

## IgG-Subklassen- und IgA - Mangelsyndrome

Immunglobuline (Antikörper) sind für die humorale Immunität verantwortlich. Es handelt sich um Glykoproteine, welche von antigenspezifisch aktivierten B-Lymphozyten und Plasmazellen produziert und in das Blut abgegeben werden. Nach ihrer Struktur und ihren funktionellen Eigenschaften

werden Immunglobuline in 5 Klassen eingeteilt.

Für die humorale Immunabwehr sind die Klassen IgG, IgA und IgM von Bedeutung. Von seltenen Krankheitsbildern abgesehen, sind jedoch nur der IgG- und IgA-Mangel klinisch relevant.

	IgG	IgM	IgA	IgD	IgE
Molekulargewicht	150000 Da	970000 Da	160000/385000 Da	175000 Da	190000 Da
Elektrophoresefraktion	$\gamma 1 / \gamma 2$	$\gamma 1$	$\gamma 1-\beta$	$\gamma 1$	$\gamma 1$
Vorkommen	Serum Muttermilch	Serum	Serum	Serum	Serum
normale Konzentration im Serum (Erwachsene)	700 - 1600 mg/dl	40 - 230 mg/dl	70 - 400 mg/dl	4 mg/dl	0,03 mg/dl
Plazentagängigkeit	Klassenabhängig	nein	nein	nein	nein
Komplementaktivierung	Klassenabhängig	ja	nein	nein	nein
Funktionelle Bedeutung	(protektive) Antikörper der sekundären Immunantwort	primäre Immunantwort	immunologische Schleimhautbarriere	Antigen induzierte Reifung von B-Zellen	Soforttypallergie Immunabwehr von Parasiten

### IgG-Mangel/ IgG-Subklassenmangel

IgG-Mangelsyndrome können angeboren oder erworben sein. Beim variablen humoralen Immundefekt (= CVID = „common variable immunodeficiency“) zeigt sich zumeist eine deutliche Verminderung mehrerer IgG-Subklassen (häufig kombiniert IgG1 und 3 bzw. IgG2 und 4), meist auch des IgA und IgM. Diese Hypogammaglobulinämie tritt häufig erst im 3.-4. Lebensjahrzehnt auf. Im Unterschied zu seltenen angeborenen Agammaglobulinämien sind die B-Zellen beim CVID in normaler Zahl vorhanden, weisen jedoch eine verminderte Antikörperproduktion auf. Vom CVID zu unterscheiden ist ein sekundärer Antikörpermangel durch chronischen Proteinverlust (Enteropathien, nephrotisches Syndrom), bei denen alle IgG-Subklassen gleichermaßen betroffen sind. Ein sekundärer Immunglobulinmangel ist auch bei fortgeschrittenen chronischen Lymphadenosen (CLL) und Plasmozytomen zu beobachten. Hier sind zunächst das IgM und IgA sowie zuletzt das IgG betroffen.

Die IgG-Subklassen sollten bei begründetem klinischen Verdacht auf ein Antikörpermangelsyndrom auch bei noch normalen Gesamt-IgG-Konzentrationen untersucht werden, da diese einen IgG-Subklassenmangel nicht ausschließen (v. a. IgG3-Mangel mit einem Anteil von nur 4-8 % am Gesamt-IgG). Da sich die Subklassen in ihrer Funktion unterscheiden, sind Mangelzustände meist mit typischen Krankheitsbildern assoziiert.

**IgG1** Die T-Zell-abhängige Immunantwort gegenüber viralen oder bakteriellen Proteinen wird überwiegend durch IgG1

und IgG3 bestimmt. Ein IgG1-Mangel tritt oft zusammen mit IgG2- und IgG3-Defiziten auf.

Vor allem bei kombiniertem IgG1- und IgG3-Mangel sind schwerwiegende bakterielle sinubronchiale Infekte, häufig mit Obstruktionen und späterer Bronchiektasenbildung möglich.

**IgG2** Die Reaktion auf Kohlenhydratantigene (A-Streptokokken, Pneumokokken, Kapselpolysaccharide) basiert überwiegend auf IgG2. Bei einem Mangel treten gehäuft Infektionen der oberen und tiefen Atemwege mit bekapselten Bakterien auf. Autoimmunerkrankungen und Autoimmunthrombozytopenie sind häufiger. Bei Kindern sind kombinierte IgG2/IgG4-Mangelsyndrome beschrieben. 20 % der Patienten mit IgA-Mangel sind auch von einem IgG2-Mangel betroffen. Beim IgG2-Mangel kann eine gestörte IFN-gamma-Synthese ursächlich sein.

**IgG3** enthält neben Antikörpern gegen bakterielle Proteine auch virusneutralisierende Immunglobuline. Bei Mangel treten rezidivierende Infekte der oberen Luftwege, Asthma bronchiale und Durchfälle gehäuft auf.

**IgG4** Der isolierte Mangel ist häufig ohne klinische Relevanz (6 % der Gesunden sind betroffen). Die protektive Rolle des IgG4 bei Allergien beruht auf der Fähigkeit, auf Mastzellen zu binden und somit das spezifische IgE zu blockieren. Daher erscheint es gerechtfertigt, die Bildung spezifischer IgG4-Antikörper (insbesondere Hausstaub, Insektengift und Pollen) als Maß für den Erfolg einer spezifischen Immuntherapie (Hyposensibilisierung) zu verfolgen.

**Haben Sie Fragen? Unser Service Team beantwortet sie gerne unter +49 (0)30 770 01-220.**

Pathologisch erhöhte **IgG-Subklassen-Konzentrationen** sind häufig bei chronischer Antigenstimulation nachzuweisen. So finden sich bei HIV-Patienten typischerweise erhöhte IgG1- und IgG3-Spiegel, bei Patienten mit allergischer

Alveolitis zeigt sich oft ein massiver Anstieg des IgG2; bei Mukoviszidose und auch bei Allergien kommt es zu einer polyklonalen Erhöhung von IgG4.

	IgG-gesamt	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Serumkonzentration %	100 %	60 - 70 %	14 - 20 %	4 - 8 %	4 - 6 %
Serumkonzentration mg/dl	700 - 1600	280 - 800	115 - 570	24 - 125	5,2 - 125
Komplementaktivierung		+++	+	+++	nein
Plazentagängigkeit		++	+/-	+++	+
Serumhalbwertszeit		21 - 23 Tage	21 - 23 Tage	7 - 9 Tage	21 - 23 Tage
Fc-Rezeptorbindung					
Monozyten		ja	nein	ja	nein
Masterzellen		nein	nein	nein	ja
Neutrophile		ja	ja	ja	nein
Lymphozyten		ja	ja	ja	ja

### Transienter IgG-Mangel beim Säugling und Kleinkind

Fetales IgG stammt aus dem mütterlichen Blut und erreicht die mütterliche Konzentration etwa um die 26. SSW. Das IgG der Mutter wird nach der Geburt mit einer Halbwertszeit von ca. 30 Tagen abgebaut. Der stetige Rückgang dieser Leihimmunität und die verzögerte Eigensynthese des Säuglings und Kleinkindes bedingen eine physiologische „Mangelphase“ insbesondere im 3. bis 5. Lebensmonat. Bei Verdacht auf angeborene Immundefekte im Kleinkindesalter empfiehlt sich die Vorstellung in einem spezialisierten pädiatrischen Zentrum ([www.immundefekt.de](http://www.immundefekt.de)).

### Indikationen für die IgG-Subklassen-Bestimmung

- Patienten mit rezidivierenden bakteriellen Atemwegsinfektionen, v. a. mit *Hämophilus influenzae* oder Pneumokokken
- Patienten mit rezidivierender Sinusitis oder Otitis media
- Patienten mit monoklonalen Gammopathien und unklaren IgG-Mangelzuständen

### Therapeutische Konsequenz

Ist in Kombination mit einer Infektneigung ein IgG-Subklassenmangel gesichert, ist eine regelmäßige intravenöse oder subkutane IgG-Substitutionstherapie zu erwägen. Frühzeitige Antibiotikagaben sind dennoch anzuraten, um Infektionen zu begegnen, wenn diese trotz Immunglobulingabe auftreten sollten. Bei IgG2-Mangel sollte gegen Pneumokokken und *Hämophilus* immunisiert werden.

### IgA-Mangel

IgA ist v. a. für die Abwehr von Infektionen auf Schleimhäuten und in Körpersekreten notwendig. Bei der Hypogammaglobulinämie (variabler, humoraler Immundefekt, CVID, siehe oben) zeigt sich sehr häufig ein kombinierter IgG- und IgA-Mangel. Der selektive IgA-Mangel ist die häufigste genetisch bedingte Immundefizienz. Die Störung wird als selektiv bezeichnet, weil andere Immunglobulinklassen wie IgM und IgG mit normalen Werten vorhanden sind. Die Inzidenz des IgA-Defektes wird mit ca. 1:500 angegeben. In 20% der Fälle tritt gleichzeitig ein IgG-Subklassenmangel auf. Bei gestillten Kindern erfolgt ein verspäteter Anstieg, daher kann die endgültige Diagnose eines IgA-Defektes nicht vor dem 2. Lebensjahr gestellt werden.

**Hinweis:** Die Bestimmung des sekretorischen IgA ist

ausschließlich im Sputum sinnvoll, da die sekretorische Komponente erst beim Durchtritt durch die Schleimhäute „angehängt“ wird.

### Krankheitsbild bei IgA-Mangel

Im Falle eines IgA-Defektes können chronisch rezidivierende, teils schwer verlaufende Infekte des Respirationstraktes auftreten. Weiterhin sind gehäuft Nahrungsmittel-unverträglichkeiten sowie gastrointestinale Symptome zu beobachten, die einer Sprue (Gluten-sensitive Enteropathie) ähnlich sind. Häufig besteht wegen der abwehrgeschwächten Darmschleimhaut eine Lambliasis. Auch andere genetisch bedingte Erkrankungen treten bei IgA-Defekt gehäuft auf. Es besteht eine ausgesprochene Neigung zu Allergien (atopische Diathese). Allerdings zeigen sich in mehr als der Hälfte der Fälle mit IgA-Defekt keine oder nur eine geringe Symptomatik (Kompensation besonders durch IgM-Antikörper).

### Therapie des IgA-Mangels

Anders als beim IgG- oder IgG-Subklassenmangel ist die präventive Behandlung mittels IgA-Substitution nicht möglich. Der Anteil an IgA ist in den erhältlichen Immunglobulinpräparaten nur gering. Außerdem existieren beim IgA zwei Subtypen. Der vorwiegend im Serum befindliche Subtyp kann das schleimhautassoziierte IgA nicht ersetzen. Zudem ist die kurze Halbwertszeit des IgA von 4-6 Tagen für eine Substitution zur Prävention von Infektionen nicht ausreichend. Von großer Bedeutung ist, dass Patienten mit IgA-Defekt Antikörper gegen IgA bilden können. Deshalb kann es bei bzw. nach Transfusionen von Vollblut oder anderen Bluteiweißprodukten zu heftigen allergischen Reaktionen kommen. Wenn in seltenen Fällen eine Immunglobulinsubstitution zur Behandlung bestehender schwerer Infektionen notwendig ist (kompensatorisch kann auch IgG nützlich sein), werden bei IgA-Defektpatienten Immunglobulinpräparate mit abgereichertem IgA vorsichtig subkutan appliziert. Die Therapie wird sich jedoch in der Regel auf eine frühe antibiotische Behandlung von manifesten Schleimhautinfektionen beschränken müssen. Der Impfstatus sollte immer überprüft und ggf. vervollständigt werden (*Hämophilus*, Pneumokokken).

### Material

ca. 1,5 ml Serum (Haltbarkeit max. 1 Woche)

Der Transport ins Labor und kann per Postversand erfolgen.