

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.

IgG- und IgG-Subklassen-Mangel – Klinik, Diagnostik, Therapie

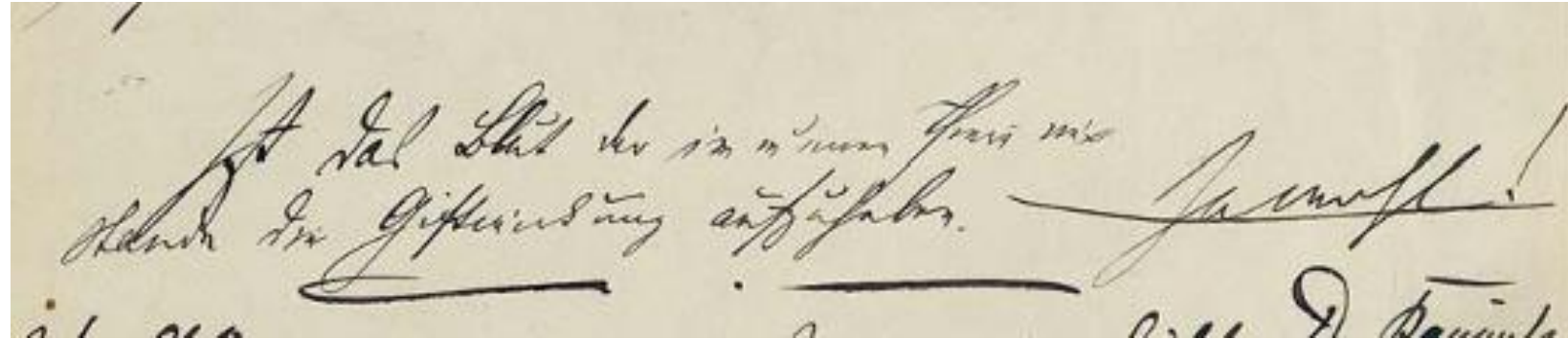
Oliver Frey

Institut für Medizinische Diagnostik Berlin



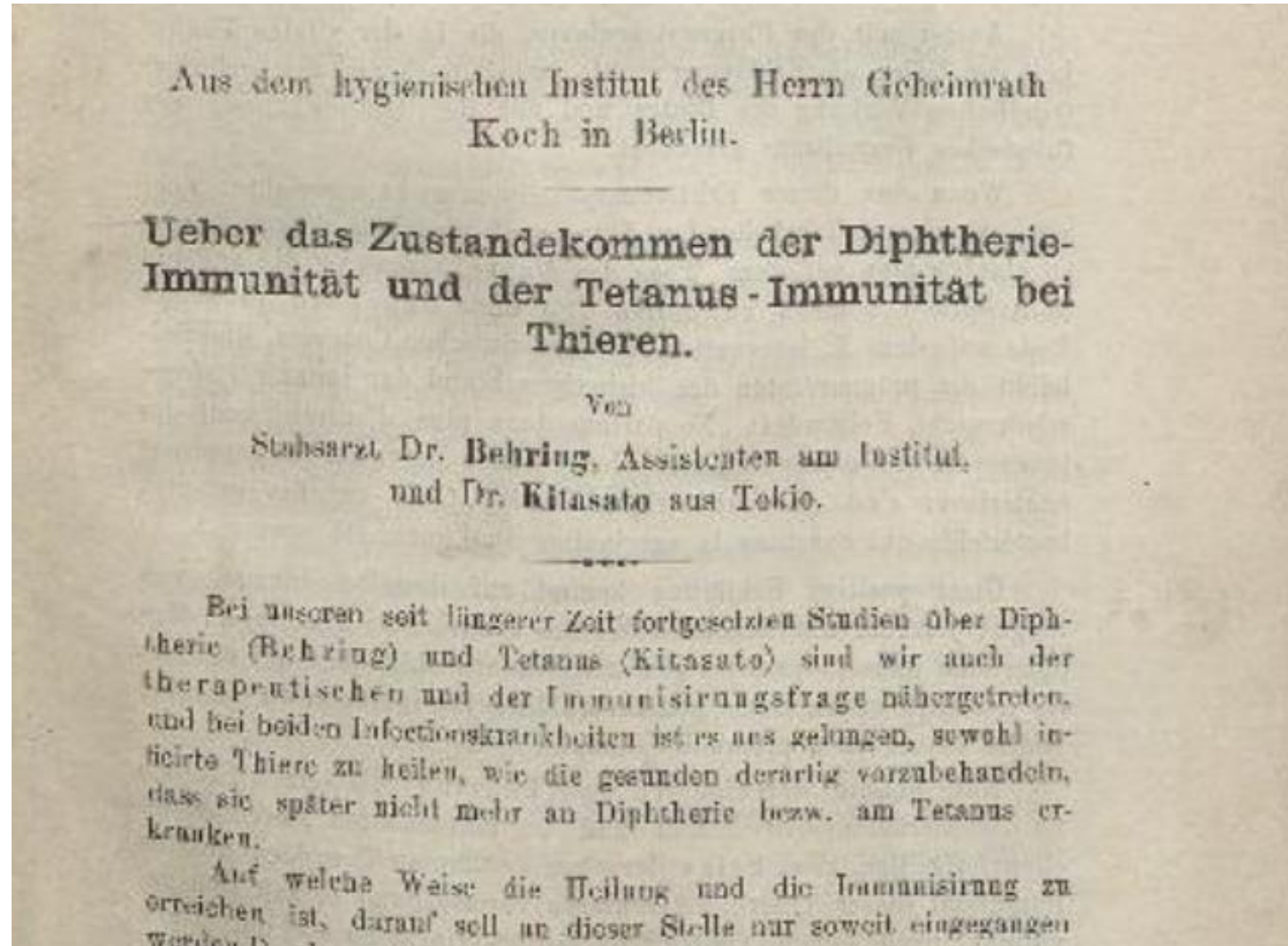
Antikörper als Träger der humoralen Immunität

23. November 1890



„....Ist das Blut der immunen Thiere im Stande die Giftwirkung aufzuheben. Jawohl!.....“

Antikörper als Träger der humoralen Immunität



Antikörper als Träger der humoralen Immunität

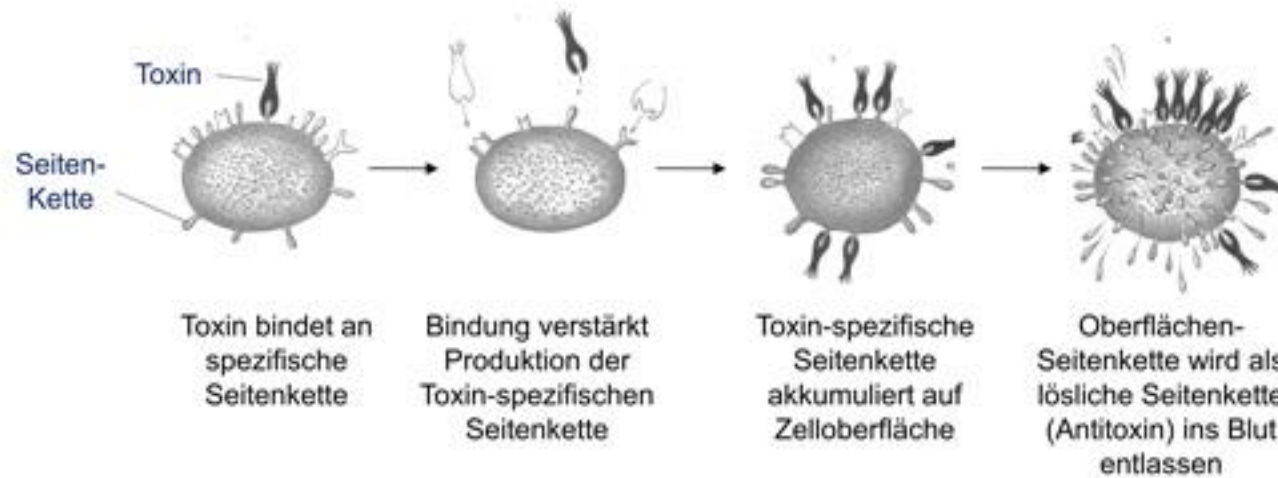


Seitenkettentheorie und klonale Selektion

A

Seitenkettentheorie

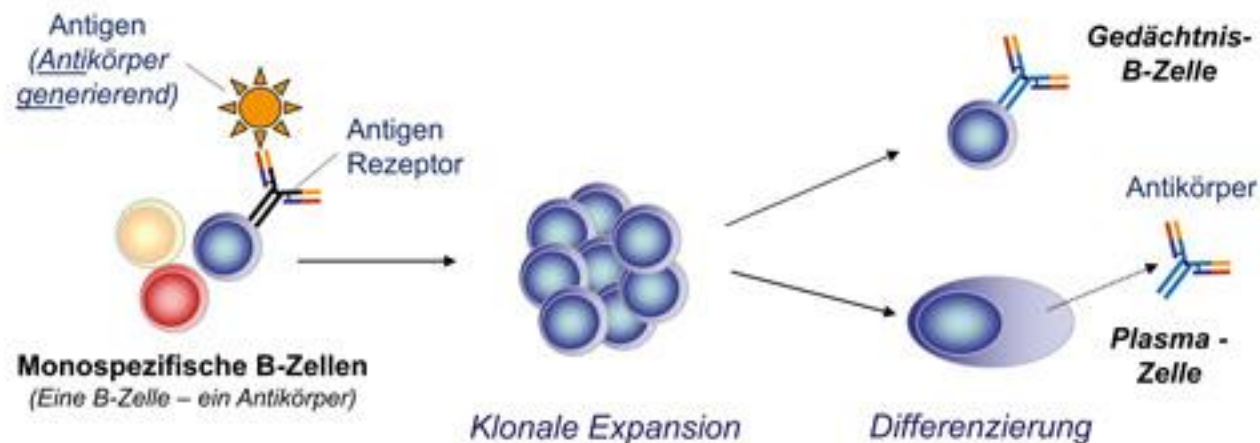
Ehrlich 1897



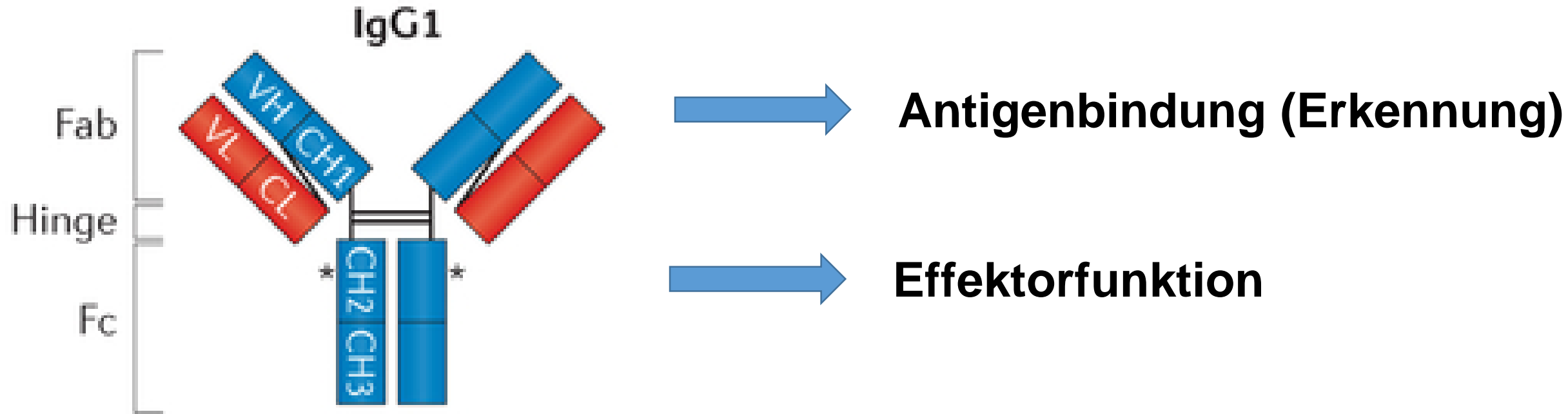
B

Klonale Selektionstheorie

Burnet 1957



Antikörper: drei funktionell unterschiedliche Domänen

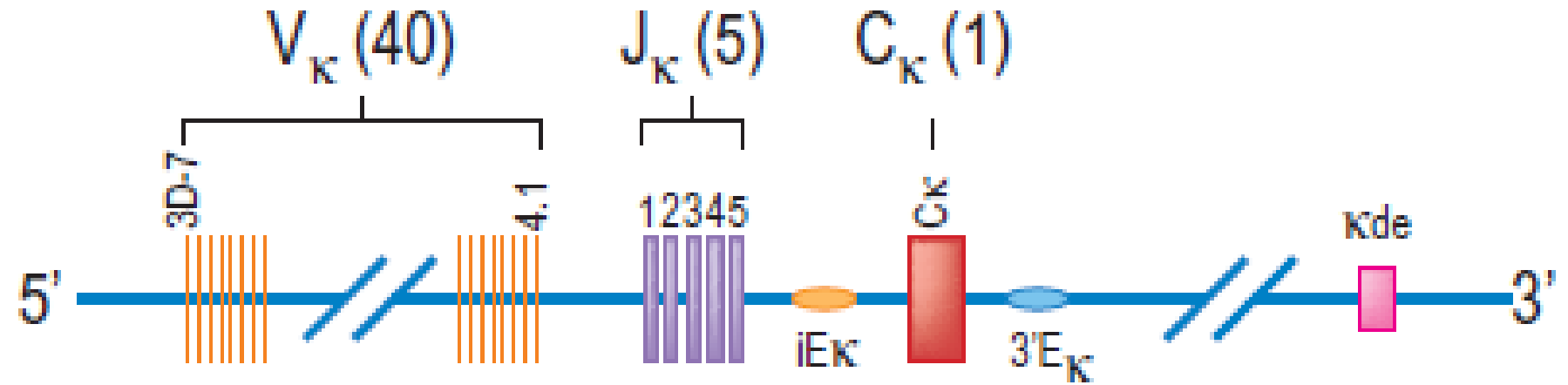


Wie entstehen möglichst viele unterschiedliche Antigenbindungsstellen?

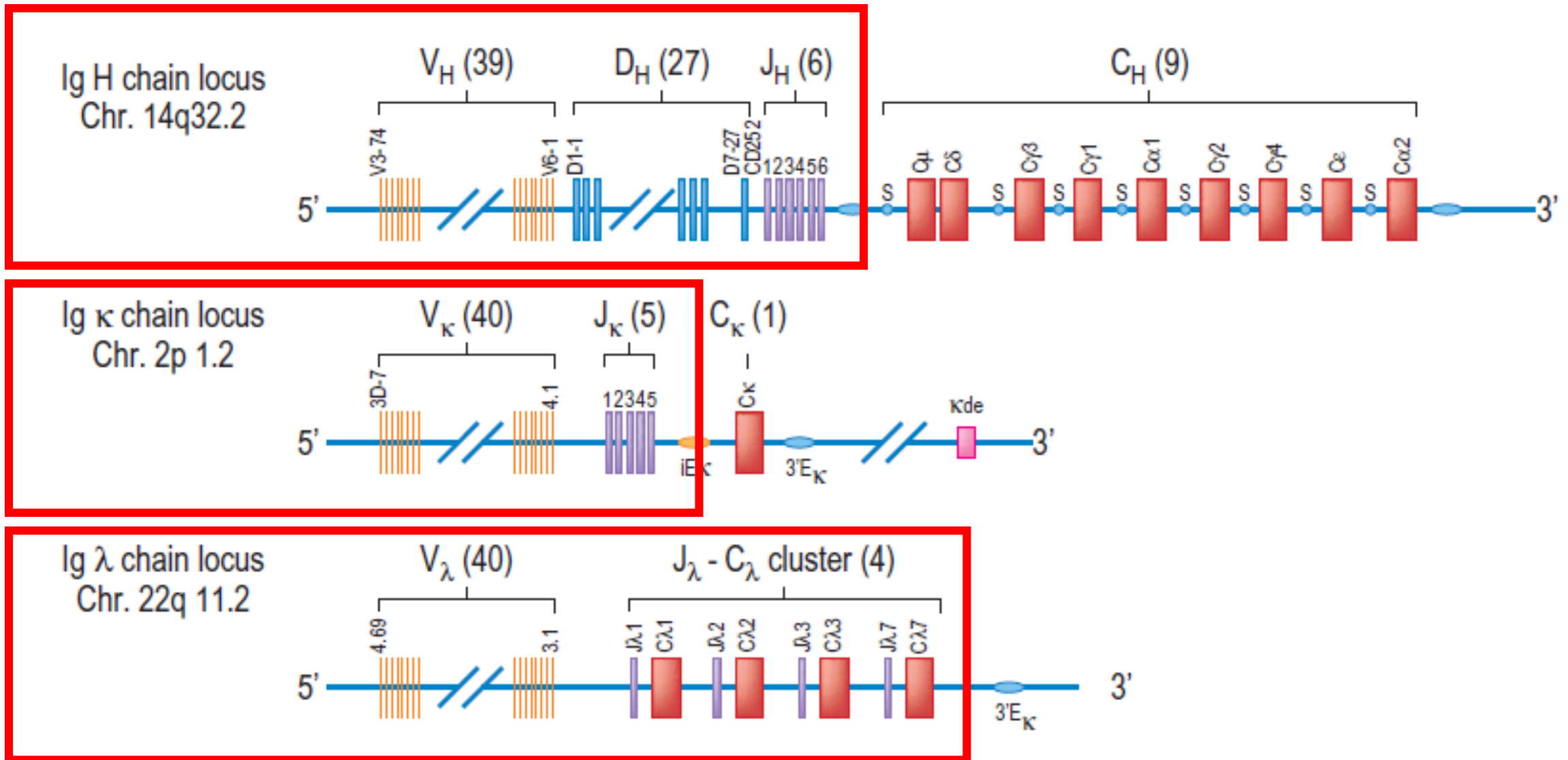
- die Gene für die Immunglobuline sind in der DNA als Multigen-Cluster organisiert
- diese Gene müssen rearrangiert (rekombiniert) werden, damit ein „funktionelles“ Gen entstehen kann
- dieser Prozess findet nur in Vorläufern von B-Lymphozyten statt

V(D)J-Rekombination

Ig κ chain locus
Chr. 2p 1.2



V(D)J-Rekombination

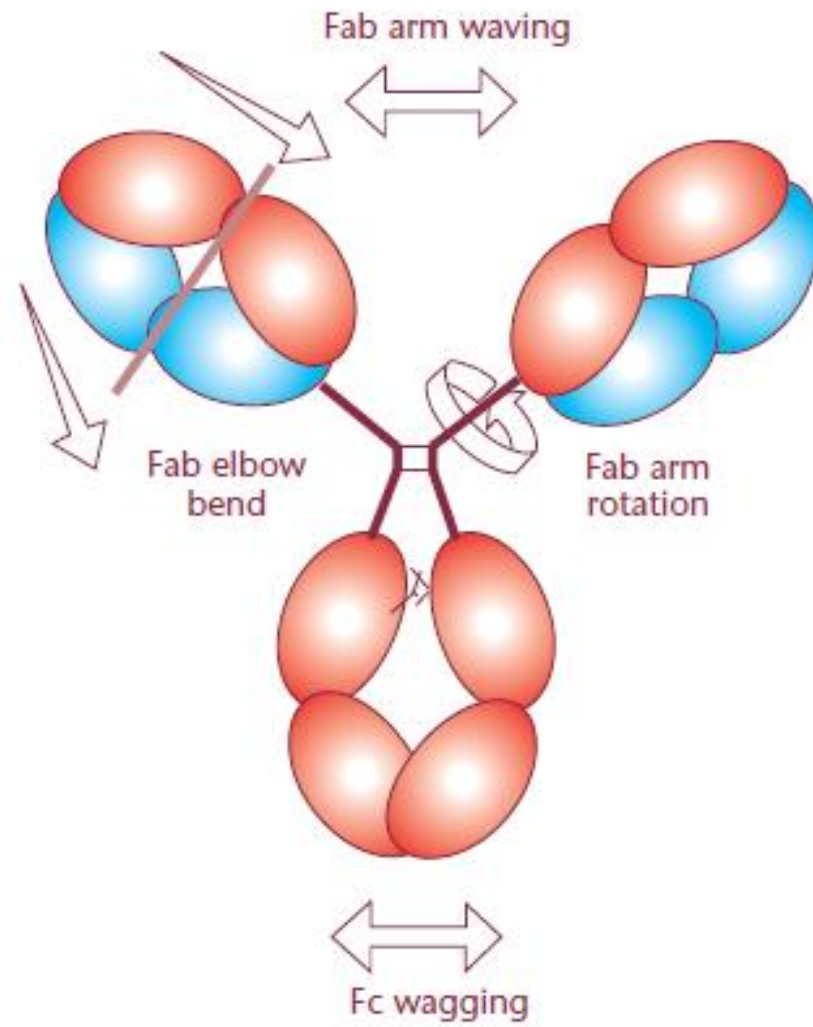


Die Eigenschaften des konstanten Anteils sind entscheidend für die Effektorfunktion

- Länge und Flexibilität der Hinge-Region
- Anzahl und Position der Disulfid-Brücken
- Glykosylierung

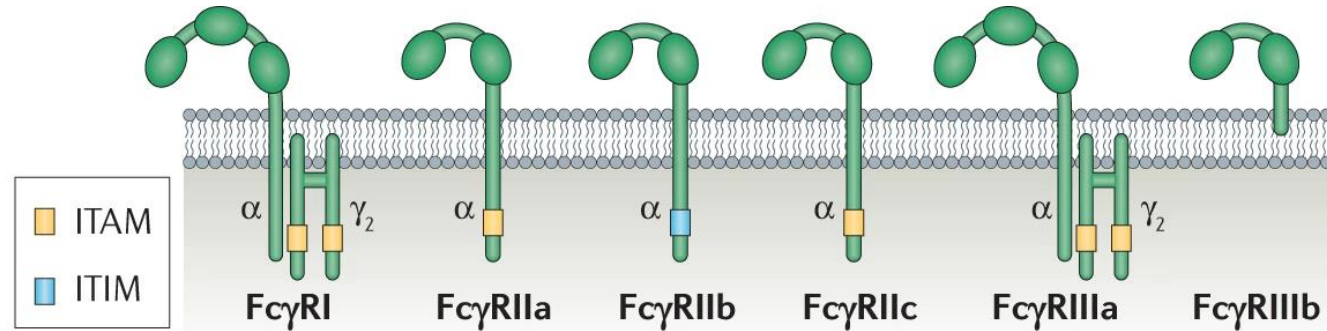
beeinflussen

- die Interaktion mit den Rezeptoren des angeborenen Immunsystems,
- die Empfindlichkeit gegenüber proteolytischen Enzymen von Erregern und Wirt
- die Antigen-Bindung



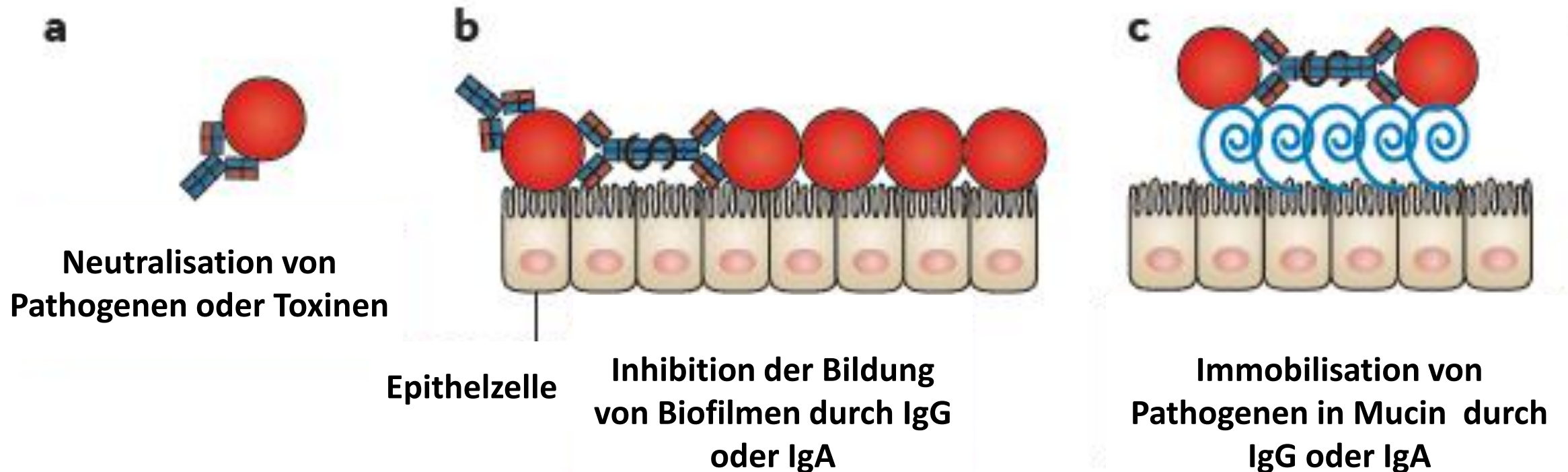
Flexibility of the IgG molecule. Reproduced with permission from *Immunology Today*, February 1995:22.

„Sensoren“ für konstante Anteile der Antikörper

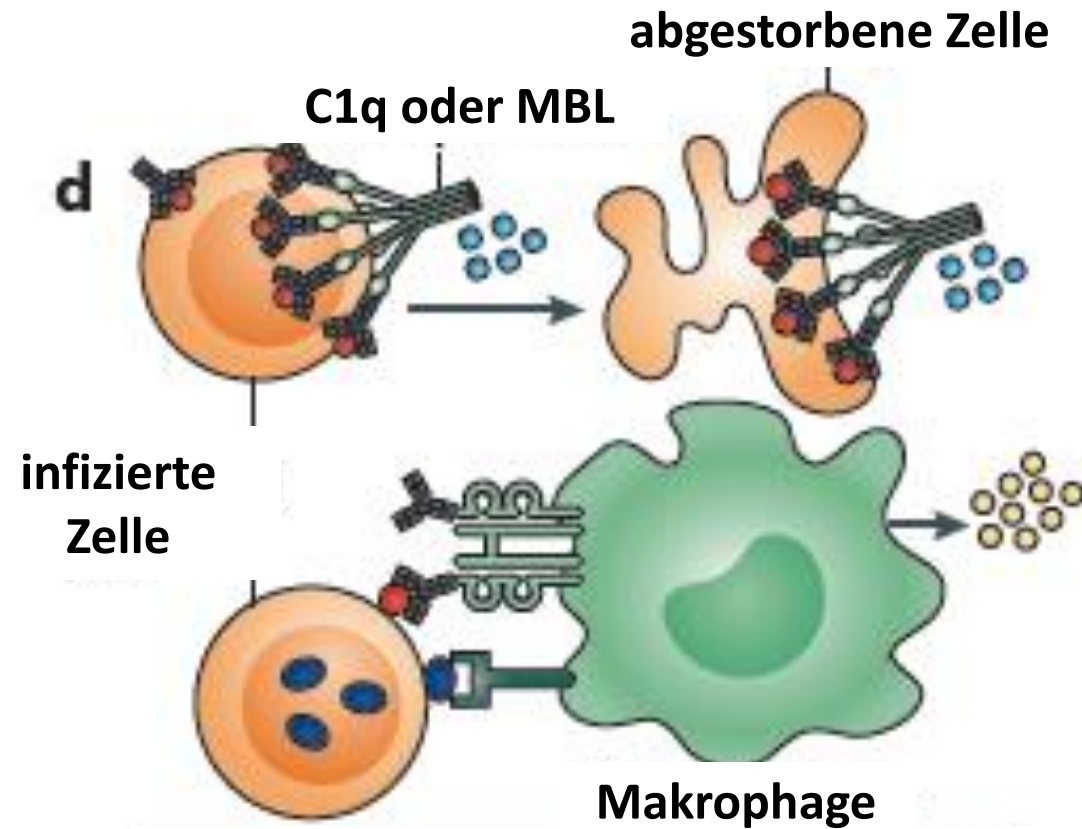


Neutrophils	#	+	+	-	-	+
Eosinophils	#	+	+	-	-	#
Monocytes	+	+	+	-	+/-	-
Macrophages	+/-	+	+	-	+/-	-
Dendritic cells	-/#	+	+	-	-/#	-
NK cells	-	-	-	*	+	-
B cells	-	-	+	-	-	-
T cells	-	-	-	-	-	-
Platelets	-	+	-	-	-	-
Basophils	#	+	+	-	-	+/-

Effektorfunktionen von Antikörpern: Neutralisation

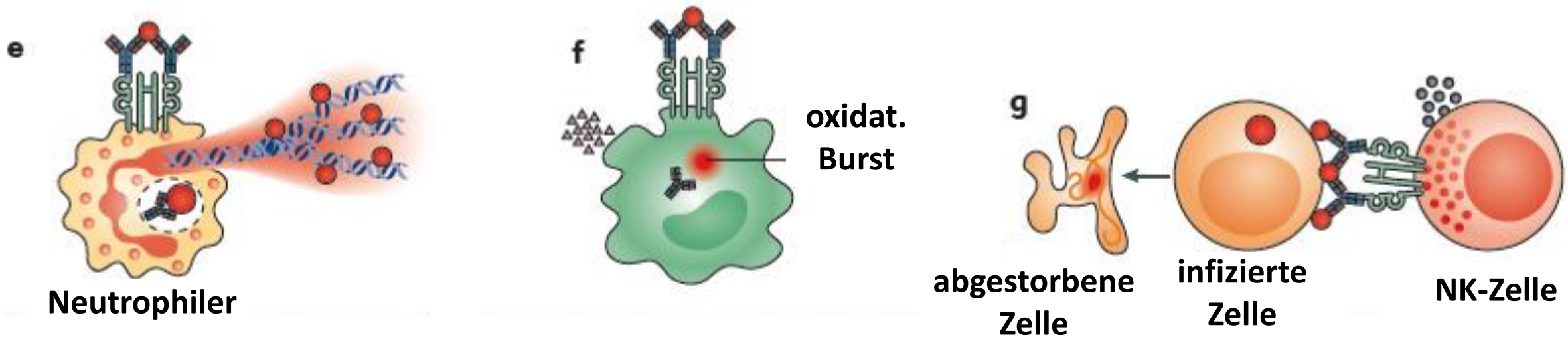


Effektorfunktionen von Antikörpern: Aktivierung des Komplementsystems



**Komplementvermittelte Zytotoxizität,
Anlocken von Zellen und
Opsonophagozytose**

Effektorfunktionen von Antikörpern: Aktivierung von Phagozyten und NK-Zellen



Neutrophiler

Aktivierung von
Neutrophilen,
Opsonophagozytose,
Oxidativer Burst,
NETosis

Aktivierung von
Neutrophilen,
Opsonophagozytose,
Oxidativer Burst,
NETosis

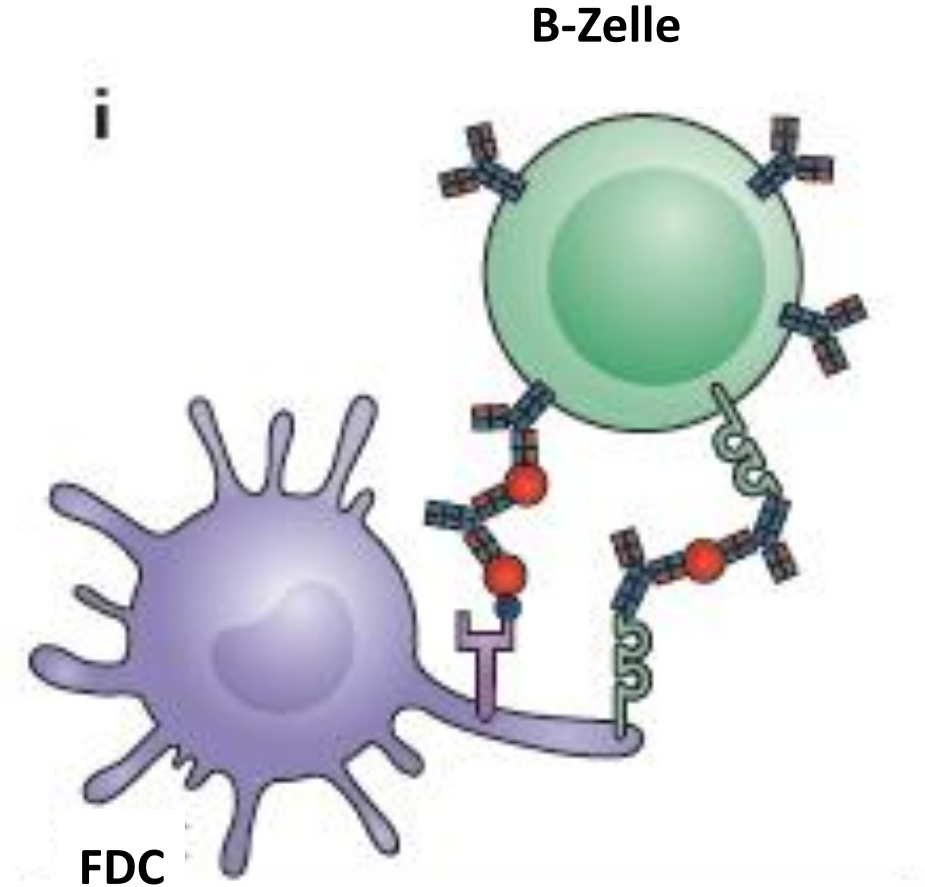
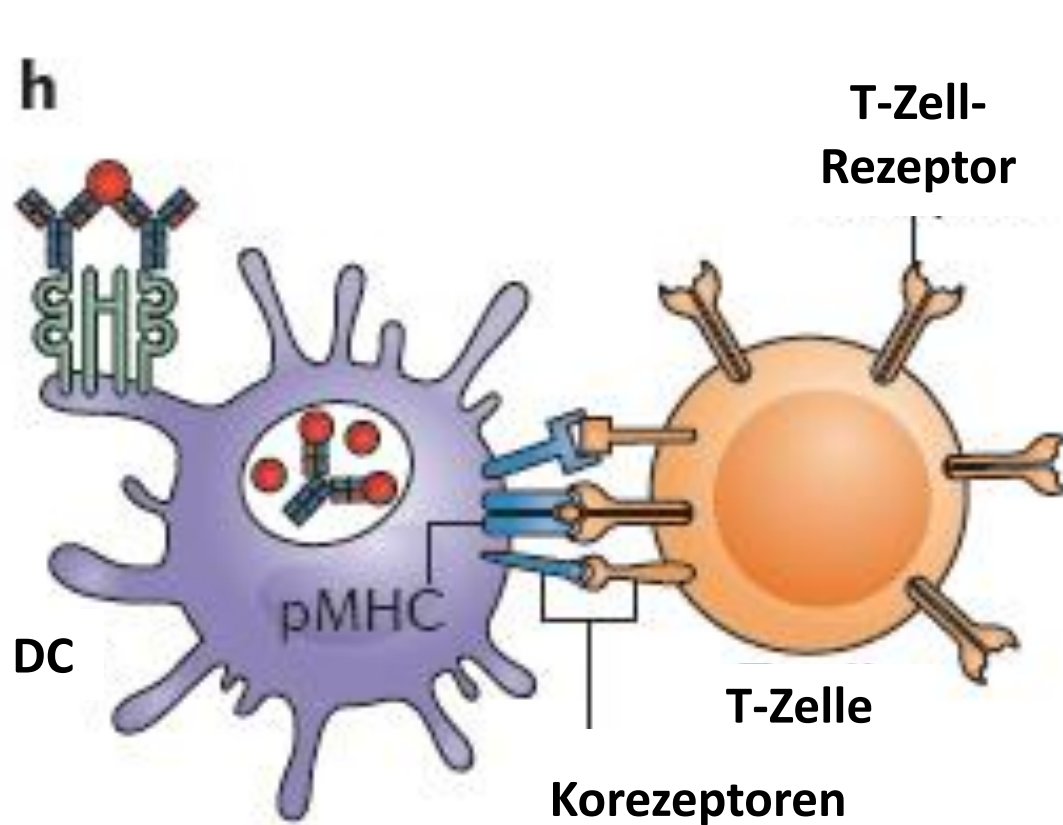
abgestorbene
Zelle

infizierte
Zelle

NK-Zelle

NK-Zell-Degranulation
und Zytotoxizität

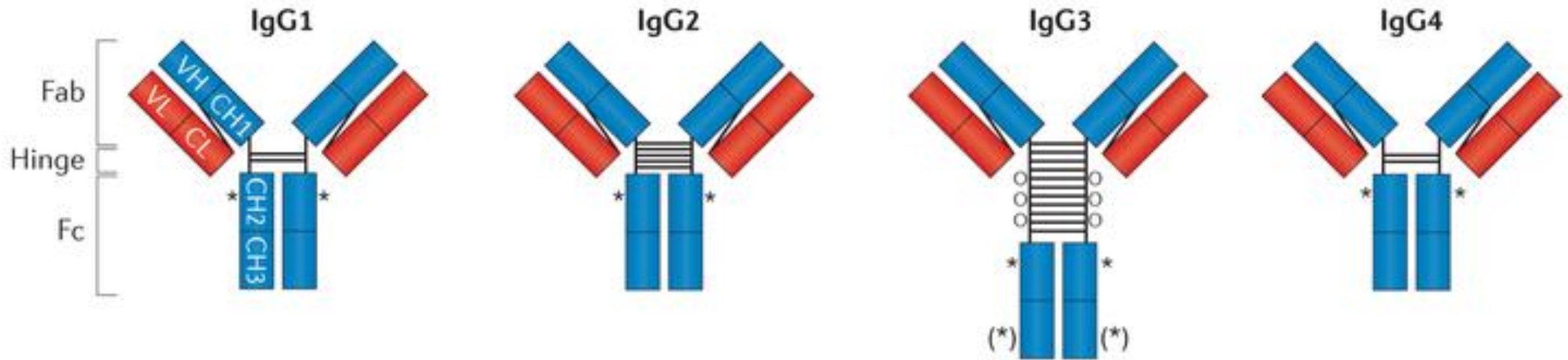
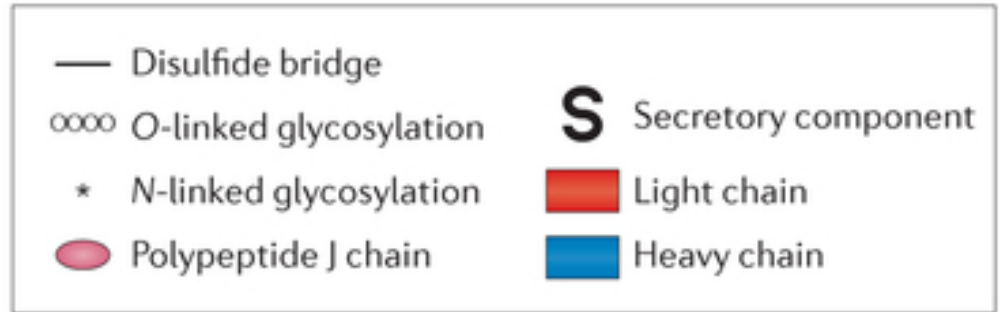
Effektorfunktionen von Antikörpern: Verbesserte Antigenpräsentation



IgG-Eigenschaften und Funktionen

- Mengenmäßig häufigstes Immunglobulin im Serum: 7-16 g/l
- 10% des Proteins im Serum
- Synthese ca. 2-4 g/d

IgG-Subklassen: Unterschiede im konstanten Anteil.....



IgG-Subklassen: ...führen zu funktionellen Unterschieden....

	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Anteil am Gesamt-IgG	43-75 %	16-48 %	1,7-7,5 %	0,8-11,7 %
Halbwertszeit	21 Tage	21 Tage	7 Tage	21 Tage
Komplementaktivierung	++	+	+++	-
Bindung an FcγRI	++	-	+++	+
Bindung an FcγRIIa-H131	++	+++	+++	-
Bindung an FcγRIIa-R131	++	-	++	-
Bindung an FcγRIIIa	++	-	++	-
Bindung an FcγRIIIb-NA1	+++	-	+++	-
Bindung an FcγRIIIb-NA2	++	-	++	-

....und besitzen unterschiedliche Antigen-spezifitäten

	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Proteine	++	+/-	++	+/-
Polysaccharid-Antigene	+	++	(-)	(-)
Allergene	+	(-)	(-)	++

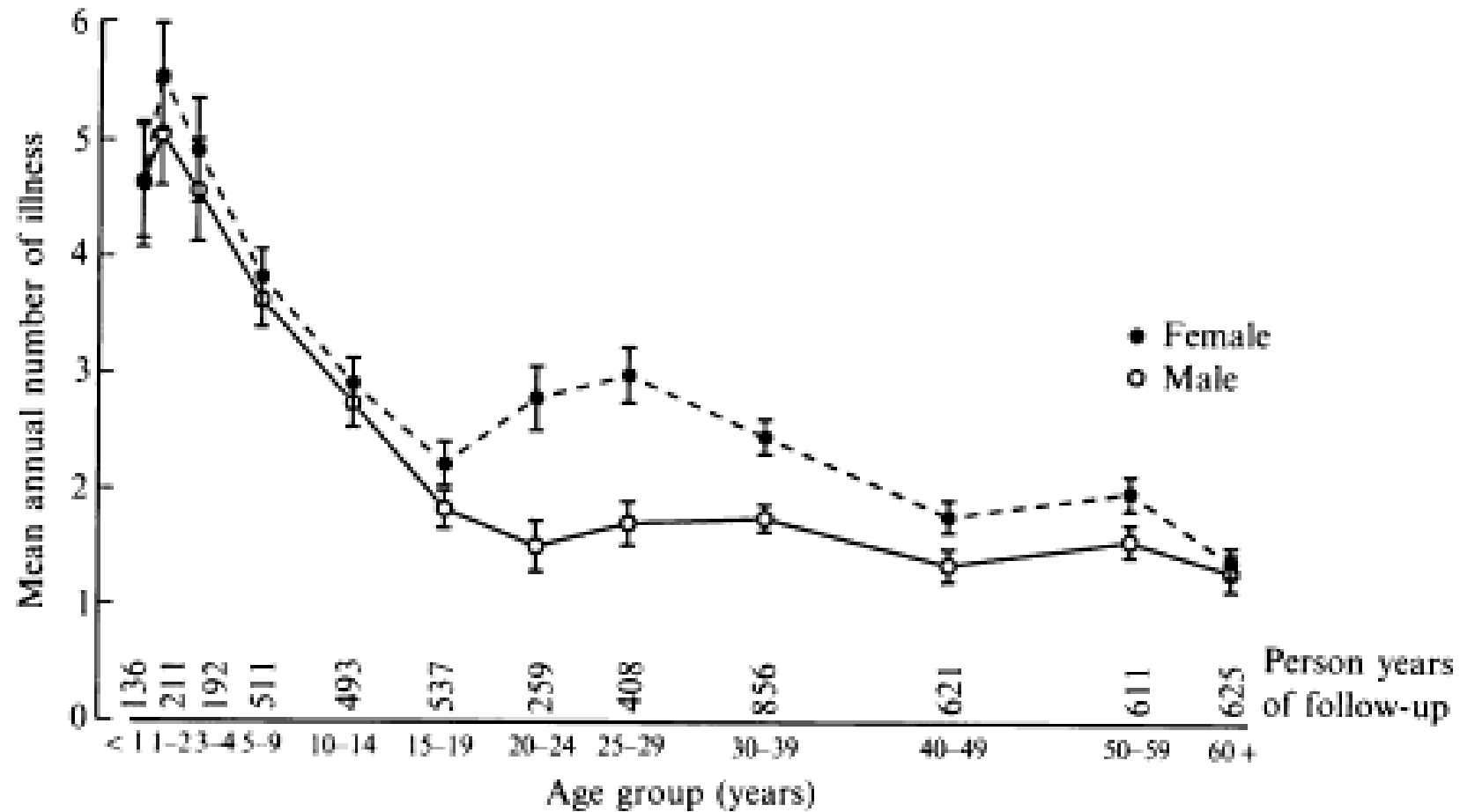
Und warum die lange „Vorrede“?

- Ein Mangel an IgG (oder IgG-Subklassen) **kann** zu einer klinisch relevanten Infektanfälligkeit führen
- nicht alle Antikörper schützen vor Infektionen
- Wie viele und welche Antikörper sind gegen bestimmte Infektionen protektiv?

Wann sollte man einen Antikörpermangel denken?

Pathologische Infektanfälligkeit

Häufigkeit von Atemwegsinfektionen



ELVIS als Akronym für pathologische Infektanfälligkeit

Erreger

opportunistische Erreger, rezidivierend, verwandte Erreger

Lokalisation

monotop vs. polytop

Verlauf

protrahiert, unzureichendes Ansprechen auf Antibiose, Komplikation bei Lebendimpfung

Intensität

Major-Infektionen vs. Minor-Infektionen

Summe

Wann sollte man einen Antikörpermangel denken?

Pathologische Infektanfälligkeit
Immundysregulation

GARFIELD als Akronym für Immundysregulation

Granulome

Autoimmunität

rezidivierendes **F**ieber

Ekzeme

Lymphoproliferation

Darmentzündung

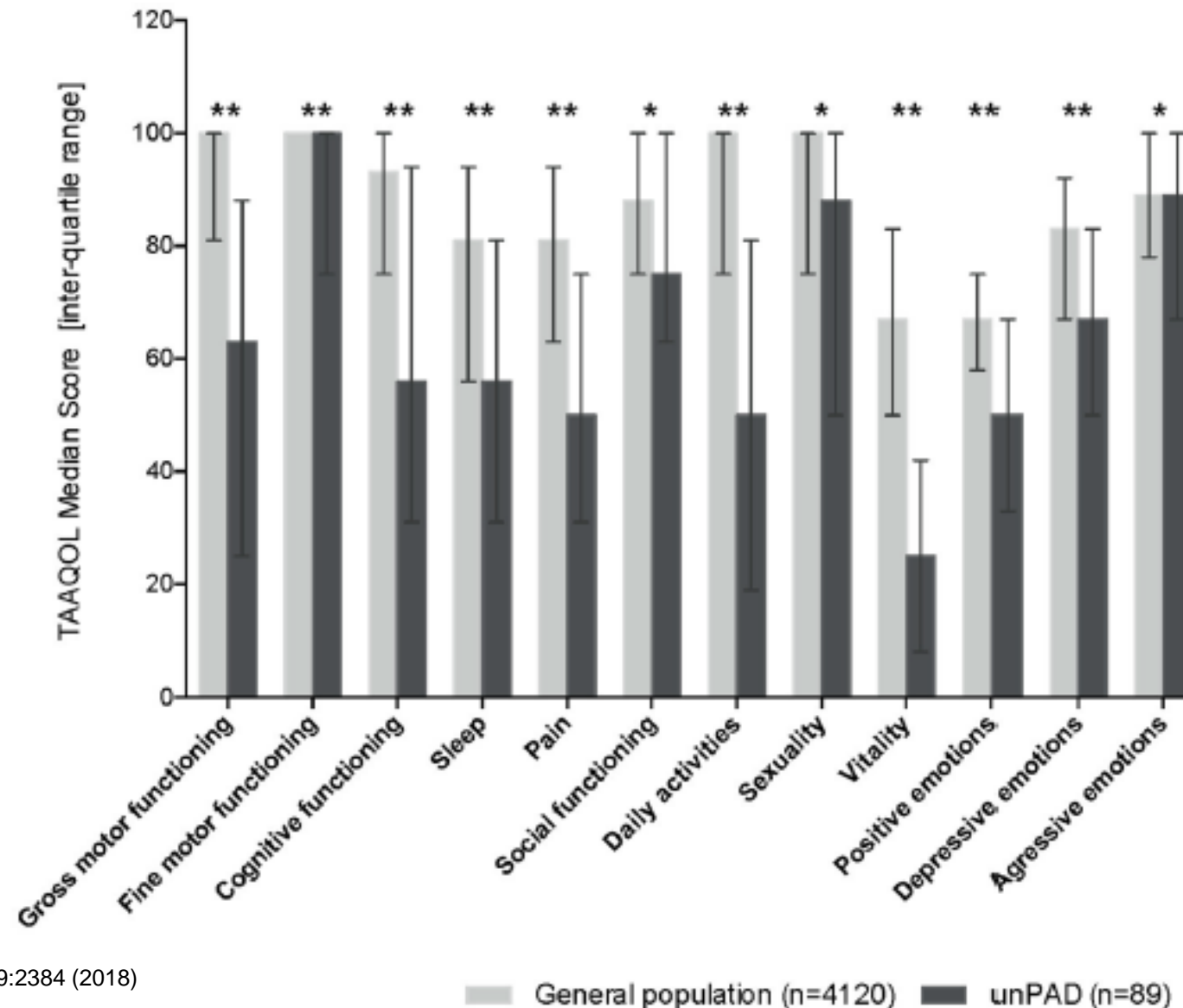
Autoimmunerkrankungen und Immundefekte

			B-Zell-Defekte					
			ALPS	X-linked CD40L	AID	CVID	IgA	
Systemisch	Immun-komplex	SLE				3	1	
		Vaskulitis				2		
		Purpura S.-H.						
	andere	Sjögren				10	1	
		Arthritis	4	11	3	4	5	
		Psoriasis					4	
		Sarkoidose					4	
Organspezifisch	Blut	AHA	39	3	3	3	3	
		Thrombopenie	34		3	8	0,5	
		Neutropenie	19	60		1		
	Endokrin	T1D			3			
		Schilddrüse				3	7	
		Nebenschilddrüse						
		Mb. Addison						
	andere	Glomerulonephritis	14				1	
		Autoimmunhepatitis		20	7	1	1	
		CED		2		10	1	
		Zöliakie				1	4	
		Autoimmune Enteropathie			3			
		Perniz. Anämie				9	2	
		Alopezie				4		
		Vitiligo				13	4	
		andere Hauterkr.						
		GBS	3					
	Prävalenz			80	20	25	26	36

Wann sollte man einen Antikörpermangel denken?

Pathologische Infektanfälligkeit
Immundysregulation
Fatigue

Eingeschränkte Lebensqualität bei milder Hypogammaglobulinämie



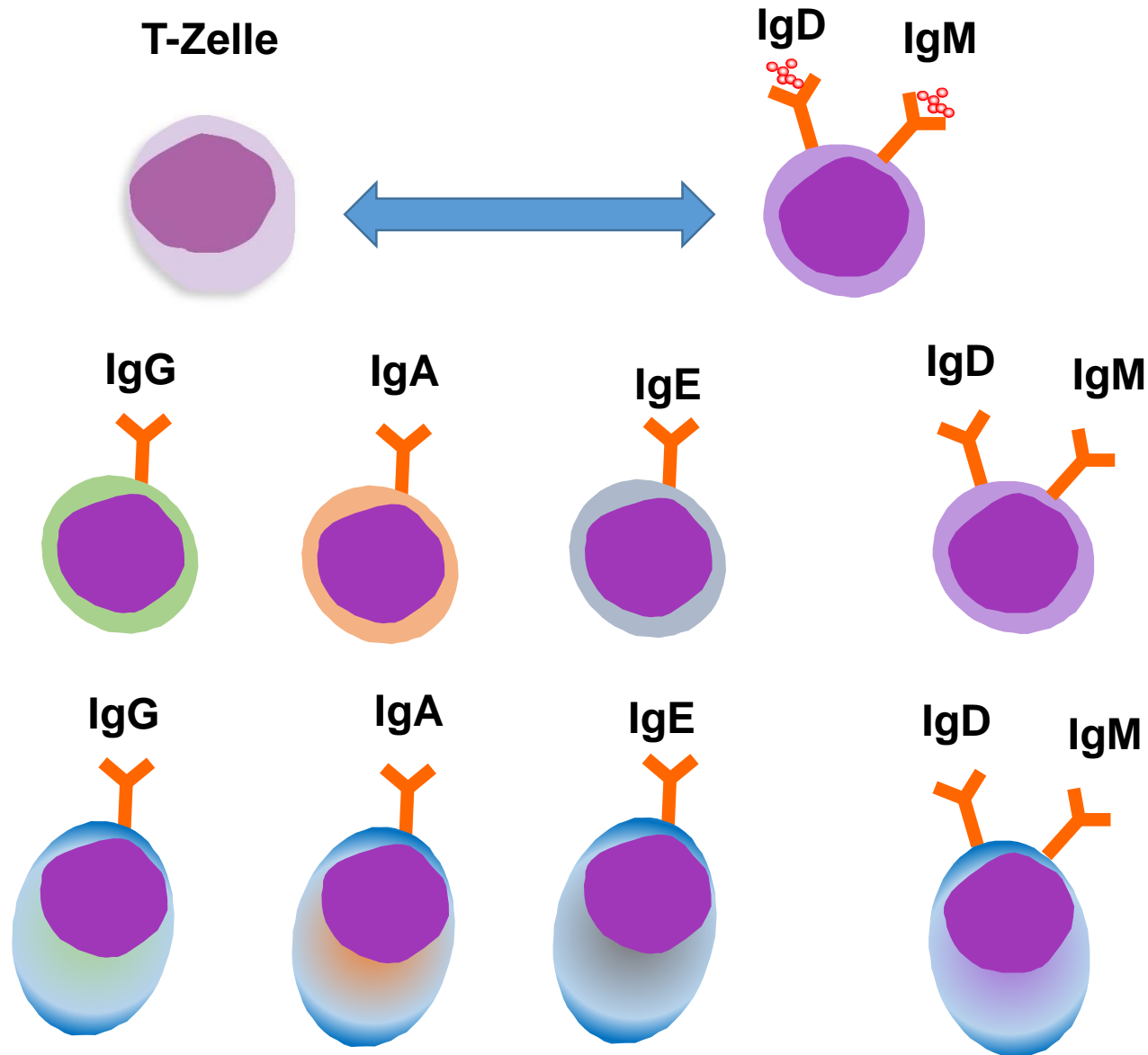
Diagnostik bei V.a. Hypogammaglobulinämie: **Schritt 1**

- Bestimmung von IgG, IgA, IgM, IgE
- Blutbild mit Differenzierung

Weiterführende Diagnostik: **Schritt 2**

- Bestimmung der IgG-Subklassen (nur bei normalem oder leicht vermindertem IgG, bei IgA-Mangel)
- Bestimmung von Impftitern gegen:
 - Proteine
 - Polysaccharide

Proteine: T-Zell-abhängige Antigene



naive B-Zelle

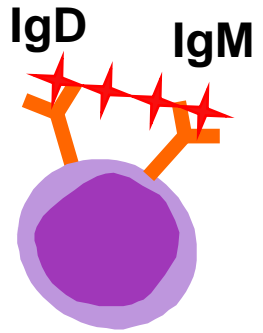
Memory-B-Zellen:

- schnellere Sekundärantwort bei erneutem Antigenkontakt

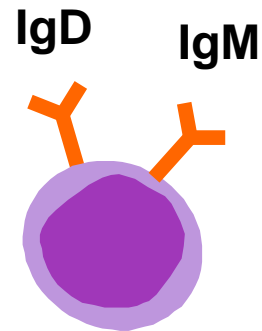
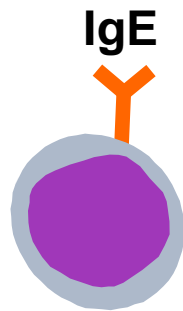
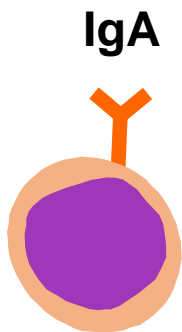
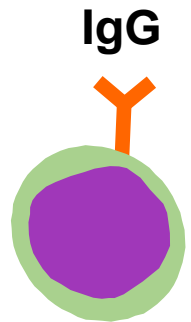
Plasmazellen:

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

Polysaccharide: T-Zell-unabhängige Antigene

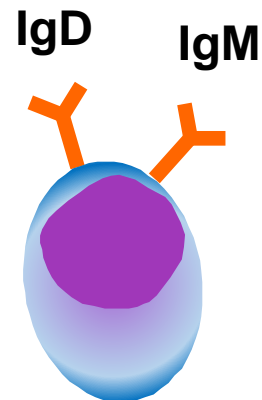
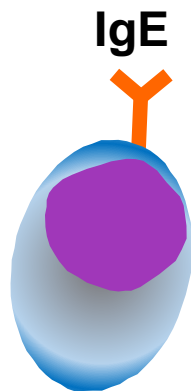
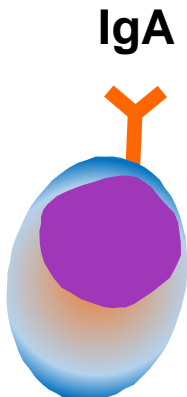
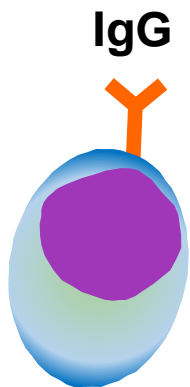


naive B-Zelle



Memory-B-Zellen:

- schnellere Sekundärantwort bei erneutem Antigenkontakt



Plasmazellen:

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

Impftiter als funktionelles Korrelat einer Immundefizienz: **Proteinantigene**

Erreger	Grenzwert
Diphtherie	$\geq 0,1$ IE/ml
Tetanus	$\geq 0,1$ IE/m
Hepatitis B	≥ 100 IE/ml
Hämophilus influenzae B	$\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$

oder 4facher Titeranstieg nach Boosterung

Impftiter als funktionelles Korrelat einer Immundefizienz: **Polysaccharid-Antigene**

23-valenter Pneumokokken-Impfstoff

Serotypen	1	2	3	4	5	6A	6B	7F	8	9N	9V	10A	11A	12F	14	15B	17F	18C	19A	19F	20	22F	23F	33F
PPV23	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Impftiter als funktionelles Korrelat einer Immundefizienz: **Polysaccharid-Antigene**

23-valenter Pneumokokken-Impfstoff: Protektiver Titer 1,3 µg/ml

Phänotyp	Alter < 6 Jahre	Alter > 6 Jahre
Mild	Fehlen protektiver Titer gegen mehrere Serotypen oder weniger als zweifacher Anstieg in 50% der Serotypen	Fehlen protektiver Titer gegen mehrere Serotypen oder weniger als zweifacher Anstieg in 70% der Serotypen
Moderat	<50% der Serotypen protektiv	<70% der Serotypen protektiv
Schwer	<2 protektive Titer (>1.3µg/mL)	<2 protektive Titer (>1.3µg/mL)
Gedächtnis	Verlust der Impfantwort binnen 6 Monaten	Verlust der Impfantwort binnen 6 Monaten

Impftiter als funktionelles Korrelat einer Immundefizienz: **Polysaccharid-Antigene**

Probleme:

- serotypspezifische Testung ist nicht (flächendeckend) verfügbar
- 23-valente Teste nicht empfohlen
- (zukünftig) auch nicht mehr sehr sinnvoll

Serotypen	1	2	3	4	5	6A	6B	7F	8	9N	9V	10A	11A	12F	14	15B	17F	18C	19A	19F	20	22F	23F	33F
PCV13	X		X	X	X	X	X	X			X				X			X	X	X			X	
PPV23	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Antikörpermangel (und Relevanz) nachgewiesen!

Kriterien:

- pathologische Infektanfälligkeit/Immundysregulation
- Verringerung einer/mehrerer Immunglobuline/Subklassen
- funktioneller Defekt nachgewiesen (Impfantwort)

Und nun?

Primärer oder sekundäre Defekt?

Primärer Immundefekte (*inborn errors of immunity*)

- im Grunde Ausschlussdiagnose
- Manifestation im Erwachsenenalter häufig
- nicht (sehr) selten, etwa in der Größenordnung Polytraume oder Colon-Ca.

Sekundär Immundefekte

- oft umfangreiche Abklärungsdiagnostik erforderlich

Antikörpermangel: Woran muss man denken?

Maligne Erkrankungen

- B-NHL, besonders CLL (Lymphozytose im BB?)
- Multiples Myelom (a-/oligosekretorisch → EIPho, IFix, freie Leichtketten)
- Thymom

Medikamente

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

Antikörpermangel: Woran muss man denken?

Infektionen

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

Systemische Erkrankungen

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

Antikörpermangel: Woran muss man denken?

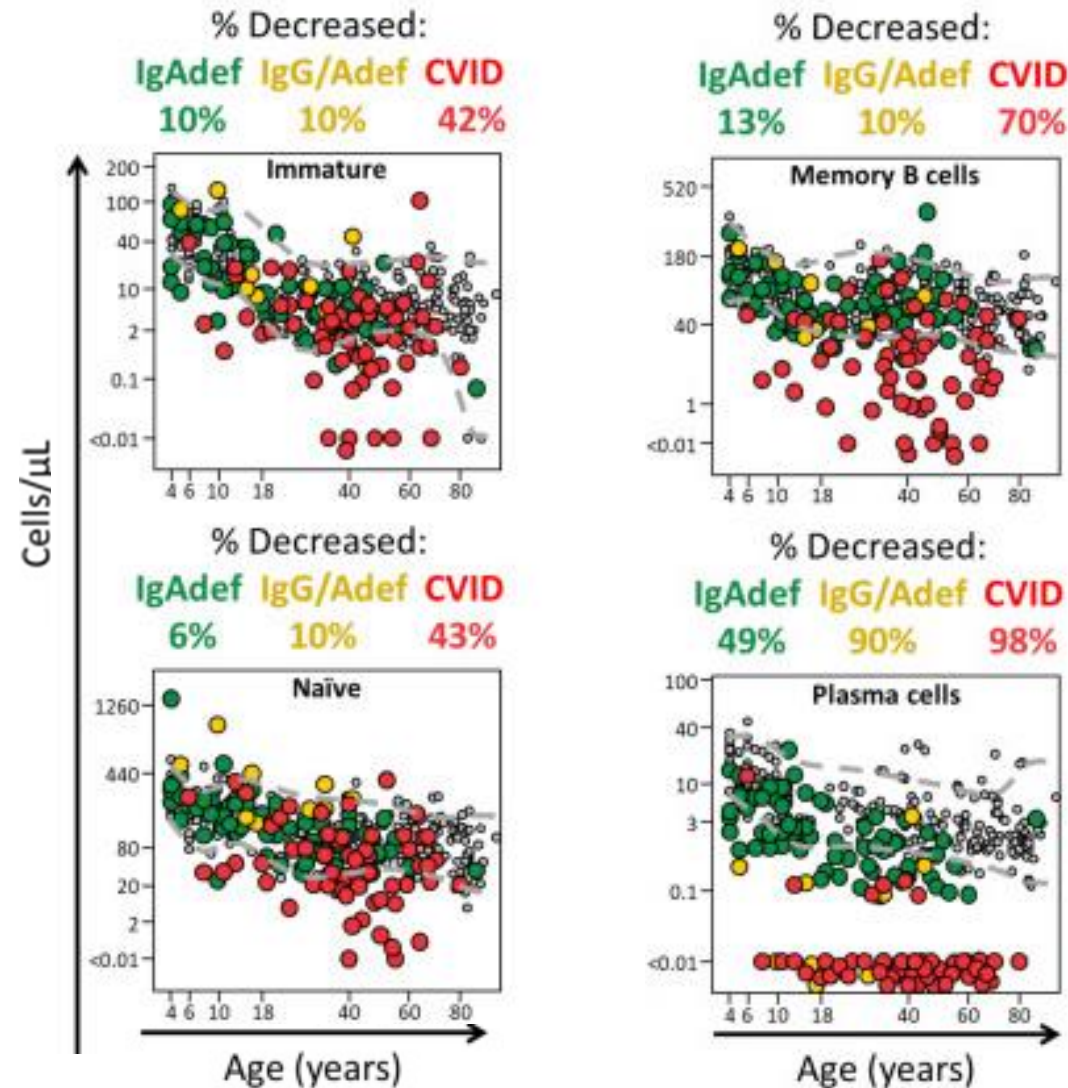
Genetisch-bedingte Erkrankungen

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

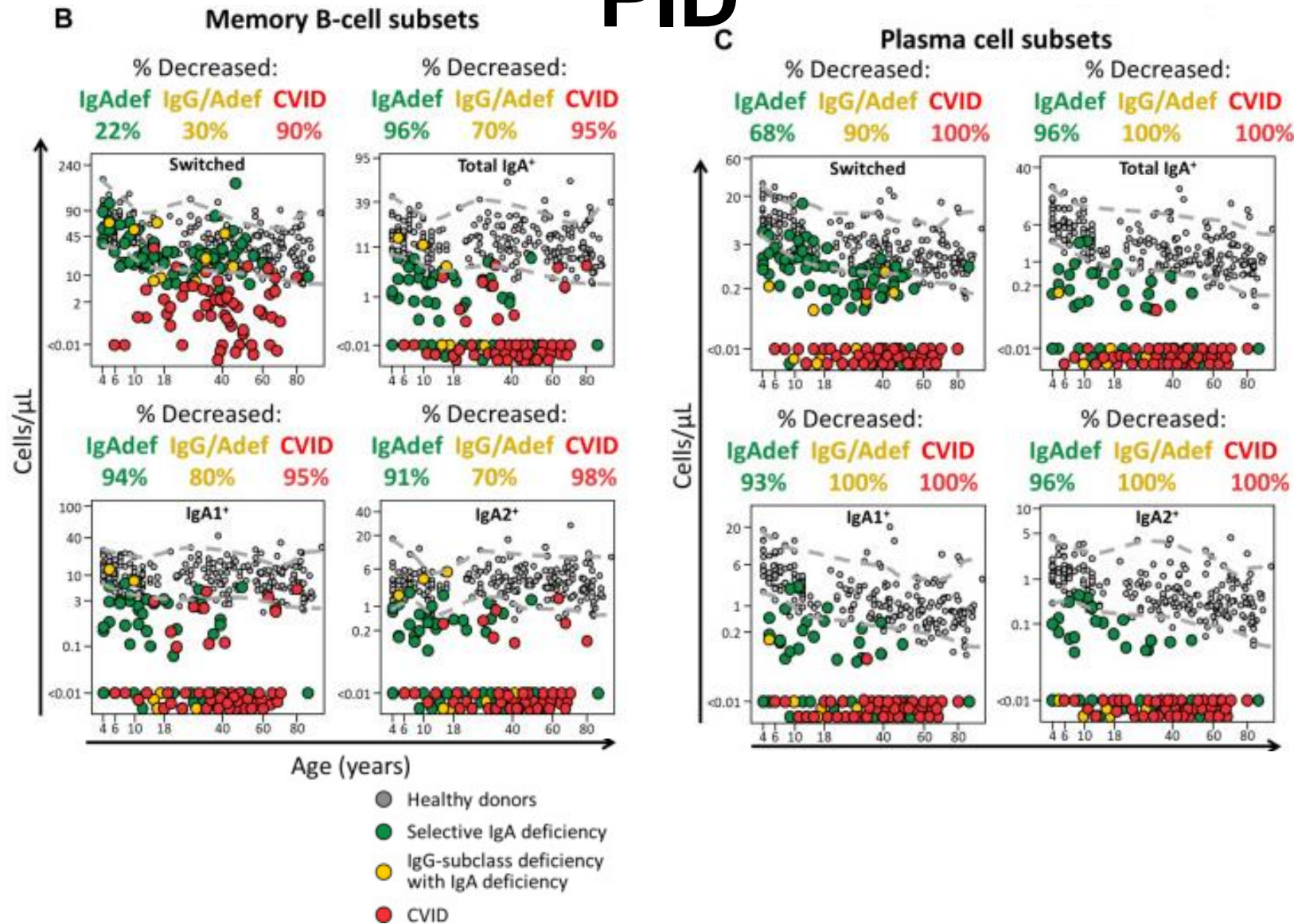
Zellulärer Immunstatus Immundefekt

		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



Klassifikation primärer Defekte

IgG	IgA	IgM	IgG Sub	Impf-Ak	B-Zellen	
<1 g/l	<100 mg/l	<200 mg/l			<2 %	Agammaglobulinämie, ggf. schwere CVID, LOCID
niedrig	niedrig	normal / niedrig		niedrig	Normal/niedrig	CVID, ggf. transiente Hypogammaglobulinämie, LOCID
niedrig	niedrig	normal / hoch		niedrig	normal	Hyper-IgM-Syndrom
niedrig	normal oder niedrig	normal / niedrig		normal	normal / niedrig	1) Transiente Hypogammaglobulinämie bei Kindern? 2) Unspezifizierte Hypogammaglobulinämie?
niedrig	normal	normal		normal	normal	1) Sekundär? 2) Transiente Hypogammaglobulinämie bei Kindern? 3) Unspezifizierte Hypogammaglobulinämie?
normal	< 70 mg/l [%]	normal	normal	normal / niedrig*	normal	Spezifischer IgA-Mangel
normal	< 70 mg/l [%]	normal	≥1 niedrig [§]	niedrig*		IgA-Defizienz mit IgG-Subklassendefekt

* bezieht sich auf PS-Antikörper

§ mindestens 2 Messungen im Abstand von ≥ 1 Monat

% Alter > 4 Jahre

IgG niedrig: <4,5-5 g/l

Behandlung

Grundsätzlich besteht die Behandlung eines Antikörpermangels aus einer Gabe von Antikörperpräparaten.

Bei **sekundärem Defekt** besteht eine Indikation bei

- pathologischer Infektneigung und
- IgG < 4g/l
- fehlende Impfreaktion

Bei **primärem Defekt** besteht eine Indikation bei

- allen Antikörpermangelerkrankungen mit Hypogammaglobulinämie
- auch wenn die Impfantwort normal ist, solange eine pathologische Infektanfälligkeit besteht
- isolierter (oder kombinierter) IgG-Subklassenmangel nach erfolgloser Antibiotikaprophylaxe
- nicht bei sIgA, sIgM oder sIgG4-Mangel

Zusammenfassung

Antikörper, insbesondere IgG, sind ein wesentliches Bindeglied zwischen erworbener und angeborener Immunität

Ihre Rolle ist dabei komplex, dementsprechend uneindeutig ist die Klinik.

Daran denken!!!

Es besteht keine klare Korrelation zwischen Ausmaß des Mangels und klinischer Manifestation

Auch hinter einem geringen Antikörpermangel kann sich eine schwere Krankheit verstecken

Zur Unterscheidung eines sekundären vom primären Mangel ist umfangreiche Differentialdiagnostik nötig.

Ihr
Labor für
**Immunologische
SpezialDiagnostik**

 **IMD**
Labor Berlin



Vielen Dank!!

