

IgA-AK vom IgG-Typ bei Immundefekten

Ulrike Demel

Klin. Abteilung für Rheumatologie und
Immunologie

Auenbruggerplatz 8, 8036 Graz

LKH Universitätsklinikum

5. Jahrestagung der Österr. Gesellschaft für
Laboratoriumsmedizin und Klinische Chemie

Salzburg, 11.-14.11.2014

Immundefekt

1. Primäre ID

a) T-Zell-Defekte

b) Kombinierte ID

c) B-Zell-Defekte

Phagozytosedefekte

C1-Esterase-Inhibitordefekt

2. Sekundäre ID

Common Variable Immunodeficiency

- Angeboren od. erworben 1:25.000 Kaukasiern
1:100.000 Asiaten
- Vererbung variabel
- Auftreten in 2. Lebensdekade
- Hypogammaglobulinämie
- B-u. T-Zellen betroffen
- Differenzierung v. B-Zellen in Plasmazellen gestört
- Bakterielle Infekte
- RA, pern.Anämie, hämolyt.Anämie
- Lymphom-und Malignomrisiko erhöht

12 Zeichen für Immundefekte

- Erhöhte Infektanfälligkeit
- 2 Lungenentzündungen/Jahr
- 2 NNH-Entzündungen/Jahr
- 8 Mittelohrinfektionen/Jahr
- schwere Infektionen
- Ungewöhnliche Erkrankungen
- dauerhafter Pilzbelag im Mund
- Erkrankungen durch normalerweise ungefährliche Bakterien
- chron. Rötungen an Händen u. Füßen
- Haut-oder Organabszesse

B- u.T-Zell-Reifung

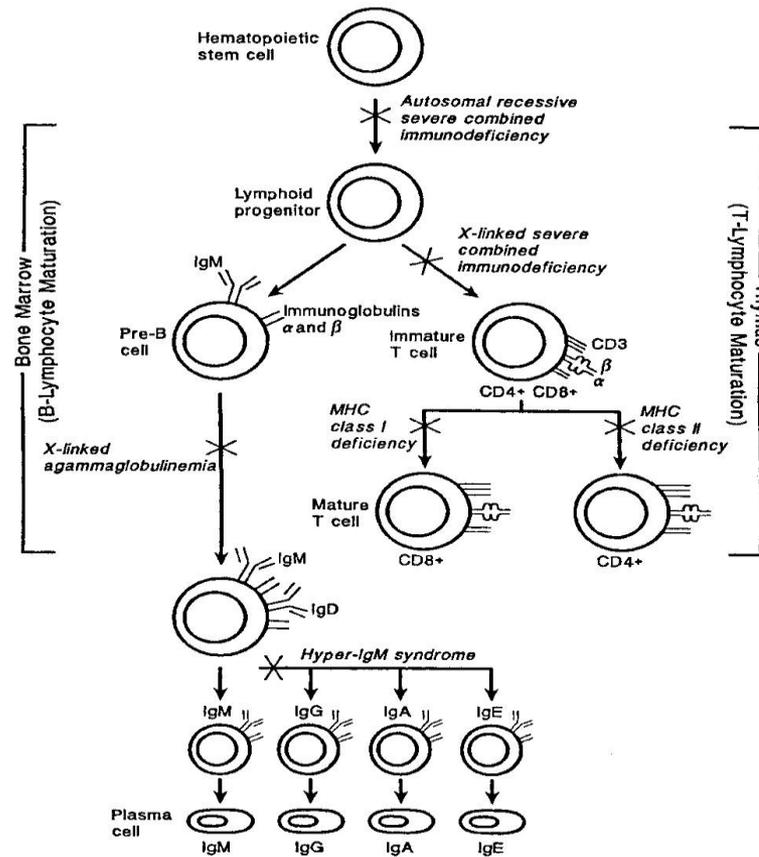


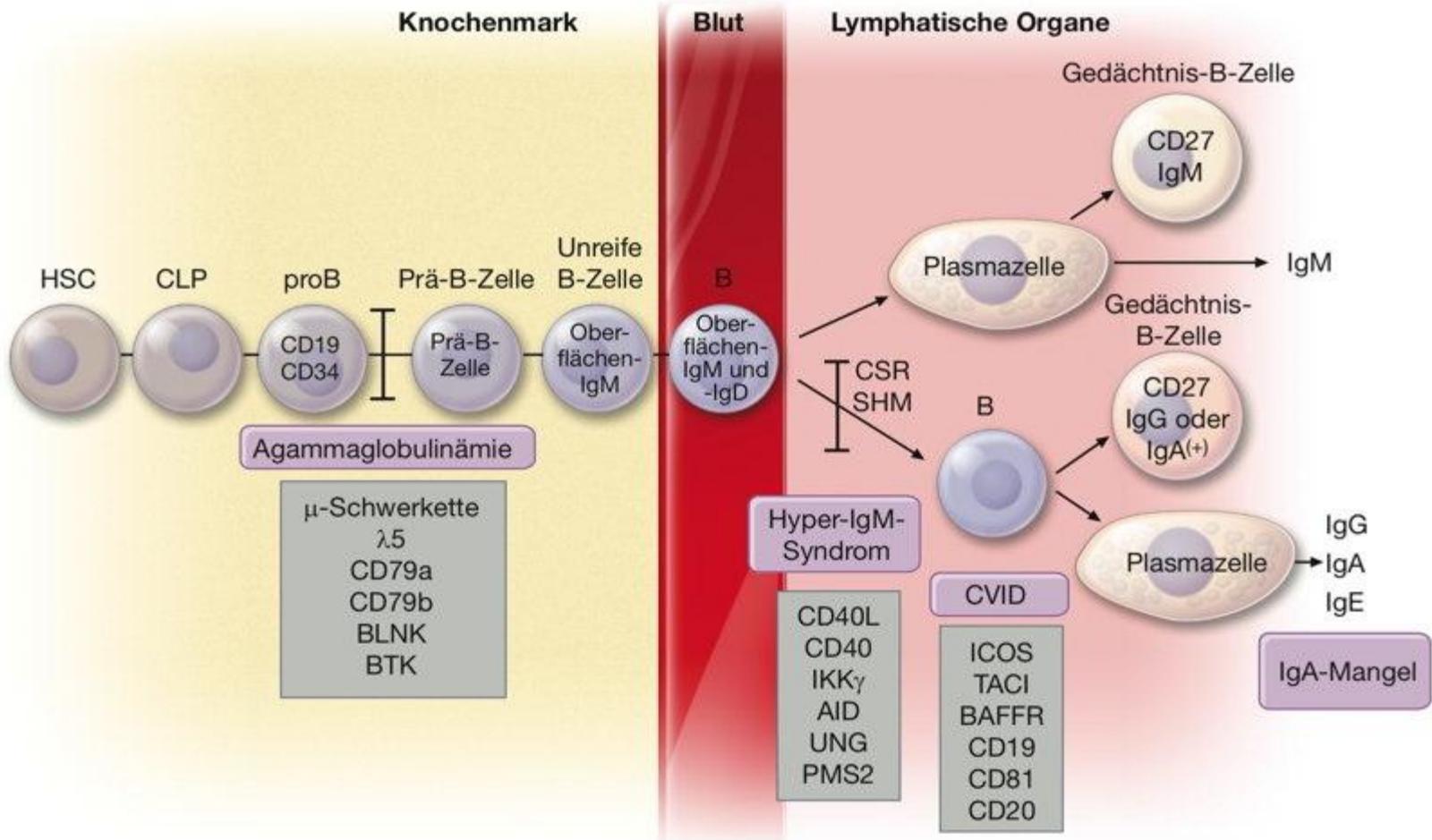
Figure 1. Maturation of T and B lymphocytes.

Selektiver Immundefekt IgA

- Häufigster prim. ID 1:400
- Serum IgA <5mg/dl
- Pat. können völlig gesund sein / gehäufte respirat. Infekte, Allergien
- Assoziation mit IgG-Subklassendefekten in 20-30%
- Verminderte AK-Antwort bei Pneumokokken-Impfung
- Einige Pat. können CVID entwickeln (TACI u. TNFRSF13B)
- AI-Erkrankungen assoziiert JRA, SLE, Zöliakie, Mb.Crohn, Colitis ulcerosa
- IgA-AK -Anaphylaxie Blutprodukten
- „keine IVIG“

IgAD

- Normale B-Lymphozyten
- Normale CD4- u. CD8-Zellen
- Normale Neutrophile und Lymphozyten
- Erstbeschreibung 1952 v. Graber und Williams
- IgAD u. CVID haben gemeinsame Pathogenese
- Familiäre Vererbung in 20%



IgG-anti-IgA-AK

- Erstbeschreibung 1968 v. Vygis et al. (anaphyl. Reaktion auf IVIG bei Pat. mit GIGA's)
- Signifikanz d. GIGA's kontroversiell
- Gammaglobulinprodukte tragen Warnhinweise f. IgA-Defiziente Pat.

Testmethoden

- passive Hämagglutination PHA
- ELISA
- RIA
- Immunradiometric assays (IRMA)
- particle gel immunoassays
- membrane immunoassays (MIA)
- flow cytometry-based fluorescent bead immunoassays
- EIA (Unicap-System)

IgG-Subklassen d. anti-IgA-AK

Bjorkander et al (J Clin Immunol Vol.7, No 1,1987)

- 74 Pat.
- Alle hatten IgG1 anti IgA-Ak
- IgG2 in 26%
- IgG3 in 15%
- IgG4 in 30%
- 2 hatten IgG2 u. 4
- 1 hatte IgG2, 3 u. 4
- Weitere Studien IgM-Ak in 15% , IgD-Ak in 9% (keine klin. Korrelation)
- IgE-AK

Veränderungen im Verlauf Sundin (Clin Exp Immunol. 1998;112(2):341

- Ansteigende Titer (IgG oder IgE) vor Ausbruch einer anaphylakt. Reaktion
- Fallende Titer nach Verabreichung von SCIG oder fortgesetzter IVIG-Therapie

SCIG- Therapie und IgG-anti-IgA-AK

- Horn J. et al.: Anti-IgA antibodies in CVID: Diagnostic workout and therapeutic strategy. Clinical Immunology (2007) 122, 156-162
- 5 IVIG-Pat. erhielten SCIG
- 1 Pat. wurde IgG-anti-IgA-Ak neg.
- Titerreduktion bei 2 Pat.
- 1 Pat. blieb gleich



IgG-anti-IgA-AK bei Gesunden

- Lt. Literatur in 24-32% bei IgA-Defizienten
- In 5-7% bei IgA-Defizienten, in 8% bei Nicht-IgA-Defizienten Blutspendern
- PHA in 59% 1010 Blutspendern (vermutlich weil PHA-Titer <1:8)

- A. Ferreira et al: Anti-IgA antibodies in selective IgA deficiency and in primary immunodeficient patients treated with gamma-globulin. *Clinical Immunology and Immunopathology* 06/1988; 47(2):199-207

IgG anti IgA-Ak bei IVIG (3Studien: Nadorp, Björkander u. Ferreira)

- 325 Pat. mit CVID, IgG2-Subklassendefekt u. IgA-Defekt
- 99 (30%) hatten IgG anti IgA-Ak
- Große Mehrheit tolerierte IVIG

J. Björkander et al. Immunoglobulin prophylaxis in patients with antibody deficiency syndromes and anti-IgA antibodies. Journal of Clinical Immunology 12/1986; 7(1): 8-15

Vyas GN et al

Anaphylactoid transfusion reactions associated with anti IgA. Lancet 1968;2:312-315

Erstbeschreibung: IgA-defizienter Pat. mit klassischem IgG anti- IgA-AK Anaphylaxie auf im. Immunglobulin

- Folge: 27 Berichte über ähnliche Symptome (Bauchschmerzen, Myalgie, Übelkeit, Fieber oder anaphylakt. Reaktionen auf IVIG bei Vorkommen v. IgG anti IgA-Ak folgten (Messung mit unterschiedlichen Methoden)

IgA-Werte

- Alle Pat. hatten IgA < 10 mg/dl
- Alle IgG anti-IgA-AK waren klassenspezifisch
- 24 Pat. v. 27 (89%) hatten CVID
- 2 Pat. SIGAD
- 1 Pat. IgG2 Defekt
- 1 Pat. 15 a alt
- 23 Erwachsene
- IgA-Gehalt d. IVIG 0,4 bis 2500 µg/mL

Nebenwirkungen

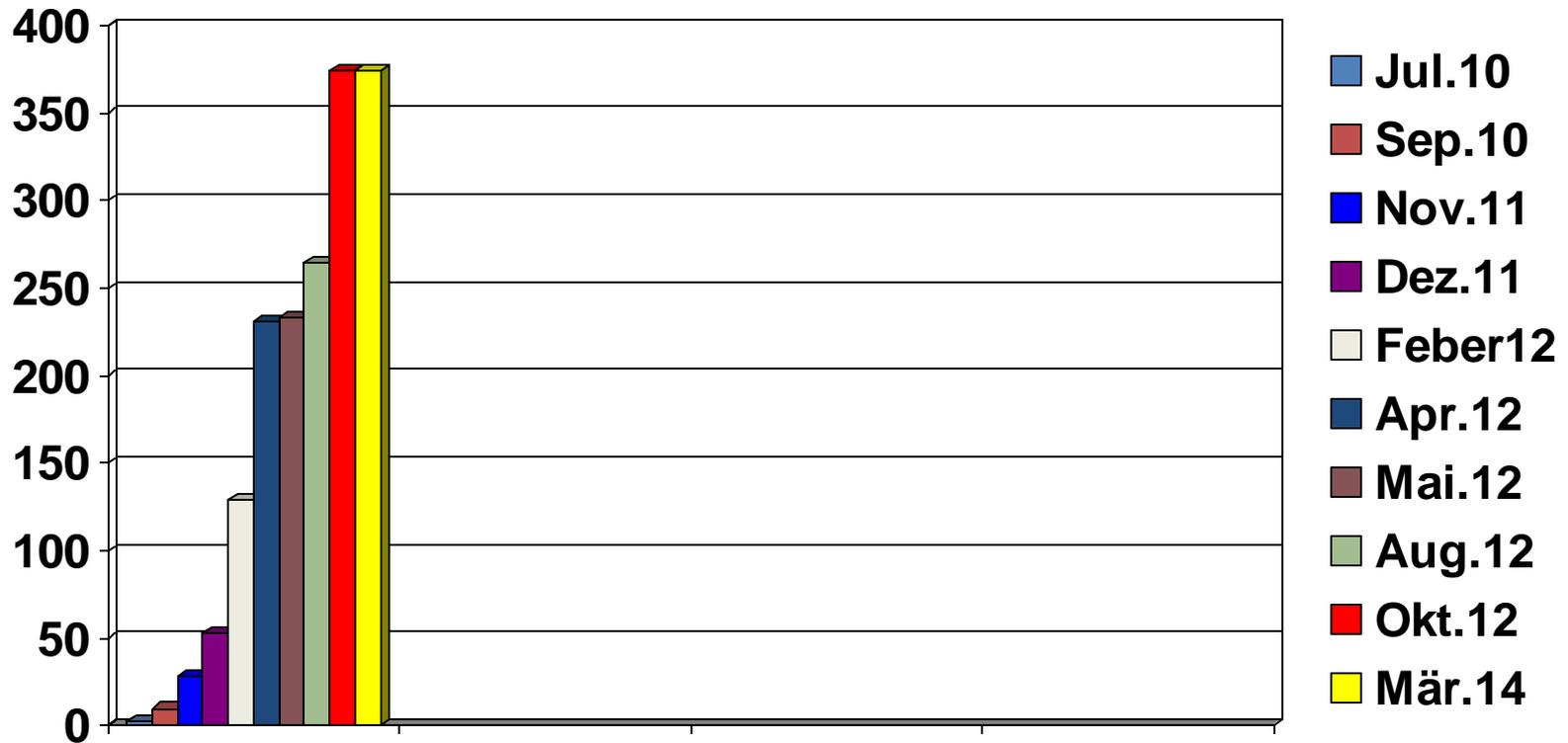
- 23 Pat. (85%) hatten Anaphylaxie
- 4 Pat. mäßige Reaktionen
- Gabe der Immunglobuline i.v. oder i.m.
- Reaktionen bei IVIG IgA-Gehalt $>50 \mu\text{g/mL}$
- 10 dieser Pat. tolerierten IVIG mit geringerem IgA-Gehalt
- 1 Pat. tolerierte selbes Produkt nach Erhalt v. autologem Plasma
- 1 Pat. Prämedikation mit Antihistaminikum und Glukocorticoid- erhielt IVIG mit niedrigerem IgA-Gehalt
- 3 Pat. tolerierten IVIG mit hohem IgA-Gehalt als IgA-Titer nicht mehr messbar waren nach Therapie mit autologem Plasma
- 8 Pat. tolerierten SCIG (langsamere Resorption)

Ursachen?

- IgG-anti-IgA-Ak bei 1/3 IgA-Defizienter gefunden
- Rolle des Triggermechanismus nicht schlüssig bewiesen
- ? Komplementverbrauch während Anaphylaxie
- IgG-IgA-Immunkomplexbildung?
- Längere Exposition (fast nur Erwachsene betroffen)

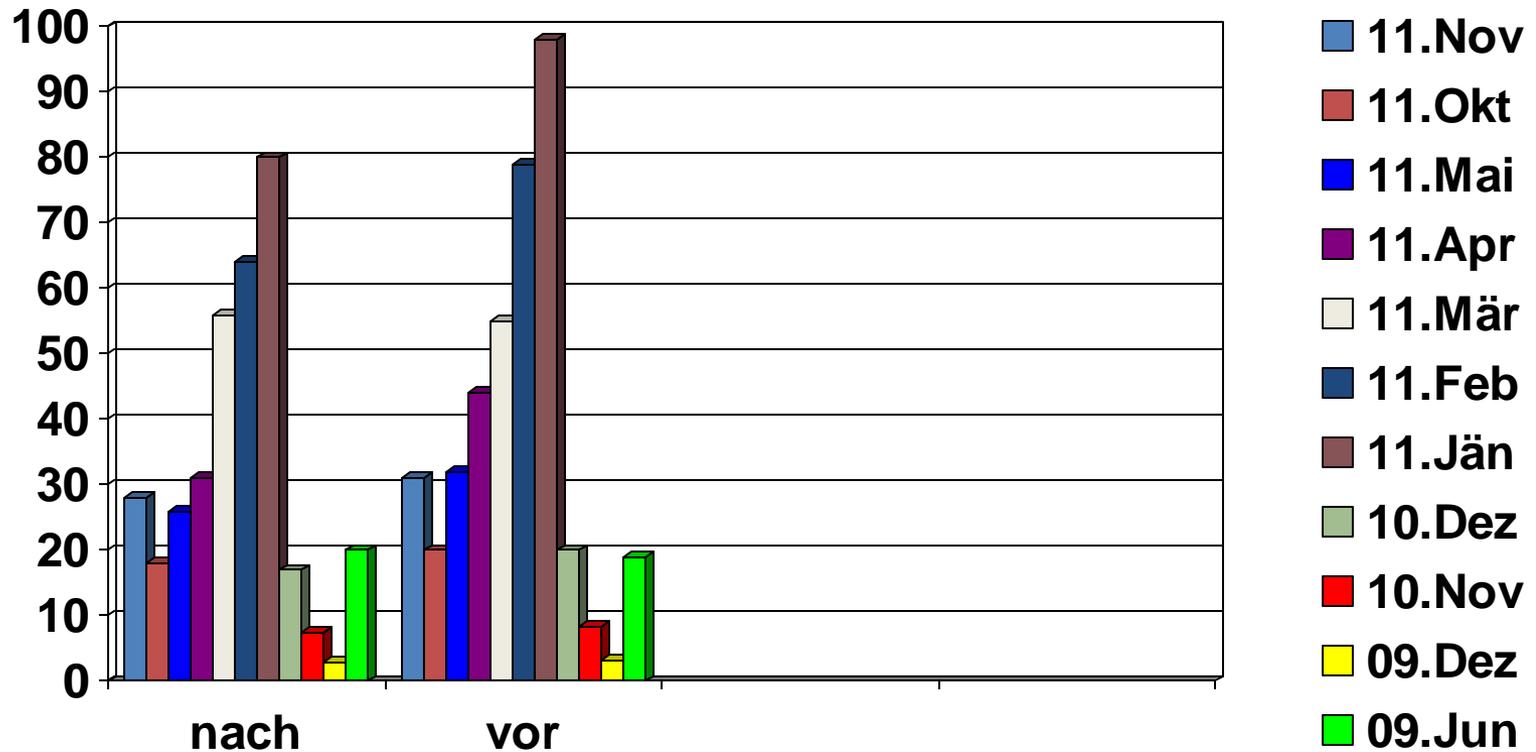
Johann N. geb.1948

ab 11/12 bis 7/13 iv.+sc.



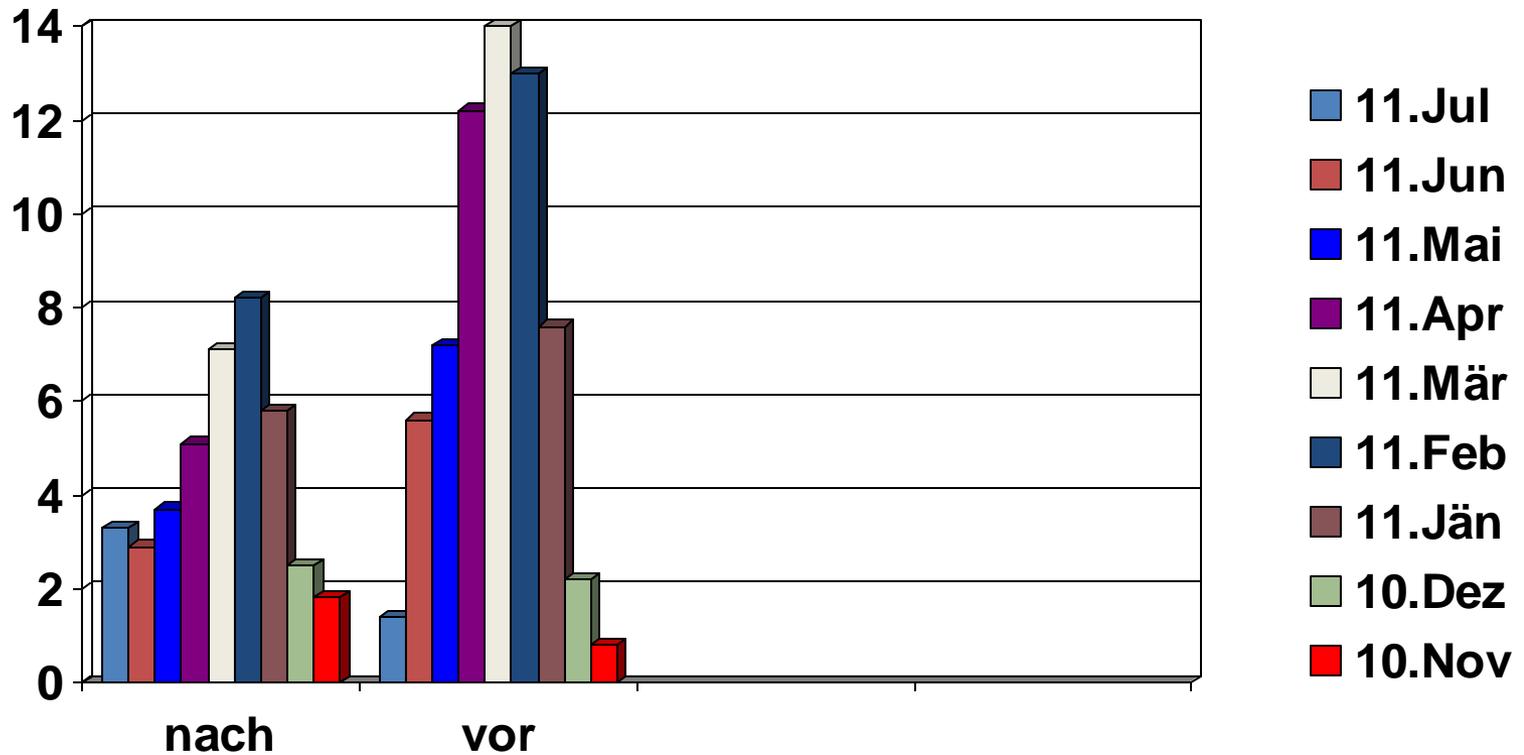
Johann N. geb 1948

IVIg-Therapie seit 1993



Peter W.

IVIg-Therapie s.11/08



Ilse B.Z. geb. 1952

- Typ I Allergie II° auf Immunglobuline
- 1977 IVIG, unter laufender Infusion anaphylakt. Reaktion mit Dyspnoe und Gesichtsschwellung
- 1978 vorsichtige IVIG-Gabe – erneut Atemnot
- 1978 Infusion v. Blutplasma – massive Dyspnoe
- Keine Blutprodukte mehr verabreicht
- IgG-anti-IgA-Ak 29 U/ml (-10)
- Notwendigkeit einer Therapie wegen rezidivierender bakterieller Infekt

Durchgeführte Testungen

- Pricktest 1:10 und 1:1 sowie Intracutantest 1:10 und 1:1
- Hizentra[®] intracutan 1:1 deutlich pos.
- Albumin (ALK[®]Diluent) negativ[®]
- Subcuvia[®] negativ
- Subkutane Provokationstestung mit 5 ml Subcuvia[®] unauff.
- Rückgang d. IgG-anti-IgA-Ak auf 8,7

Schlussfolgerung

- Obwohl IgG-anti-IgA-AK kontrovers beurteilt werden, stellen sie ein probates Hilfsmittel für die Wahl der Immunglobulinapplikation und die Beurteilung von möglichen Nebenwirkungen auf die Therapie sowie die Notwendigkeit einer entsprechenden Prämedikation dar.
- Für IgA-Defiziente Patient/Innen können IgA-freie gewaschene Blutersatzprodukte angefordert werden.



Einwohnerzahl 1,210.300

CVID Prävalenz 1:25000: 48,52

Subklassendefekt Prävalenz

1:10000:

121,03

