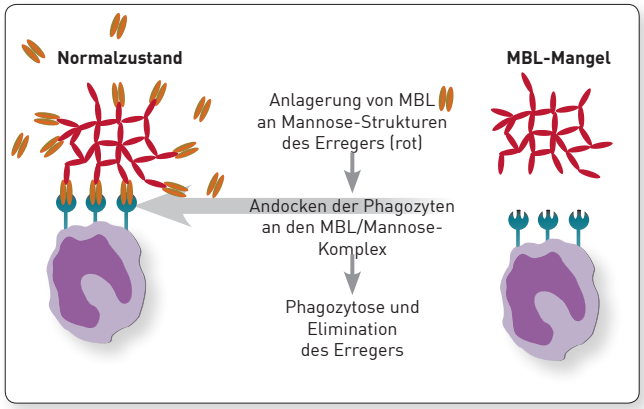
Mangel an Mannose-bindendem-Lektin (MBL) als Ursache für eine gestörte Erregerabwehr

Das **Mannose-bindende Lektin (MBL)** gehört zu den wichtigsten Komponenten der angeborenen Immunabwehr. Ein Mangel an diesem Akute-Phase-Protein ist mit gehäuften hartnäckigen Infektionen bzw. einer erhöhten Infektanfälligkeit verbunden.

MBL spielt eine wichtige Rolle bei der Immunabwehr von Pilzen, Bakterien, Viren und Protozoen

MBL wird in der Leber gebildet. Es besitzt eine hohe Affinität für repetitive mannosehaltige Kohlenhydratverbindungen auf der Oberfläche von zahlreichen Spezies von Protozoen, Pilzen, Bakterien und Viren. Daher bindet es auf diesen Erregern (Opsonierung) und löst damit eine antikörperunabhängige Aktivierung des Komplementsystems aus (Lectin-pathway of complement activation). Die Bindung von MBL und die ausgelöste Komplementaktivierung vermitteln gemeinsam die Lyse des Erregers und die schnelle Eliminierung durch phagozytierende Zellen der Immunabwehr (Granulozyten, Monozyten/Makrophagen) - „first line defence".

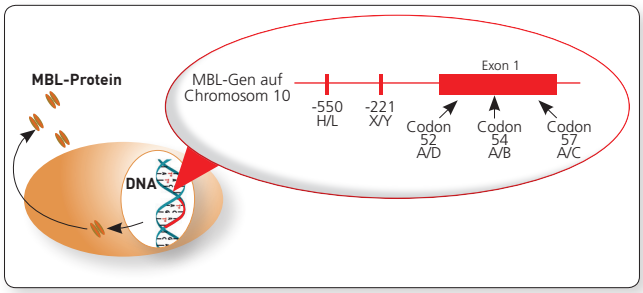


Wie äußert sich ein MBL-Defekt klinisch?

Verminderte MBL-Spiegel im Serum (< 450 ng/ml) gehen aufgrund des damit assoziierten funktionellen Komplementdefektes mit einer erhöhten Infektanfälligkeit gegenüber Bakterien, Pilzen und Hefen (v.a. Candida albicans) einher. Ein MBL-Defekt kann aber auch Ursache einer verminderten oder verzögerten Viruselimination sein (z.B. Herpes genitalis - HSV-2). Im Gegensatz zu den meist klinisch objektivierbaren MBL-Defizienzen (Serum-MBL < 50 ng/ml) werden heterozygote Mutationsträger häufig erst im Rahmen anderer Grunderkrankungen auffällig (unter Strahlen-, Chemo- oder immunsuppressiver Therapie, bei chronischen Infektionen). Typische klinische Krankheitsbilder sind die **rezidivierende Candidose** oder **bakterielle Infekte** wie **aggressive Pneumokokkeninfektionen** oder chronisch **rezidivierende Atemwegsinfekte**.

Verminderte MBL-Serumspiegel sind genetisch bedingt

Das MBL-Gen liegt auf dem Chromosom 10. Es sind drei Genvarianten (Polymorphismen) beschrieben, die die Serum-MBL-Konzentration beeinflussen. Diese inaktivierenden Mutationen betreffen die Codons 52, 54 und 57 und werden auch mit B (54), C (57) und D (52) bezeichnet. Das normale unveränderte MBL-Gen ohne diese Mutationen trägt die Bezeichnung A. Etwa ein Drittel der mitteleuropäischen Bevölkerung ist heterozygot für mindestens eine dieser Mutationen, was bereits mit einer erhöhten Infektanfälligkeit einhergehen kann. Homozygote Mutationsträger (BB, CC, DD) oder Träger von zwei verschiedenen heterozygoten Mutationen (BC, BD, CD) haben eine komplette MBL-Defizienz. Die Prävalenz dieser genetisch bedingten MBL-Defizienz beträgt in unserer Bevölkerung 1-3 %. Zusätzlich gibt es 2 Polymorphismen in der regulatorischen Promoterregion des MBL-Gens an den Positionen -550 und -221, die mit H/L und X/Y bezeichnet werden und zusätzlich den MBL-Serumspiegel beeinflussen. Daher werden am IMD diese beiden MBL-Genvarianten ebenfalls untersucht. Während die MBL-Defizienz (< 50 ng/ml) bei der Bestimmung des MBL im Serum ersichtlich wird, können MBL-Werte im unteren Normbereich nur durch die genetische Untersuchung abgeklärt werden (siehe unten).



Wann sollte MBL im Serum bestimmt werden?

Bei gehäuften bakteriellen oder viralen Infekten sowie rezidivierenden Candidosen, besonders bei sonst unauffälligem Immunstatus (normale Zahl und Verteilung der Granulozyten und Lymphozyten, unauffällige Serumimmunglobuline).

Wann ist die genetische Untersuchung anzuraten?

MBL ist als Akute-Phase-Protein während einer Infektion induzierbar. Somit ist es möglich, dass in einer solchen Phase trotz latentem MBL-Mangel der untere Normbereich vorübergehend erreicht wird. Wenn dies der Fall ist, liegen im infektfreien Zeitraum weit niedrigere MBL-Werte vor, die durchaus Ursache der Infektion sein können! Daher empfiehlt sich bei niedrig normalen MBL-Spiegeln (Serumbestimmung 450 - ca. 900 ng/ml) die genetische Bestimmung,

Bei fachlichen Fragen zu dieser Analytik helfen Ihnen unsere Kollegen des IMD Berlin unter +49 (0)30 770 01-220 gerne weiter. Bei allen anderen Fragen wenden Sie sich bitte an die Kollegen des IMD Potsdam unter +49 (0)331 28095-0.

IMD Potsdam MVZ

Friedrich-Ebert-Straße 33
14469 Potsdam

Tel. +49 (0)331 28095-0
Fax +49 (0)331 28095-99

Info@IMD-Potsdam.de
IMD-Potsdam.de

DAkkS Deutsche Akkreditierungsstelle D-ML-13376-001-00

inflammatio Akademie ONLINEFORTBILDUNG
www.inflammatio.de

da diese durch eine persistierende Immunaktivität unbeeinflusst bleibt und abzuklären hilft, ob der MBL-Wert nicht nur vorübergehend artifiziell in den Grenzbereich gehoben wurde.

MBL-Mangel erhöht das Risiko für Autoimmun-Erkrankungen

MBL induziert u. a. auch die Phagozytose von apoptotischem Zellmaterial und Immunkomplexen. Bei MBL-Mangel stellen akkumulierte, nicht phagozytierte Zelltrümmer eine Quelle für Autoantigene dar. Zusätzlich wird angenommen, dass MBL-defiziente Patienten verstärkt von Erregern infiziert werden können, die eine Rolle spielen bei der Pathogenese erregerinduzierter Autoimmunerkrankungen.
Bei Patienten mit Systemischem Lupus Erythematdes, Rheumatoid-Arthritis oder Sjögren-Syndrom wurden vermehrt erniedrigte MBL-Spiegel gefunden, und diese Patienten sind gehäuft Träger der Mutationen im MBL-Gen.

Was sind therapeutische Konsequenzen?

Nur erniedrigte MBL-Spiegel sind hinsichtlich eines Immundefektes relevant. Hohe Konzentrationen deuten auf ein aktives Infektgeschehen hin.

Substitutionsbehandlungen mit rekombinanten oder aus Plasma angereicherten MBL-Konzentraten befinden sich momentan noch in der klinischen Erprobung. Bei Patienten mit erniedrigten MBL-Serumspiegeln sollten prophylaktische Impfungen, besonders gegen Influenza, Hämophilus und Pneumokokken erfolgen. Bei beginnenden oder manifesten Infektionen sollte die Indikationsstellung für eine antibiotische/antimykotische Therapie großzügig gestellt werden.

Material

MBL-Bestimmung im Serum: 2 ml Vollblut
Genetische MBL-Bestimmung: 2 ml EDTA-Blut
Für die genetische Untersuchung benötigen wir die Einverständniserklärung des Patienten. Der Transport des Probenmaterials ins Labor ist nicht zeitkritisch und kann per Postversand erfolgen. Das Blutentnahme- und Versandmaterial wird vom Labor kostenfrei zur Verfügung gestellt.

Abrechnung

Beide Untersuchungen sind bei gegebener Indikation sowohl im gesetzlichen als auch im privatärztlichen Bereich (GOÄ) abrechenbar.

Literatur

- Koch A et al. Acute respiratory tract infections and mannose-binding lectin insufficiency during early childhood. JAMA(2001) 285; 1316- 1321
- Alan R. et al. Mannose-binding lectin in prediction of susceptibility to infection, Lancet, (2001), 358:597-680
- Kilpatrick D.C. Mannan- binding lectin and its role in innate immunity Transfusion Med.(2002)12; 335- 351
- Tsutsumi et al. Mannose binding lectin: Genetics and autoimmmun disease. Autoimmunity Reviews (2005), 4:364-372 Madsen et al. Interplay between promoter and structural gene variants control basal serum level of mannan-binding protein. J Immunol. (1995),155(6):3013-20
- Miller et al. Molecular defects in the mannose binding lectin pathway in dermatological disease: Case report and literaturereview. Clin Mol Allergy. (2010), 25;8:6
- Babula et al. Relation between recurrent vulvovaginal candidiasis, vaginal concentrations of mannose-binding lectin, and a mannose-binding lectin gene polymorphism in Latvian women. Clin Infect Dis. (2003), 37(5):733-7
- Giraldo et al. Mannose-binding lectin gene polymorphism, vulvovaginal candidiasis, and bacterial vaginosis. Obstet Gynecol. (2007),
- 109(5):1123-8
- Donders et al. Mannose-binding lectin gene polymorphism and resistance to therapy in women with recurrent vulvovaginal candidiasis. BJOG. (2008), 115(10):1225-31
- Hoeflich et al. Clinical manifestation of mannose-binding lectin deficiency in adults independent of concomitant immunodeficiency. Hum Immunol. (2009), 70(10):809-12