

Ihr
Labor für
**Immunologische
SpezialDiagnostik**



Info!

Die im Vortrag gezeigten Laborbefunde dienen der Verdeutlichung der fachlichen Inhalte.

Wir weisen ausdrücklich darauf hin, dass entsprechende Laboranalysen auch von anderen Labors durchgeführt werden und dass die Indikationsstellung für Labordiagnostik ausschließlich durch den Behandler oder das Krankenhaus erfolgt.

Erklärung zu Interessenkonflikten

Der Referent erklärt, dass zu den Inhalten der Veranstaltung kein Interessenkonflikt vorliegt.

IgA-Mangel – klinische Konsequenzen?

Oliver Frey

Institut für Medizinische Diagnostik Berlin



IgA-Mangel

korrekterweise **selektive IgA-Defizienz** → **sIgAD**

- selektiv: nur IgA vermindert, IgG und IgM sind im altersentsprechenden Referenzbereich

Selektive IgA-Defizienz: Definition

Wahrscheinliche sIgAD

- Alter > 4 Jahre
- IgA unterhalb des altersentsprechenden Referenzbereich, aber > **0,07 g/l** (7 mg/dl)
- Ausschluss anderer Ursachen einer Hypogammaglobulinämie
- normale Impfantwort

Definitive sIgAD

- Alter > 4 Jahre
- IgA < **0,07 g/l** (7 mg/dl)
- Ausschluss anderer Ursachen einer Hypogammaglobulinämie
- normale Impfantwort

Selektive IgA-Defizienz: Definition

Wahrscheinliche sIgAD

Das ist umstritten, die AAAI /AACI empfehlen das ausdrücklich nicht

- IgA unterhalb des altersentsprechenden Referenzbereichs, aber $\geq 0,07$ g/l (7 mg/dl)
- Ausschluss anderer Ursachen einer Hypogammaglobulinämie
- normale Impfantwort

Definitive sIgAD

- Alter > 4 Jahre
- IgA $< 0,07$ g/l (7 mg/dl)
- Ausschluss anderer Ursachen einer Hypogammaglobulinämie
- normale Impfantwort

Ursachen einer Hypogammaglobulinämie

Genetisch-bedingte Erkrankungen

- Ataxia teleangiectasia
- Schwere kombinierter Immundefekt
- Hyper-IgM-Syndrom
- Agammaglobulinämie
- Stoffwechsel-Erkrankungen
- Chromosomale Erkrankungen (18q-, Trisomie 8 oder 21, Monosomie 22)

Medikamente

- csDMARDs: Hydroxychloroquin, Sulfasalazin
- Gold-Salze, Penicillamin
- Glukokortikoide
- Antiepileptika: Carbamazepin, Phenytoin
- Captopril
- Fenclofenac

Ursachen einer Hypogammaglobulinämie

Infektionen

- HIV
- kongenitale Röteln-/CMV-/Toxo-Infektion
- EBV

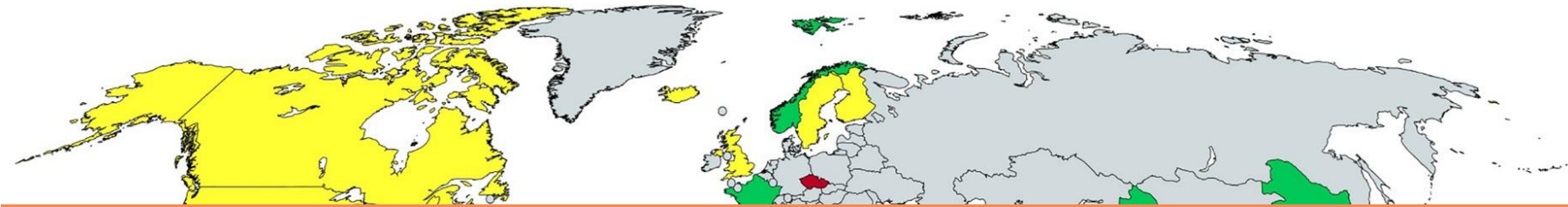
Maligne Erkrankungen

- B-NHL, besonders CLL
- Thymom

Systemische Erkrankungen

- Immundefizienz durch Hyperkatabolismus von Immunglobulinen
- Immundefizienz durch exzessiven Verlust von Immunglobulinen (neph. Syndrom, schwere Verbrennungen, Lymphangiektasien, schwere Diarrhoe)

Ist eine sIgAD häufig?



Ja, in Mitteleuropa schon. Häufigkeit 1:500

Frequency of IgAD

- >1:500
- 1:1000-1:500
- 1:10,000-1:1000
- 1:20,000-1:10,000

Führt eine sIgAD immer zu einer klinisch-relevanten Infektanfälligkeit?

IgA ist eine der fünf unterschiedliche **Immunglobulinklassen** des Menschen

IgG


IgA

IgM

IgD

IgE

Die **Immunglobulinklassen** haben unterschiedliche Strukturen....

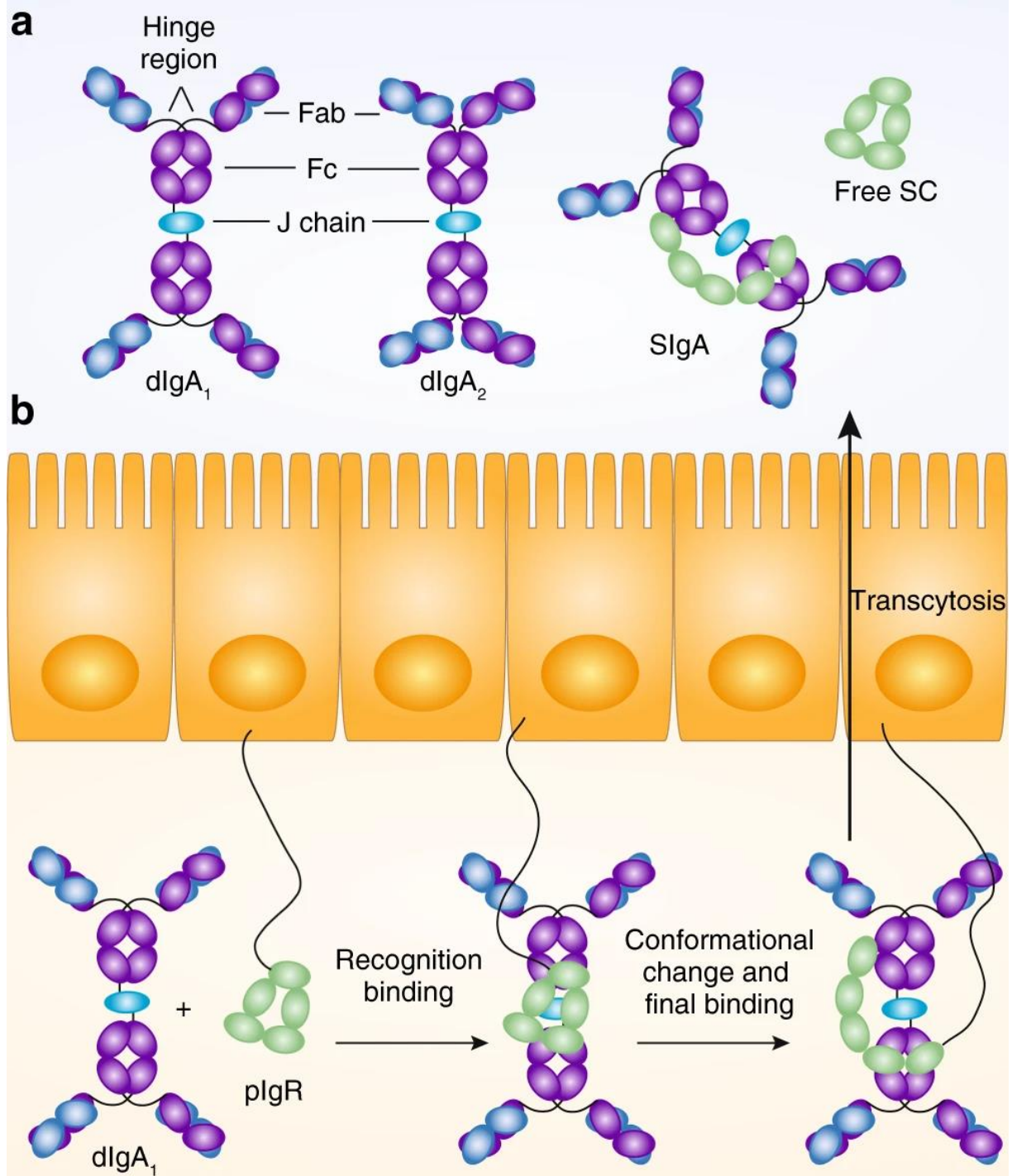
IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
				

.... Eigenschaften und Funktionen: **IgG**

- 4 Subklassen: IgG1 (ca. 65%), IgG2 (ca. 20%), IgG3 (ca. 10%), IgG4 (ca. 5%)
- Neutralisation von Viren, Toxinen und Enzymen
- Verbesserung der Phagozytose durch Bindung an Fc-Rezeptoren auf Neutrophilen, Makrophagen etc.....
- Aktivierung des Komplementsystems

.... Eigenschaften und Funktionen: **IgA**

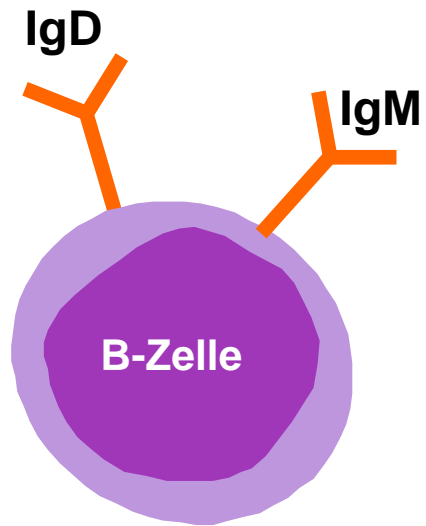
- 2 Subklassen: IgA1 (ca. 90%), IgA2 (ca. 10%)
- Fc-Rezeptoren auf Neutrophilen
- Aktivierung des Komplementsystems
- wichtig für die mukosale Immunität



.... Eigenschaften und Funktionen: **IgM** **und IgD**

- Aktivierung des Komplementsystems (nur IgM)
- Antigenrezeptor auf B-Zellen

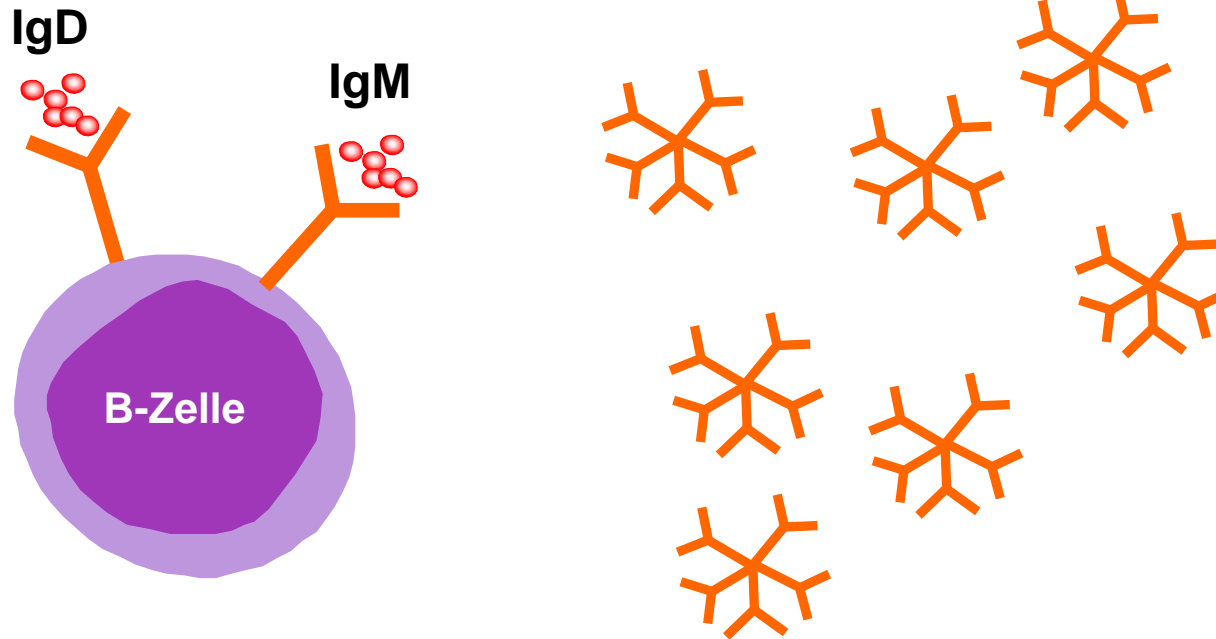
naive B-Zellen (ohne Antigenkontakt)



.... Eigenschaften und Funktionen: **IgM** und **IgD**

- Aktivierung des Komplementsystems (nur IgM)
- Antigenrezeptor auf B-Zellen

naive B-Zellen (nach Antigenkontakt)



**IgM ist das
Immunglobulin
der primären
Immunantwort**

.... Eigenschaften und Funktionen: **IgE**

- wird von Mastzellen/Basophilen gebunden
- Abwehr extrazellulärer Erreger, insbesondere von Parasiten
- Allergien

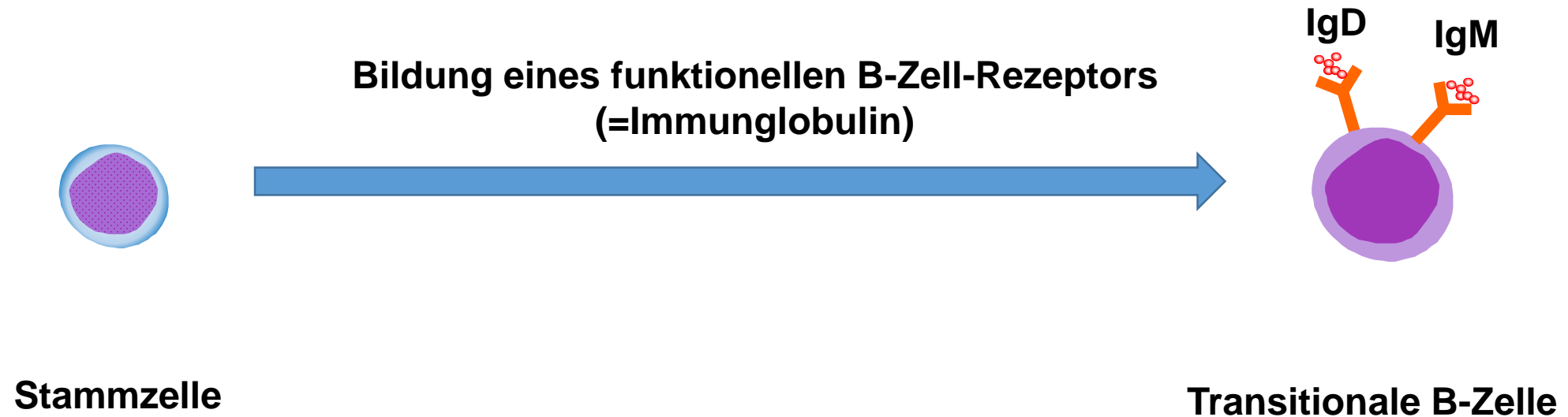
Halbwertszeit, Serumkonzentration, Produktion

	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Halbwertszeit (Tage)	23	6	5	3	2,5
Konz. im Serum (g/l)	7-16	0,7-5	0,4-2,8	0,03-0,14	<0,00024
Synthese (mg/kg/d)	30	25	7	0,4	0,02

der größte Teil des produzierten IgA (2-5 g/d) wird auf Körperoberflächen abgegeben und ist u.a. verantwortlich für die mukosale Immunität

B-Zell-Differenzierung: Knochenmark

- linearer Prozess, beginnend bei multipotenten hämatopoetischen Stammzellen (fetale Leber, Knochenmark)

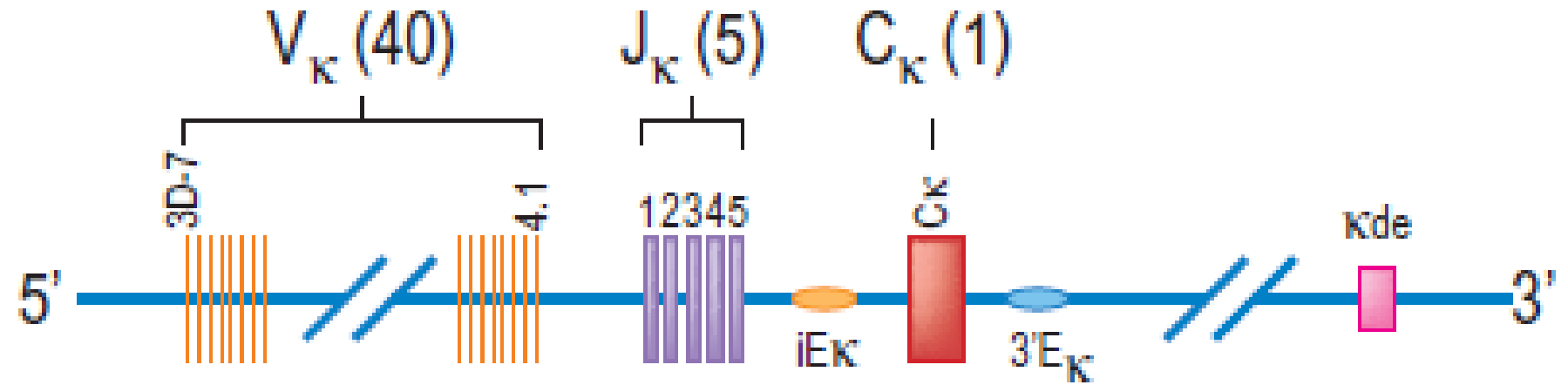


V(D)J-Rekombination

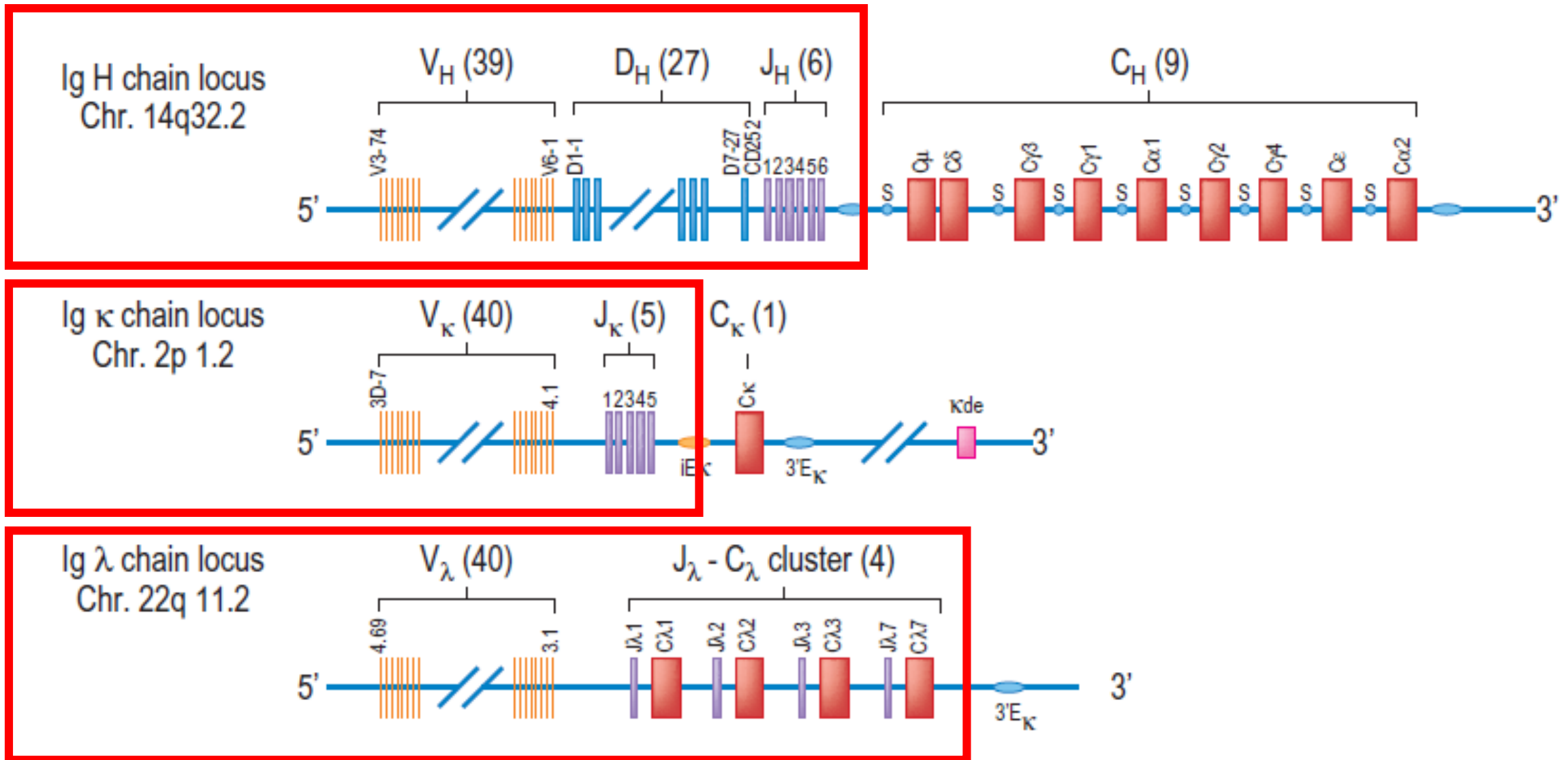
- die Gene für die Immunglobuline sind in der DNA als Multigen-Cluster organisiert
- diese Gene müssen rearrangiert (rekombiniert) werden, damit ein „funktionelles“ Gen entstehen kann
- dieser Prozess findet nur Vorläufern von B-Lymphozyten statt

V(D)J-Rekombination

Ig κ chain locus
Chr. 2p 1.2



V(D)J-Rekombination



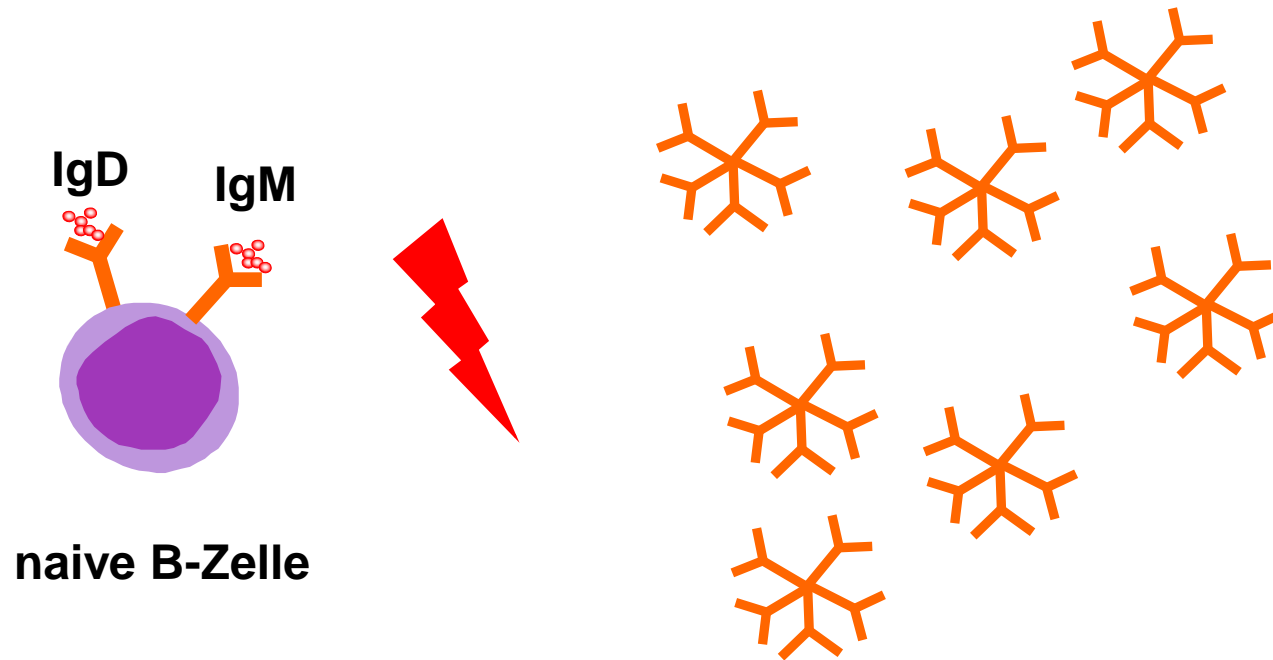
Transitionale B-Zellen

- früheste Entwicklungsstufe von B-Zellen im peripheren Blut



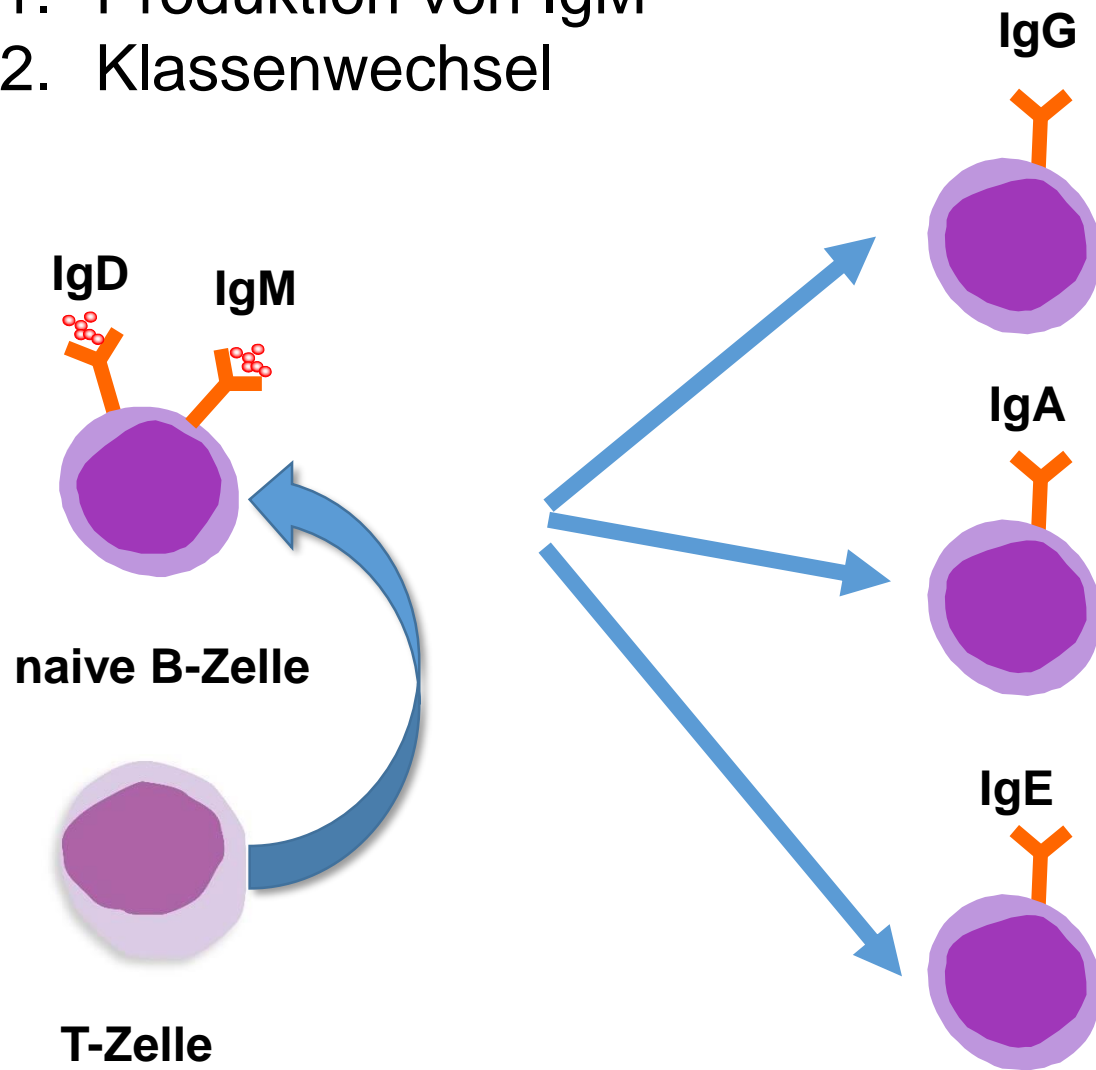
B-Zellen: Antigenabhängige Differenzierung

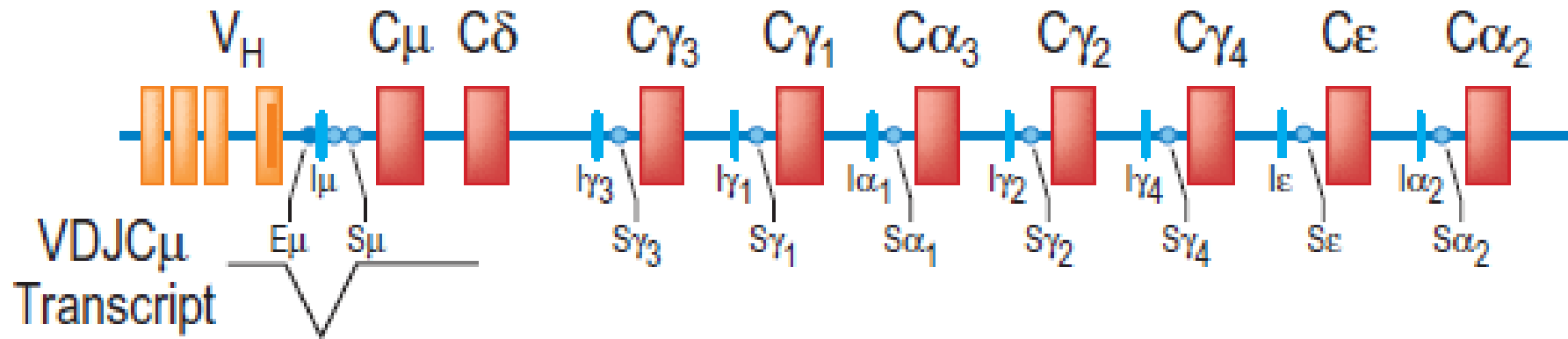
1. Produktion von IgM



B-Zellen: Antigenabhängige Differenzierung

1. Produktion von IgM
2. Klassenwechsel

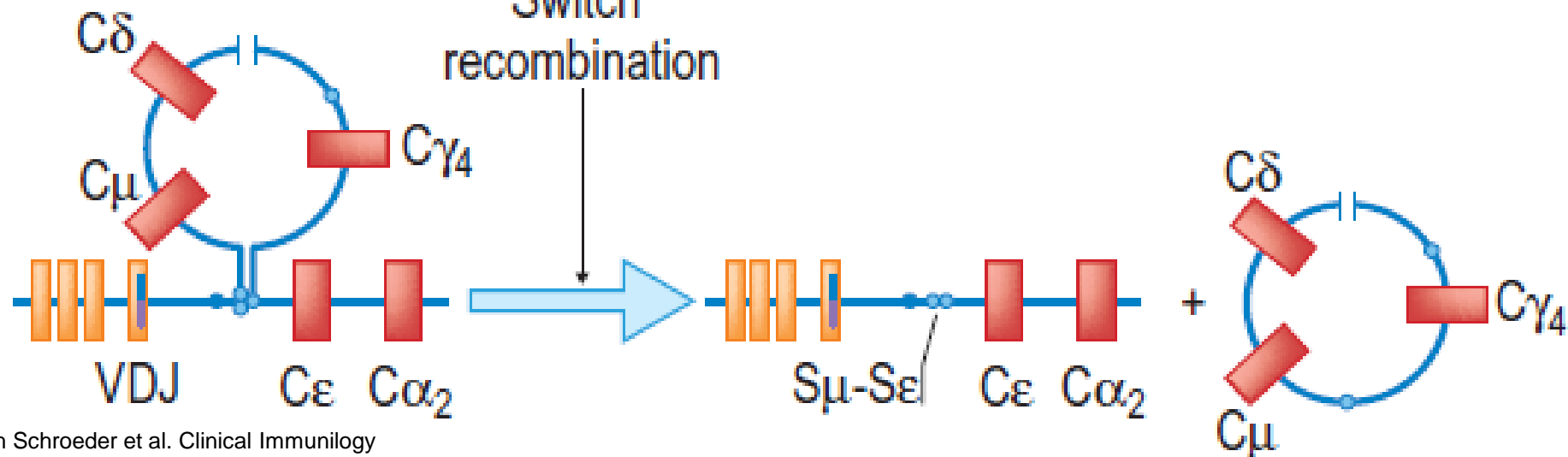




1 Cytokine (eg IL-4) → Sterile transcript — I_ϵ C_ϵ

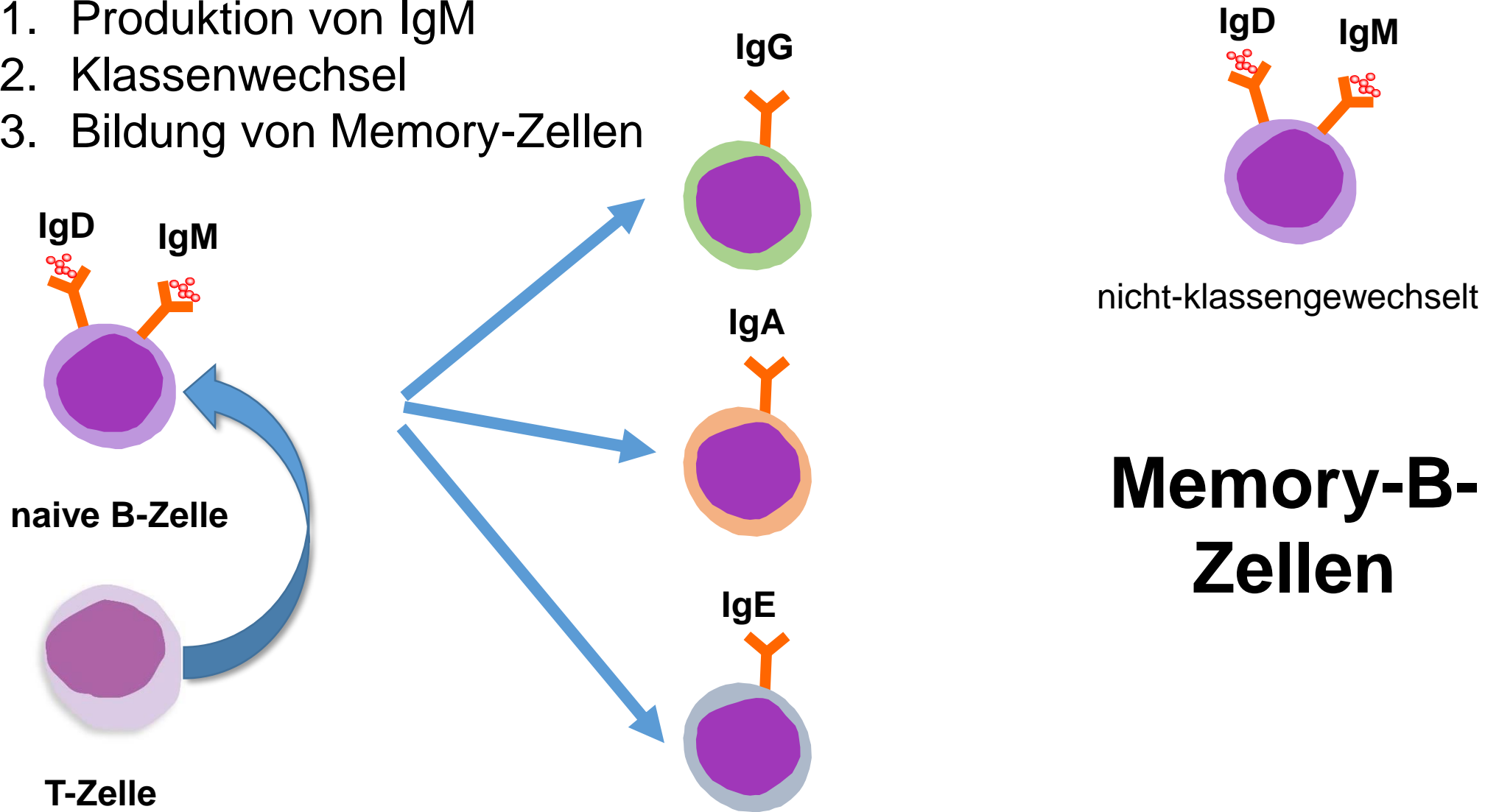
2 CD40: CD40L

Switch recombination



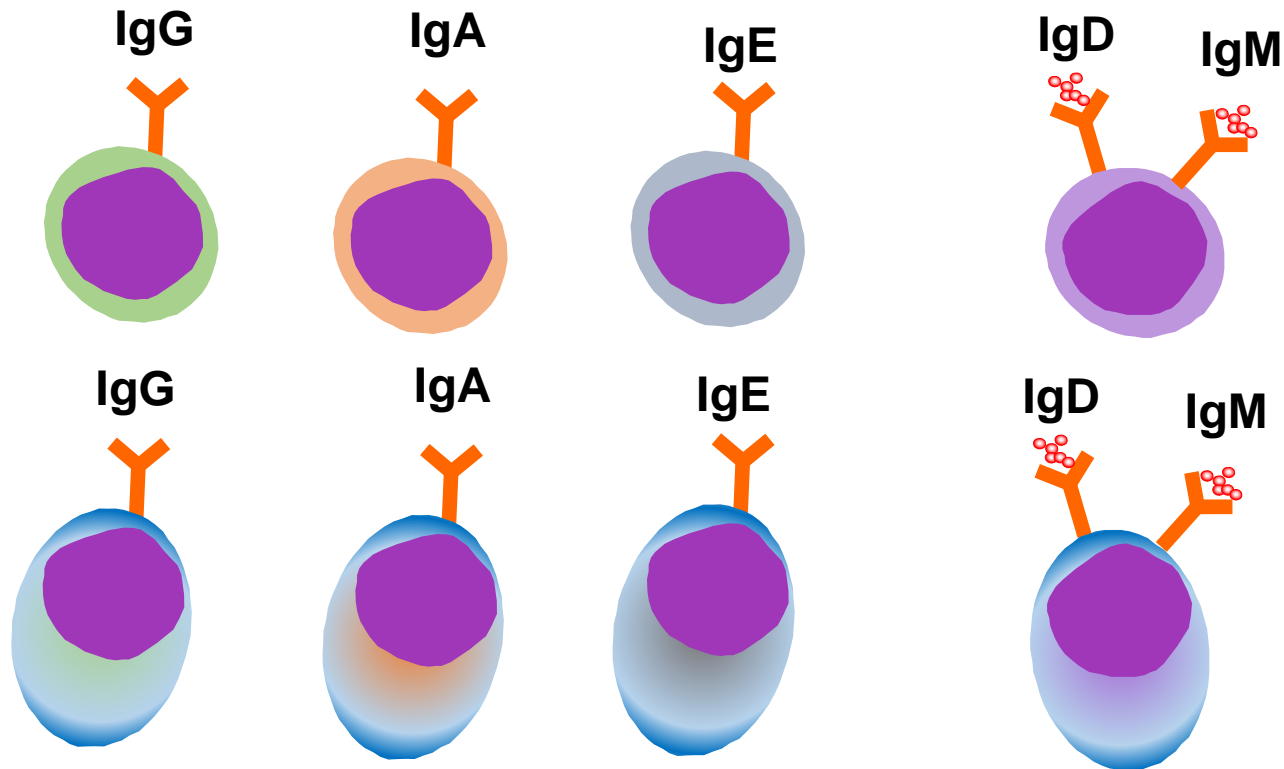
B-Zellen: Antigenabhängige Differenzierung

1. Produktion von IgM
2. Klassenwechsel
3. Bildung von Memory-Zellen



B-Zellen: Antigenabhängige Differenzierung

1. Produktion von IgM
2. Klassenwechsel
3. Bildung von Memory-Zellen
4. Bildung von Plasma-Zellen



Memory-B-Zellen:

- schnellere Sekundärantwort bei erneutem Antigenkontakt

Plasmazellen:

- permanente Produktion von Antikörpern, ohne dass erneuter AG-Kontakt notwendig ist.

Zellulärer Immunstatus Immundefekt

		Normwerte	
B-Zell-Subpopulationen			
Transitionale B-Zellen	5 / μ l	1-27	
Naive B-Zellen	104 / μ l	32-183	
Memory B-Zellen	207 / μ l	20-110	
Plasmablasten/-Zellen	0 / μ l	<6	
CD21 low B-Zellen	3 %	2-14	
Memory B-Zellen (MBZ)			
IgM+/IgD+ MBZ	155 / μ l	7,6-69	
IgD+ MBZ	10,6 / μ l	<0,7	
IgG1+ MBZ	10,1 / μ l	2,6-20,5	
IgG2+ MBZ	2,4 / μ l	1,7-8,5	
IgG3+ MBZ	1,2 / μ l	0,6-7,4	
IgG4+ MBZ	1,4 / μ l	<1,7	
IgA1+ MBZ	12,9 / μ l	2,8-15	
IgA2+ MBZ	7,8 / μ l	1,3-8	
Plasmablasten/Plasmazellen (PBL)			
IgM+ PBL	0,11 / μ l	0,02-0,47	
IgD+ PBL	0,12 / μ l	<0,03	
IgG1+ PBL	0,01 / μ l	0,02-0,56	
IgG2+ PBL	0,05 / μ l	0,02-0,45	
IgG3+ PBL	0,02 / μ l	<0,07	
IgG4+ PBL	0,04 / μ l	<0,08	
IgA1+ PBL	0,24 / μ l	0,13-2,65	
IgA2+ PBL	0,21 / μ l	0,07-1,03	

slgAD-Genetik

- meist sporadisch, aber gehäuft primärer Antikörpermangel bei Verwandten ersten Grades ¹
- Konkordanz 31% bei eineiigen Zwillingen, 13 % bei zweieiigen Zwillingen ²
- Geschwister von Patienten mit slgAD haben ein 50fach erhöhtes Risiko, auch ein slgAD zu entwickeln
- Assoziation zu vielen unterschiedlichen Genen, insbesondere MHC

¹ Koistinen J. Vox Sang 1976. 30: 181-190

² Frankowiack M. et al. Genes Immun 2015. 16: 199-205

Führt eine sIgAD immer zu einer klinisch-relevanten Infektanfälligkeit?

Führt eine sIgAD immer zu einer klinisch-relevanten Infektanfälligkeit?

ja, aber das ist selten....

slgAD und Infektanfälligkeit

- 13.022 gesunde Blutspender, davon 20 mit slgAD (1:651) ¹
 - 30% wiederkehrende Infekte
 - 20% sinopulmonale Infekte/10% gastrointestinale Infekte
 - 5% juvenile Arthritis
- 38.759 gesunde Blutspender, davon 73 mit slgAD (1:531) ²

¹ Saghafi S. Iran J Allergy, Asthma, Immunol 2008. 7: 157-62

² Thiebault et al. Transfusion, 46: 2115-2121

slgAD und Infektanfälligkeit

Table 1. Frequency of different manifestations of patients with selective immunoglobulin A deficiency as reported by previous studies.

Author/(year)	Country	Infection (%)	Allergy (%)	Autoimmunity (%)	IgG/IgM (mg/dl)	Types of study [†]	Ref.
Ostergaard (1980)	Denmark	16.7	83.3	16.7	1040/192	Case-control	[95]
Edwards <i>et al.</i> (2004)	USA	50	13	28	1288/134	Retrospective cohort	[41]
Santaella <i>et al.</i> (2005)	Puerto Rico, USA	92.5	48.1	25.9	NL/NL	Cross-sectional	[96]
Jacob <i>et al.</i> (2008)	Brazil	63.5	48	19	NL/NL	Retrospective cohort	[43]
Shkalim <i>et al.</i> (2010)	Israel	39.7	31.7	20.6	1500/250	Retrospective cohort	[42]
Aghamohammadi <i>et al.</i> (2011)	Iran	90	40	32	1201/96.5	Case-control	[53]
Aytekin <i>et al.</i> (2012)	Turkey	83.9	43.2	17	NL/NL	Retrospective cohort	[54]
Nechvatalova <i>et al.</i> (2012)	Czech Republic	28.7	33.75	25	750/40	Case-control	[97]
Domínguez <i>et al.</i> (2012)	Spain	88.5	18.78	11.5	NL/NL	Retrospective cohort	[98]
Pituch-Noworolska <i>et al.</i> (2013)	Poland	63	12.7	3.2	NL/NL	Cross-sectional	[99]

[†]The source of patients in all studies is immunology and allergy clinics, except the study by Santaella *et al.*, which is related to immunology clinic and blood donors. NL: Normal.

Die sIgAD ist eine heterogene Erkrankung

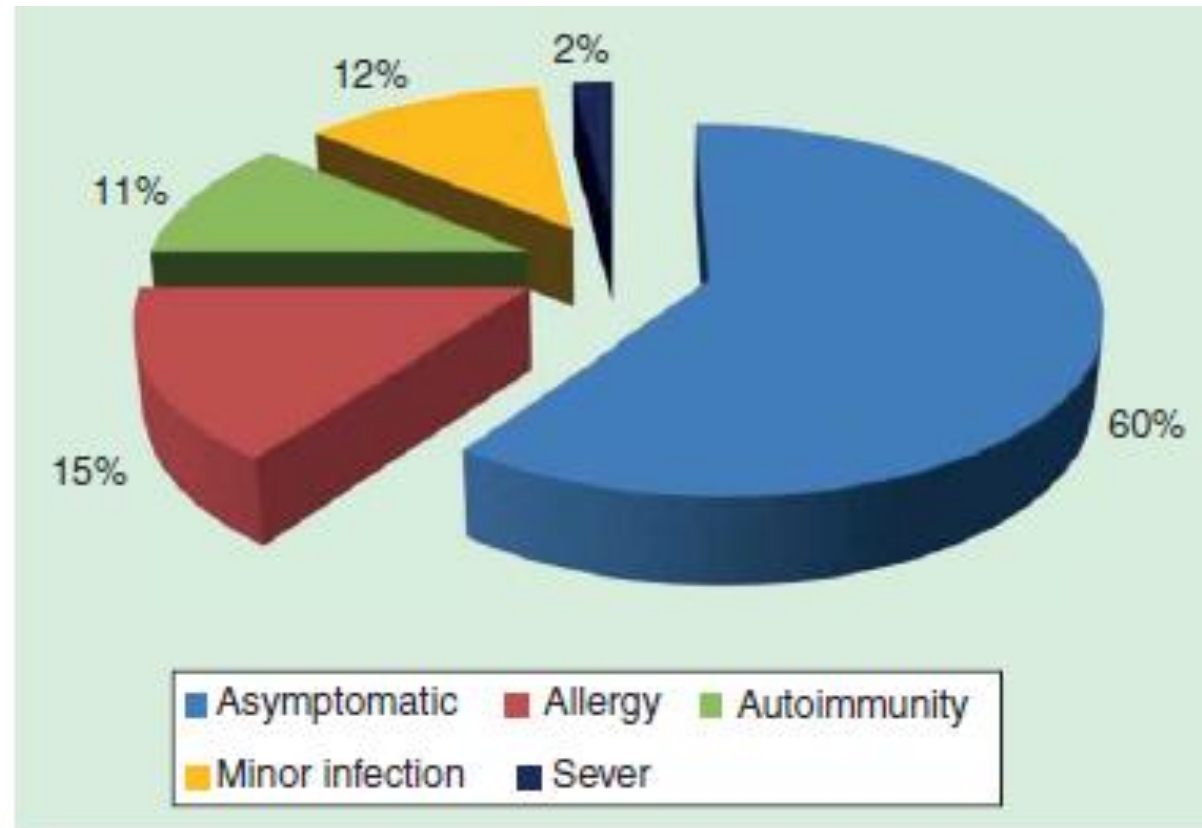


Figure 1. Various clinical phenotypes in selective immunoglobulin A deficiency. Frequency of different phenotypes in patients with selective immunoglobulin A deficiency are based on some documented studies. Adapted from [41–43,53,54,95–99].

slgAD prädisponiert zu Allergien

- Allergien können das erste und/oder einzige Symptom einer slgAD sein
- bis zu 50% der Patienten mit slgAD werden im Rahmen einer Allergie-Abklärung diagnostiziert
- verschiedene Studien zeigen eine Assoziation zu
 - allergischer Konjunktivitis und Rhinitis
 - Urtikaria und Ekzemen
 - Lebensmittelallergien
 - Asthma

slgAD ist assoziiert mit Autoimmunität

- Autoimmunphänomene sind häufiger (7-36% bei symptomatischen Patienten) als in der Normalbevölkerung (3-5%)
- Autoimmunerkrankungen können die einzige klinische Manifestation der slgAD sein
- Altersabhängigkeit: zweite Lebensdekade
- folgende Autoimmunerkrankungen kommen bei slgAD häufiger vor: ITP, M. Basedow, AIH, T1D, RA, SLE, Zöliakie

slgAD mit schweren Infektionen

- bei einigen Patienten nehmen bei zunehmenden Alter die Anzahl und die Schwere von Infektionen zu
- z.B. Pneumonien, chronische Diarrhoen bei *G. lamblia* Infektion
- chronisch-atrophische Gastritis/perniziöse Anämie kann auftreten
- diese Patienten haben oft Komorbiditäten (z.B. MBL-Mangel, IgG2-Mangel)
- Übergang in CVID möglich

Patienten mit sIgAD können Antikörper gegen IgA bilden

- Antikörper gegen IgA kommen in 24-53% der Patienten mit sIgAD vor ^{1, 2}
- diese Antikörper kommen auch in Patienten ohne Exposition gegenüber IgA vor ²
- anti-IgA-Antikörper können zu schwerwiegenden anaphylaktischen Transfusionsreaktionen führen

Querschnitts-Leitlinie BÄK:

1.5.2.2 Gewaschenes Erythrozytenkonzentrat

Gewaschene EK sind nur bei Patienten indiziert, bei denen seltene transfusionsrelevante Antikörper gegen IgA oder andere Plasmaproteine nachgewiesen oder wiederholt schwere, nicht geklärte, nicht hämolytische Transfusionsreaktionen beobachtet wurden.

¹ Rachid R., Bonilla FA. J Allergy Clin Immunol 2011. 129: 628-634

² Thiebault et al. Transfusion, 46: 2115-2121

**Sollte man asymptomatische Patienten
auf sIgAD screenen?**

Nein.

Sollte man asymptomatische Patienten auf sIgAD screenen?

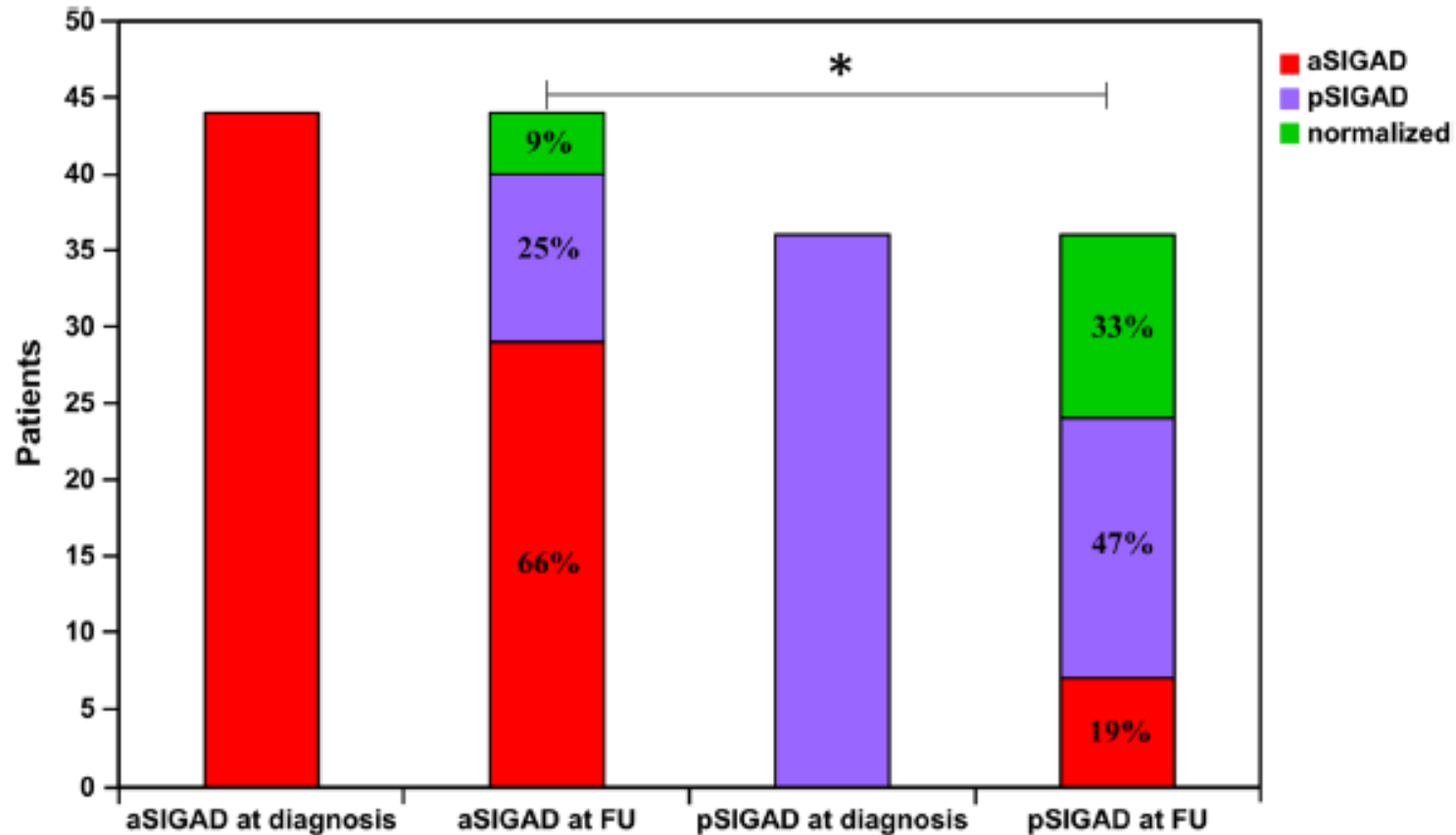
Nein.

Aber daran denken bei.....

- Infektneigung/Verdacht auf PID
- Allergien
- Autoimmunerkrankungen
- nach Transfusionszwischenfällen

Was macht man mit Patienten mit IgA-Mangel?

1) Monitoring des IgA



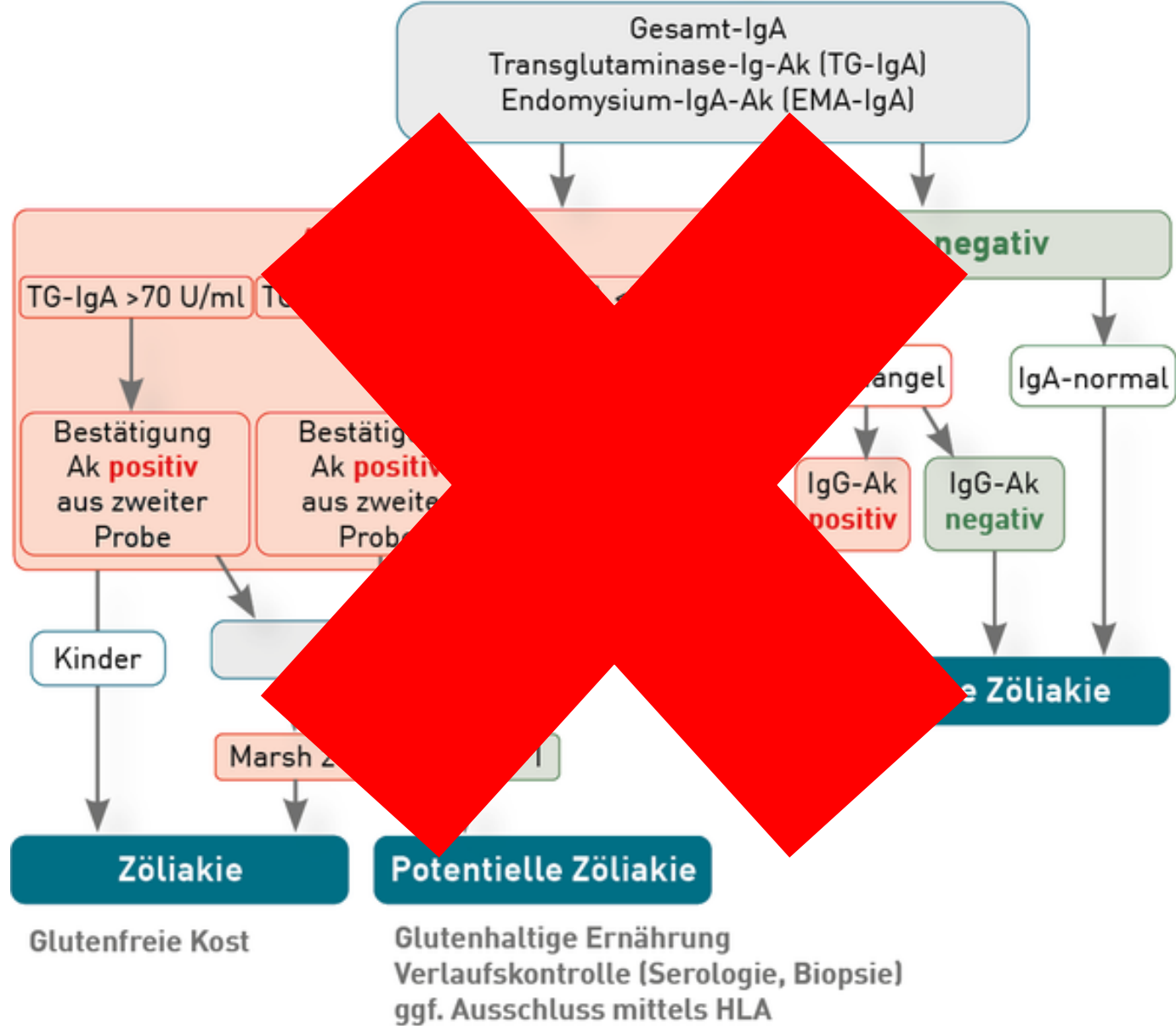
*p=0.01

Was macht man mit Patienten mit IgA-Mangel?

- 1) Monitoring des IgA (1-2x jährlich)
- 2) Bestimmung und Monitoring der übrigen Immunglobuline (IgG, IgM) und IgG-Subklassen (alle 2 Jahre)
- 3) Klinisch auf Autoimmunerkrankungen achten
- 4) paraklinisch auf Autoimmunerkrankungen achten (Blutbild, Plasmaglukose, TSH)
- 5) Ausschluss einer Zöliakie

Klinischer Verdacht auf Zöliakie

Profil Zöliakie



Was macht man mit Patienten mit IgA-Mangel?

- 1) Monitoring des IgA (1-2x jährlich)
- 2) Bestimmung und Monitoring der übrigen Immunglobuline (IgG, IgM) und IgG-Subklassen (alle 2 Jahre)
- 3) Klinisch auf Autoimmunerkrankungen achten
- 4) paraklinisch auf Autoimmunerkrankungen achten (Blutbild, Plasmaglukose, TSH)
- 5) Ausschluss einer Zöliakie: **anti-TTG-IgG, anti-EMA-IgG (Kinder: jährlich, Erwachsene alle 5 Jahre)**

Was macht man mit Patienten mit IgA-Mangel?

- 1) Monitoring des IgA (1-2x jährlich)
- 2) Bestimmung und Monitoring der übrigen Immunglobuline (IgG, IgM) und IgG-Subklassen (alle 2 Jahre)
- 3) Klinisch auf Autoimmunerkrankungen achten
- 4) paraklinisch auf Autoimmunerkrankungen achten (Blutbild, Plasmaglukose, TSH)
- 5) Ausschluss einer Zöliakie: **anti-TTG-IgG, anti-EMA-IgG (Kinder: jährlich, Erwachsene alle 5 Jahre)**
- 6) Bestimmung von anti-IgA-Antikörpern (alle 2 Jahre)

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
IgA	< 5	mg/dl	69.9-401
IgG anti-IgA i.S. (FEIA)	20.4	U/ml	<7.0

Es wurden deutlich Anti-IgA Ak vom Typ IgG nachgewiesen.
Da zusätzlich ein IgA-Mangel vorliegt weist dieses Ergebnis auf ein stark erhöhtes Risiko für anaphylaktoide Reaktionen bei Immunglobulintherapie (IGT) und Bluttransfusionen hin.
Es empfiehlt sich alternativ zur intravenöser IGT die subkutane Gabe IgA-abgereicherter Produkte.
Bei Transfusionen sollte auf autologes Blut oder Blut von Spendern mit IgA-Mangel zurückgegriffen werden.

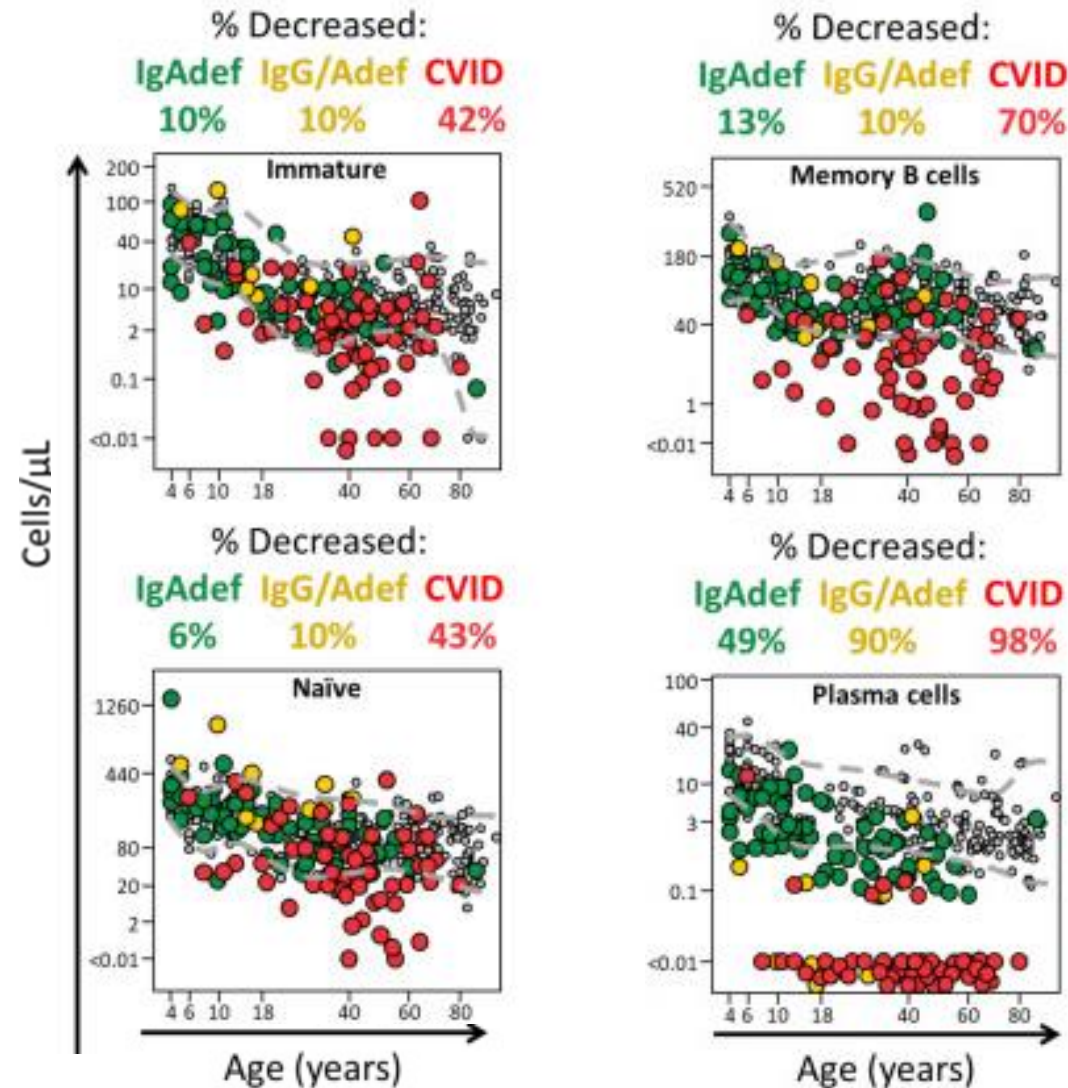
Was macht man mit Patienten mit IgA-Mangel?

- 1) Monitoring des IgA (1-2x jährlich)
- 2) Bestimmung und Monitoring der übrigen Immunglobuline (IgG, IgM) und IgG-Subklassen (alle 2 Jahre)
- 3) Klinisch auf Autoimmunerkrankungen achten
- 4) paraklinisch auf Autoimmunerkrankungen achten (Blutbild, Plasmaglukose, TSH)
- 5) Ausschluss einer Zöliakie: **anti-TTG-IgG, anti-EMA-IgG (Kinder: jährlich, Erwachsene alle 5 Jahre)**
- 6) Bestimmung von anti-IgA-Antikörpern (alle 2 Jahre)
- 7) Zellulärer Immunstatus Immundefekt (optional)

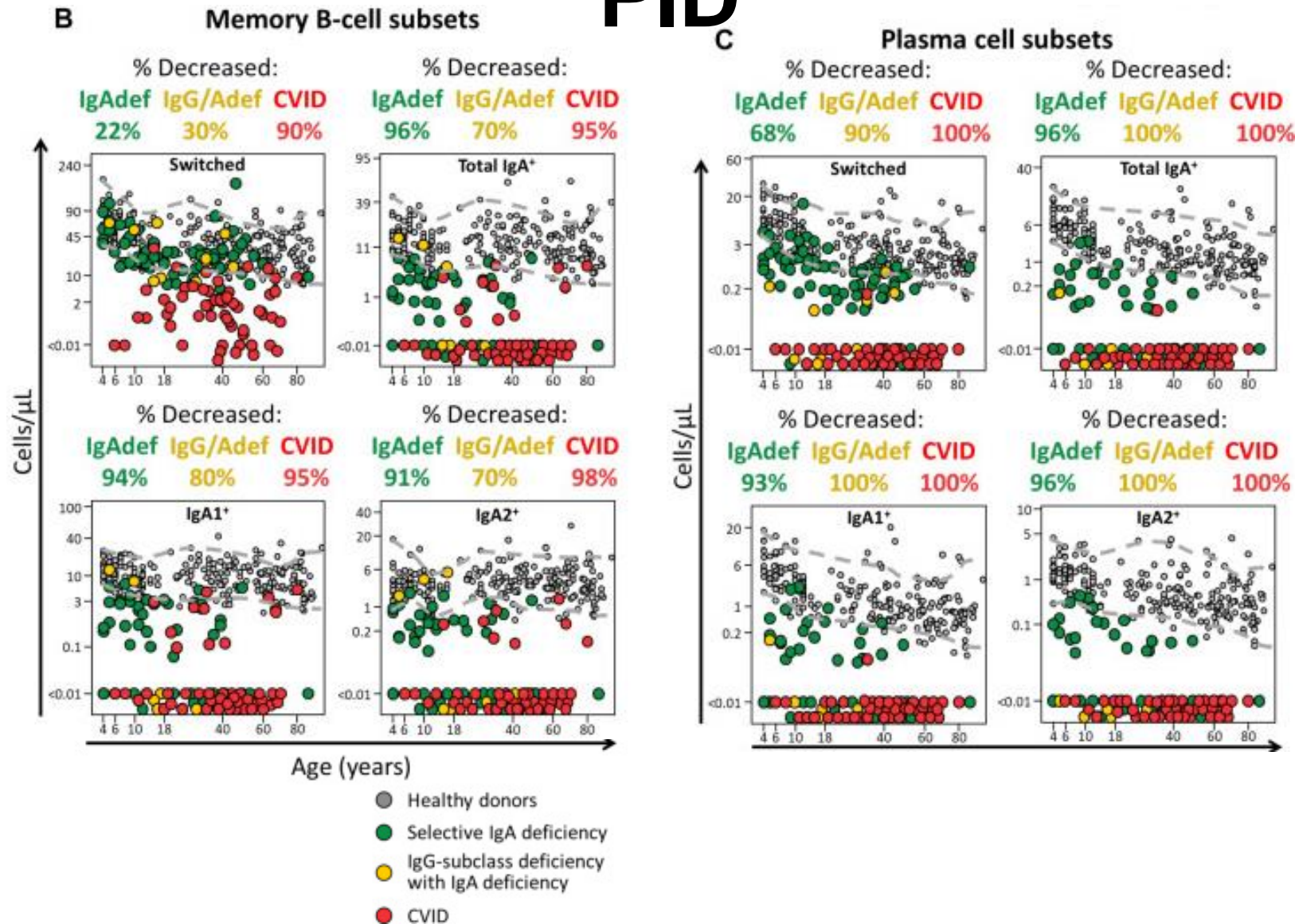
Zellulärer Immunstatus Immundefekt

		Normwerte	
B-Zell-Subpopulationen			
Transitionale B-Zellen	5 / μ l	1-27	
Naive B-Zellen	104 / μ l	32-183	
Memory B-Zellen	207 / μ l	20-110	
Plasmablasten/-Zellen	0 / μ l	<6	
CD21 low B-Zellen	3 %	2-14	
Memory B-Zellen (MBZ)			
IgM+/IgD+ MBZ	155 / μ l	7,6-69	
IgD+ MBZ	10,6 / μ l	<0,7	
IgG1+ MBZ	10,1 / μ l	2,6-20,5	
IgG2+ MBZ	2,4 / μ l	1,7-8,5	
IgG3+ MBZ	1,2 / μ l	0,6-7,4	
IgG4+ MBZ	1,4 / μ l	<1,7	
IgA1+ MBZ	12,9 / μ l	2,8-15	
IgA2+ MBZ	7,8 / μ l	1,3-8	
Plasmablasten/Plasmazellen (PBL)			
IgM+ PBL	0,11 / μ l	0,02-0,47	
IgD+ PBL	0,12 / μ l	<0,03	
IgG1+ PBL	0,01 / μ l	0,02-0,56	
IgG2+ PBL	0,05 / μ l	0,02-0,45	
IgG3+ PBL	0,02 / μ l	<0,07	
IgG4+ PBL	0,04 / μ l	<0,08	
IgA1+ PBL	0,24 / μ l	0,13-2,65	
IgA2+ PBL	0,21 / μ l	0,07-1,03	

Zellulärer Immunstatus bei verschiedenen PID

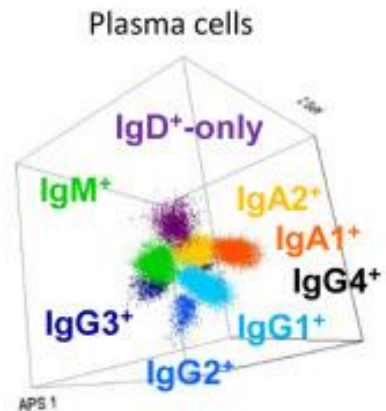
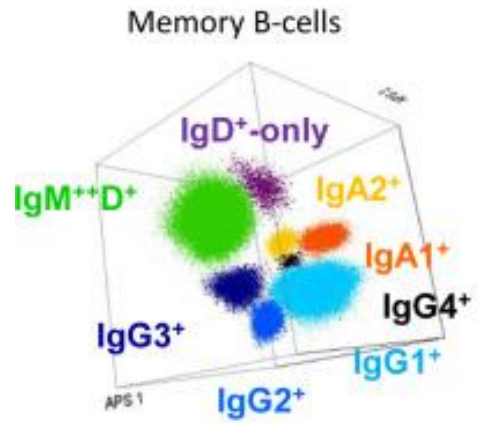


Zellulärer Immunstatus bei verschiedenen PID



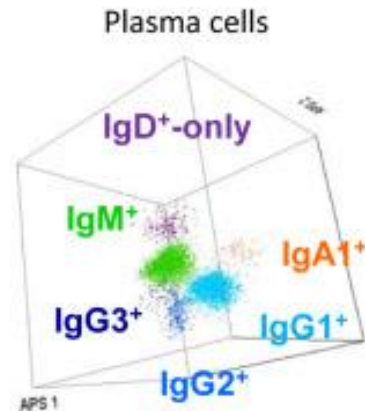
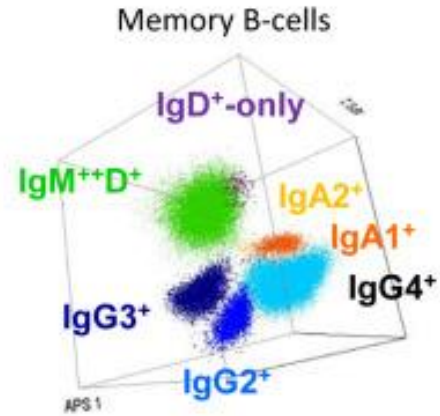
Zelluläre Klassifikation des sIgAD

A Healthy donor

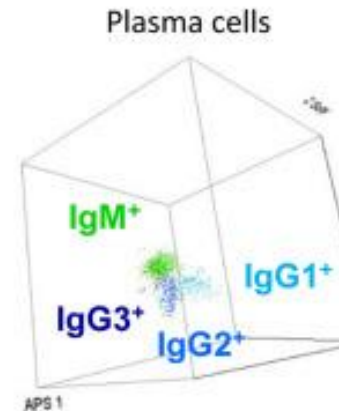
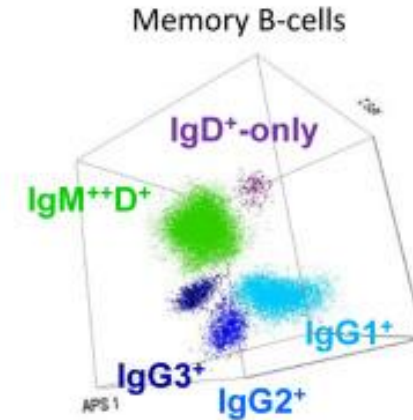


B Selective IgA deficiency

IgAdef-1 cluster



IgAdef-2 cluster



Risikostratifikation?

Clinical manifestations of the disease	IgAdef PATIENT CLUSTERS			P-values
	Total (n=68)	IgAdef-1 (n=32)	IgAdef-2 (n=36)	
IgG at diagnosis	1389±271	1305±290	1467±232[#]	0.03
IgM at diagnosis	147±126	153±161	142±86	NS
IgA at diagnosis	<7	<7	<7	NS
Age at the moment of analysis (years)	24±17	17±13	31±19[#]	0.001
Age at diagnosis (years)	21±18	14±13	28±19[#]	0.006
Gender (male/female)	31/37	16/16	15/21	NS
Affected family members	14%	3%	22%[#]	0.03
Infectious disease				
Respiratory infections	34%	31%	36%	NS
<u>Bronchiectasias</u>	2%	0%	3%	NS
Other infections	9%	0%	17%[#]	0.02
TOTAL	37%	31%	42%	NS
Autoimmune diseases				
Tissue-specific autoimmunity	19%	6%	31%[#]	0.01
Systemic autoimmunity	22%	16%	28%	NS
TOTAL	33%	19%	44% [#]	0.03
Enteropathy	2%	0%	3%	NS
Solid tumors	2%	0%	3%	NS
Allergy	29%	40%	19%	NS

Zusammenfassung

- häufigster primärer Immundefekt
- klinisch heterogen, 5 Subtypen unterscheidbar
- kein generelles Screening notwendig, aber konsequente Abklärung bei Verdacht oder Zufallsbefund sinnvoll
- wegen möglicher Veränderungen der Krankheitsschwere Monitoring empfohlen
- Vorsicht Transfusionsreaktionen!!

Ihr
Labor für
**Immunologische
SpezialDiagnostik**

 **IMD**
Labor Berlin



Vielen Dank!!



V(D)J-Rekombination

Ig H chain locus
Chr. 14q32.2

