpermangelerkrankungen“)
- Nur bei schweren Infektionen (stationärer Aufenthalt/i.v. Therapie)
 - Antibiotikaprophylaxe (z.B. Amoxicillin für 6 Monate)
 - Immunglobulinsubstitution (kleine Studien mit Effekt auf Infektionsrate bei deutlich erhöhter Infektanfälligkeit)

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 Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate

Zusammenfassung

- Der IgA-Mangel ist primär ein Symptom und keine Erkrankung
- Der IgA-Mangel erfordert per se keine Therapie
- Ausdruck einer genetisch vererbten B-Zelldifferenzierungsstörung (selten auch nach Medikamenten)
- Assoziation mit Infektionen der Atemwege, des Gastro-Intestinaltraktes, Allergien und Autoimmunität-Erkrankungen
- Seltene Assoziation mit Transfusionsreaktionen

Zusammenfassung II

- Entscheidend ist die Aufklärung des Patienten
- Therapiert werden, soweit erforderlich die assoziierten Erkrankungen
- Infektionsprophylaxe nur bei ausgeprägter Infektionsanfälligkeit
 - Antibiotikaprophylaxe
 - s.c. IgG-Substitution
- Bei Patienten mit IgA-Mangel und aufgetretener Transfusionsreaktion sollen gewaschene Blutprodukte verabreicht werden