

# EBV-assoziierte Erkrankungen bei Primären Immundefekten



AUTOREN:

PD DR. HENNER MORBACH

FUMI SUGIHARA

**„Einmal Herpes, immer Herpes“ – Wie alle anderen Herpesviren besitzt der Epstein-Barr-Virus (EBV) die Fähigkeit, nach einer Infektion für immer im menschlichen Organismus zu verbleiben. Charakteristisch und einzigartig ist allerdings die Eigenschaft, dass der EBV in Gedächtnis-B-Zellen persistiert und deren Proliferation induzieren kann. Hierbei kann der EBV eine sogenannte immortalisierende Funktion auf die B-Zellen ausüben, welche bei Menschen mit Immunsuppression oder bestimmten primären Immundefekten schwerwiegende Folgen haben kann.**

Die Übertragung des EBV erfolgt primär über den Speichel von Mensch zu Mensch. Hierbei befällt der Virus zunächst das respiratorische Epithel sowie die B-Zellen der Tonsillen, in denen er sich vermehrt und neue Viruspartikel freigeibt („lytische Phase“). In Folge verteilen sich die infizierten B-Zellen in das periphere Blut, sowie in Lymphknoten, Milz

und Leber. Nach der lytischen Phase geht der Virus in die latente Phase über, in denen ein anderes Muster an Proteinen exprimiert wird. Hierbei kommt es zur anhaltenden Aktivierung der B-Zellen, indem durch den Virus sowohl der B-Zell Rezeptor Signalweg als auch der Signalweg von ko-stimulatorischen Molekülen der befallenen B-Zellen aktiviert wird. Wird die hierdurch resultierende Vermehrung der befallenen B-Zellen nicht durch das Immunsystem gestoppt, entwickeln sich eine unkontrollierte B-Zell Lymphoproliferation sowie Tumore. Da das Immunsystem nicht alle vom Virus befallenen B-Zellen eliminieren kann, persistieren diese in einem Zustand unter Kontrolle des Immunsystems im Körper. In bestimmten Situationen und insbesondere bei immungeschwächten Personen kann sich der Virus hieraus aber wieder aktivieren und zum Teil schwerwiegende Komplikationen hervorrufen.

Die Infektion durch EBV stellt für das Immunsystem zwei Herausforderungen. Zum einen muss in der lytischen Phase die Verbreitung des Virus begrenzt werden. In dieser Phase sind vor allem Natürliche Killer (NK)-Zellen,  $\gamma\delta$ -T-Zellen und CD8+ zytotoxische T-Zellen involviert. Zum anderen muss das Immunsystem in der latenten Phase des Virus die ansonsten unbegrenzte Proliferation der B-Zellen einschränken. Hieran sind fast ausschließlich CD8+ zytotoxische T-Zellen beteiligt. Die Immundefekte, die mit einer erhöhten Anfälligkeit gegenüber EBV einhergehen, sind daher vorwiegend durch Veränderungen in den Genen bedingt, welche für Proteine zur Zell-Zell-Interaktion zwischen T- und B-Zellen kodieren oder für die zytotoxische Aktivität EBV-spezifischer T-Zellen essenziell sind.

## EBV-assoziierte Erkrankungsbilder

Die Durchseuchungsrate von EBV bei Erwachsenen ist mit 90% hoch. Bei Kindern verläuft die primäre Infektion meist asymptomatisch. Die primäre EBV-Infektion kann vor allem bei Jugendlichen und Erwachsenen unter dem Bild der Infektiösen Mononukleose („Pfeiffersches Drüsenfieber“) ablaufen. Nach einer Inkubationszeit von bis zu 30-50 Tagen leiden die Infizierten unter einem starken Krankheitsgefühl mit Fieber, Müdigkeit, Halsschmerzen mit teils exsudativer Tonsillopharyngitis, Leber-/Milzvergrößerung und generalisierte Lymphknotenvergrößerung treten zudem auf. Die Diagnose wird klinisch und durch den serologischen Nachweis von spezifischen Antikörpern gestellt. Eine antibiotische Therapie mit insbesondere Aminopenicillinen führt bei Patienten mit Infektiöser Mononukleose zur Ausbildung eines juckenden Arzneimittelxanthems und sollte unterbleiben. Eine spezifische Therapie zur Verkürzung oder Beendigung der aktiven Infektion existiert nicht. Durch symptomatische Therapie und körperliche Schonung erholen sich die meisten Patienten im Verlauf spontan.

Bei Immunkompetenten ist eine relevante Reaktivierung der Infektion mit charakteristischen klinischen Symptomen selten. Bei bestimmten Störungen des Immunsystems kann es jedoch zu einer unkontrollierten EBV-Infektion kommen. Hierbei lassen sich prinzipiell zwei Gruppen von Erkrankungen trennen. Zum einen kann bei funktioneller Einschränkung der zytotoxischen T-Zellen und NK-Zellen durch die unkontrollierte Virusinfektion ein Krankheitsbild ausgelöst werden, was vor allem durch dauerhafte und überschießende Immunaktivierung bedingt ist (Hämophagozytische Lymphohistiozytose, HLH).

**Tabelle 1: Klinische Symptome und Laborveränderungen zur Diagnose der HLH**

**Familiäre Erkrankung/bekannter genetischer Defekt oder 5 von 8 der typischen Kriterien:**

- \* Fieber
- \* Splenomegalie
- \* Mindestens Bizytopenie
- \* Hypertriglyzeridämie und/oder Hypofibrinogenämie (<1,5 g/l)
- \* Ferritin  $\geq 500$  ug/l
- \* Löslicher IL-2 Rezeptor (sCD25)  $\geq 2400$  U/ml
- \* Zeichen der Hämophagozytose (Knochenmark, Milz oder Lymphknoten)
- \* Verminderte oder fehlende NK-Zell Aktivität

Tabelle 1 listet die charakteristischen Symptome und Laborveränderungen zur Diagnosestellung der HLH auf. Hierbei kommt es durch die unkontrollierte Aktivierung von T-Zellen und Makrophagen zur Organschädigung. Die HLH tritt typischerweise im Rahmen der primären EBV-Infektion auf. Zum anderen können EBV-infizierte B-Zellen bei unzureichender Kontrolle durch das Immunsystems expandieren und eine Lymphoproliferation in verschiedenen Organen und die Entstehung von malignen Tumoren hervorrufen.



**Tabelle 2: EBV-assoziierte Tumore**

**Mehrere Tumorarten können in unterschiedlichem Ausmaß mit EBV assoziiert sein. Nicht bei allen dieser Tumore ist eine vorangegangene EBV-Infektion zwingend erforderlich.**

- \* Hodgkin Lymphom
- \* Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom
- \* Burkitt Lymphom
- \* T-/NK-Zell Lymphom
- \* Nasopharynx-Karzinom
- \* Magenkarzinom

Tabelle 2 gibt eine Übersicht über die Tumore, die mit EBV assoziiert sein können. Bei der selten auftretenden Form der chronisch aktiven EBV-Infektion kann der Virus nach initialer Infektion nicht kontrolliert werden. Es lassen sich anhaltend erhöhte EBV-Mengen im Blut nachweisen. Neben den B-Zellen sind hier auch T- und NK-Zellen vom Virus selbst infiziert. Neben einer immunologischen Störung werden für die Entstehung dieses Krankheitsverlaufes auch genetische Veränderungen des Virus verantwortlich gemacht.

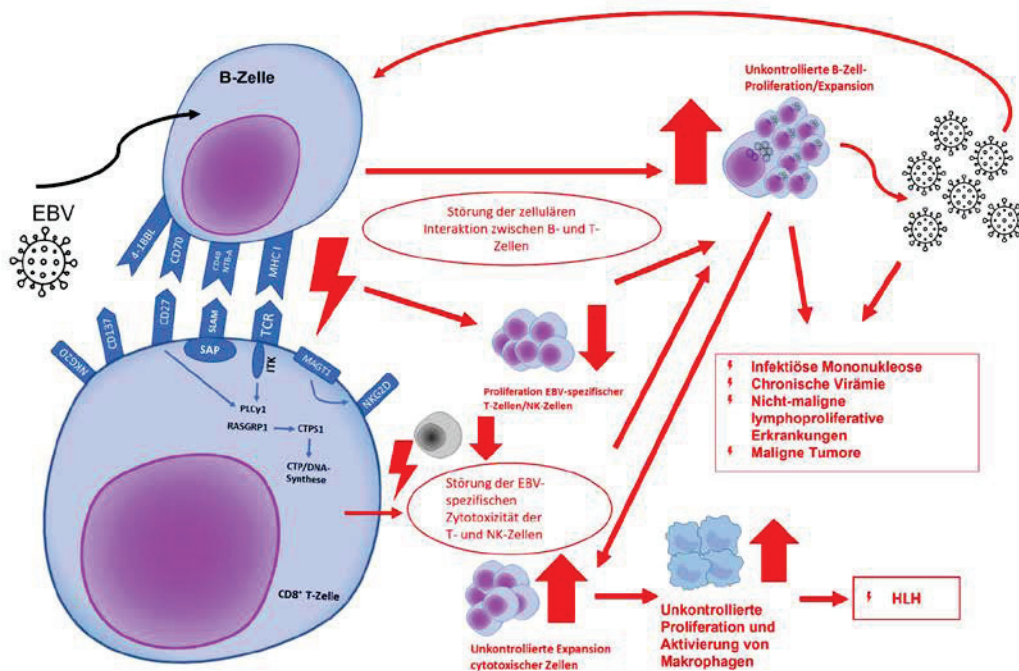
### ***Immundefekte mit spezifischer Anfälligkeit gegenüber EBV***

Während bei manchen Immundefekten eine EBV-Infektion problemlos kontrolliert werden kann und folgenlos abläuft, stellt insbesondere die EBV-Infektion bei bestimmten Immundefekten ein gravierendes Problem dar und ist mit schweren Krankheitsverläufen assoziiert. Neben der durch eine EBV-Infektion ausgelösten HLH stehen insbesondere Lymphoproliferation und Lymphome als Folge der gestörten Immunabwehr im Vordergrund. Während einige

Erkrankungen vorwiegend durch die HLH charakterisiert sind, kommt es bei anderen Immundefekterkrankungen zusätzlich auch zum Auftreten von Lymphomen. Auch das alleinige Auftreten eines EBV-assoziierten Lymphoms ohne vorangegangene schwere akute EBV-Infektion kann Manifestation mancher Immundefekte sein. Im Folgenden sollen einige dieser Primären Immundefekte, die spezifisch mit EBV-assoziierten Komplikationen vergesellschaftet sind, exemplarisch beschrieben werden.

Die **X-chromosomale lymphoproliferative Erkrankung Typ 1 (XLP1)** wird durch Mutationen im X-chromosomalen SH2D1A-Gen verursacht und betrifft dadurch praktisch nur männliche Patienten. Dieses Gen kodiert für das Protein SAP, welches für die Funktion von T, NK- und NKT-Zellen wichtig ist. Die Erkrankung manifestiert sich meist im Kindes- oder Adoleszentenalter als fulminante infektiöse Mononukleose mit Übergang in eine HLH. Die Infiltration aktivierter Lymphozyten und Makrophagen in verschiedene Organe (u.a. hämatopoetische Organe, Niere, Leber, ZNS und Herz) sowie die exzessive Zytokinproduktion resultieren in Organschädigungen. Die EBV-Infektion ist hierbei ein charakteristischer Auslösefaktor. Weniger fulminante Verläufe mit rezidivierenden Infektionen und Antikörpermangel sind auch beschrieben. Zusätzlich sind (insbesondere B-Zell-) Lymphome, die nicht zwingend EBV-assoziiert sein müssen, eine weitere häufige Ausprägungsform der XLP1. Diese treten häufig extranodal auf. Die initiale Namensgebung der „lymphoproliferativen“ Erkrankung bezog sich hierbei sowohl auf die Organinfiltration und Expansion von Lymphozyten und Makrophagen im Rahmen der HLH als auch auf die malignen Lymphome. Bei einem kleinen Teil der Patienten sind Vaskulitiden beschrieben sowie eine Lymphomatoide Granulomatose. Bei letzterer handelt es sich um eine EBV-assoziierte B-Zell lymphoproliferative Erkrankung, die sich im Bereich der Blutgefäße abspielt (Vaskulitis) und verschiedene Organe betrifft.

Abbildung 1: Pathophysiologie der EBV-assoziierten Krankheitsbilder bei Primären Immundefekten



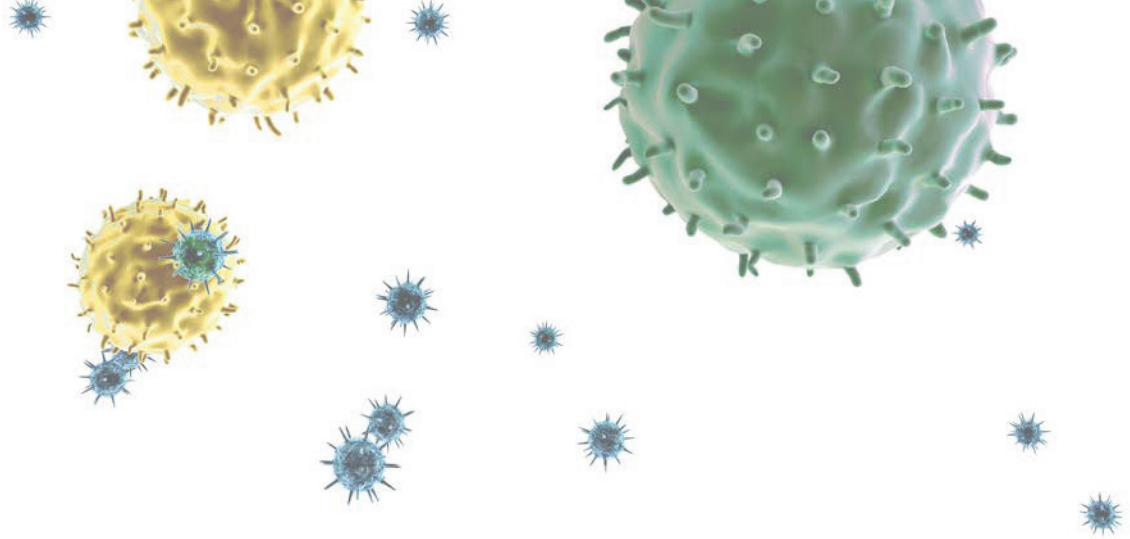
Die **XIAP-Defizienz** wird auch unter dem Begriff der X-chromosomalen lymphoproliferativen Erkrankung (hier XLP2) geführt, unterscheidet sich in vielen Facetten jedoch von der XLP1. XIAP wird in B-, T-, NK- und dendritischen Zellen, sowie in nicht-hämatopoetischen Zellen exprimiert. Die Veränderungen scheinen mit einer erhöhten Apoptoserate u.a. von aktivierter T-Zellen einherzugehen, verstärkt wird der Zelluntergang durch eine unkontrollierte Aktivierung von Inflammasomen mit Überproduktion proinflammatorischer Zytokine. Des Weiteren wird vermutet, dass die XIAP-Defizienz die Persistenz von Pathogenen durch Störung des NF- $\kappa$ B-Signalwegs und folglich der Chemotaxis begünstigt. Somit geht die XIAP-Defizienz sowohl mit Funktionsstörungen im angeborenen als auch adaptiven Immunsystem einher.

Mehr als die Hälfte der Patienten mit XIAP-Defizienz erkranken an einer HLH, häufig getriggert durch eine EBV-Infektion. Nicht selten kommt es zu rezidivierenden HLH-Episoden, was in der Form bei der XLP1 nicht auffällt. Zusätzlich treten häufig andere chronisch-inflammatorische Manifestationen auf, insbesondere eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung, aber auch eine Arthritis, Uveitis oder Hepatitis. Die chronisch-entzündlichen Darmer-

krankungen bei der XIAP-Defizienz ähneln in ihrer klinischen und histologischen Manifestation einem Morbus Crohn und verlaufen oft therapierefraktär. Eine Assoziation zum vermehrten Auftreten von Lymphomen wie bei XLP1 ist nicht beschrieben.

Gemeinsam ist beiden Erkrankungen, dass eine deutlich erhöhte Empfänglichkeit gegenüber einer EBV-Infektion besteht und es in mehr als Hälfte der Fälle zur Ausprägung einer EBV-getriggerten HLH kommt. Deswegen sollte eine schwere Verlaufsform einer EBV-Infektion mit/ohne HLH, welche insbesondere bereits im Kindes-/Jugendalter auftreten einen Anlass auf eine spezialisierte Untersuchung hinsichtlich dieser Erkrankungen erfolgen.

Als weitere Immundefekte, die insbesondere mit dem Auftreten einer HLH im Rahmen einer primären EBV-Infektion (aber auch bei anderen Infektionen) assoziiert, ist die Gruppe der **Familiären HLH** (FHL) zu nennen. Pathophysiologisch liegt dieser Erkrankungsgruppe ein Defekt zytotoxischer T-Zellen und NK-Zellen zu Grunde, wodurch die (Virus)Infektion nicht kontrolliert wird und die anhaltende Immunaktivierung in eine HLH übergeht. Bei den klassischen unter die Gruppe der FHL subsummierten Erkran-



kungen besteht vor allem ein Defekt der Bildung oder Ausschüttung zytotoxischer Granula.

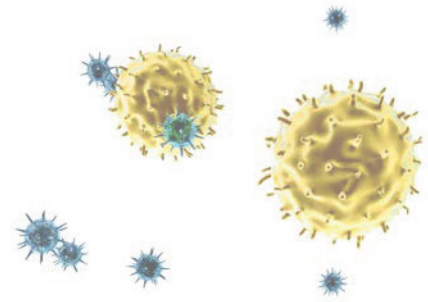
Die **ITK Defizienz** (ITK, Interleukin-2-inducible T cell kinase) ist eine sehr seltene, autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung. Die wenigen bisher beschriebenen Fälle zeichneten sich alle durch wiederkehrende (nicht-maligne) EBV-assoziierte lymphoproliferative Erkrankungen, Hodgkin-Lymphomen oder EBV-assoziierte Tumoren des glatten Muskels (EBV-SMT) aus. Die ITK gehört zu der Familie der Tyrosinprotein-Kinase TEC und spielt bei der Signaltransduktion der T-Zell-Rezeptoren und folglich für die Proliferation sowie Differenzierung der T-Zellen eine bedeutende Rolle. Genaue molekulare Mechanismen zur Erklärung der starken Empfänglichkeit gegenüber EBV bei ITK-Defizienz sind noch unzureichend erforscht. Unter anderem wird ein verminderter Calciumfluss in T-Zellen nach Stimulation des T-Zell-Rezeptors diskutiert. Deutlich ist, dass die Störung der Expression und Reifung EBV-spezifischer cytotoxischer T-Zellen wesentlich zur Pathogenese dieses äußerst seltenen primären Immundefektes beiträgt.

„**XMEN**“ (**MAGT1-Defizienz**) ist ein Akronym und steht für „X-assoziierte Immundefizienz, Magnesiumdefekt, EBV-Infektion und Neoplastische Syndrome“. Die Erkrankung betrifft ausschließlich männliche Patienten und wird durch die Mutation im MAGT1-Gen hervorgerufen. Alle Patienten zeichnen sich durch die Empfänglichkeit gegenüber EBV mit chronischer Virämie und B-Zell-Lymphomen aus. Dem transmembranen Magnesium-Rezeptor wird eine bedeutende Rolle für die Expression und Funktion des NK-Zell-Rezeptors NKG2D zugesprochen. Auf EBV-infizierten B-Zellen und bei EBV-assoziierten Lymphoproliferationen konnte eine Zunahme der NKG2D-Liganden nachgewiesen werden. Bei MAGT1-Defizienz kommt es zur unzureichenden Expression des NKG2D auf NK-Zellen,  $\gamma\delta$ -Zellen und

CD8<sup>+</sup>-T-Zellen, wodurch die adäquate Elimination EBV-infizierter B-Zellen beeinträchtigt zu sein scheint.

Biallelische Mutationen in CD27 und dem zugehörigen Liganden CD70 sind Ursache für weitere Immundefekte, die mit EBV-assoziiierter Immundysregulation einhergehen (**CD27- und CD70-Defizienz**). Neben einer HLH, die aber nicht beim überwiegenden Teil der Patienten zu verzeichnen ist, stehen insbesondere Lymphome (Hodgkin-Lymphom und Non-Hodgkin Lymphome) als Symptome bei einem Großteil der Patienten im Vordergrund. Bei einem kleineren Teil der Patienten lassen sich auch Symptomkonstellationen wie bei Autoinflammatorischen Erkrankungen (Behcet, PFAPA) finden. TNFSFR7 kodiert für das Protein CD27 welches zur TNF/TNFR-Superfamilie zugerechnet und insbesondere auf T- und Gedächtnis-B-Zellen exprimiert wird. Die Interaktion mit CD70, welches auf aktivierte und EBV-infizierte B-Zellen während einer primären EBV-Infektion vermehrt exprimiert wird, führt zur Expansion EBV-spezifischer zytotoxischer T-Zellen. Somit scheint die **CD27/CD70-Wechselwirkungen** wichtig für die Expansion EBV-spezifischer T-Zellen zu sein. Neben diesen Interaktionspartnern ist auch CD137/4-1BB als weiteres Mitglied der TNFR-Superfamilie essentiell für die Kontrolle einer EBV-Infektion.





**CD137-Defekte** gehen mit einer chronischen EBV-Virämie, HLH, EBV-assoziierten Lymphoproliferation sowie Lymphomen einher. Die eingeschränkte Expansion EBV-spezifischer zytotoxischer T-Zellen scheint auch der **CTPS1-Defizienz** zu Grunde zu liegen. Diese Erkrankung ist ebenso mit schwer verlaufenden Formen der Infektiösen Mononukleose, Lymphoproliferativen Erkrankungen und B-Zell-Lymphomen assoziiert. Zusätzlich treten vermehrt andere Virusinfektionen (CMV, VZV und HHV-6) sowie bakterielle Infektionen auf. CTPS1 kodiert für das Protein CTP, welches bei der T-Zell-Rezeptor-vermittelten T-Zell-Proliferation eine entscheidende Rolle spielt. Während CTPS1 in naiven T-Zellen nur wenig exprimiert wird, kommt es unter der Aktivierung zur schnellen und starken Zunahme der Expression. Während bei der CTPS1-Defizienz die Expansion der T-Zellen beeinträchtigt ist, scheinen weitere Funktionen der T-Zell-vermittelten Immunantwort (Zytokinproduktion, Aktivierungs-induzierter Zelltod, Zytotoxizität) nicht wesentlich eingeschränkt zu sein. Ebenso scheint bei **RASGRP1-Defekten** die Expansion Virus-spezifischer T-Zellen eingeschränkt zu sein. RASGRP1 scheint für die Expression von Genen erforderlich zu sein, die an der Zellproliferation beteiligt sind und mit anderen zuvor genannten Signalwegen (CD27/CD70, CTPS1) verschaltet zu sein.

### Zusammenfassung.

Immundysregulation, überschießende Entzündung (HLH) und Lymphoproliferation/Lymphome sind die charakteristischen Symptome von primären Immundefekten, die durch eine gestörte Abwehr gegen EBV gekennzeichnet sind. Die einzige kurative Therapie stellt bei den meisten dieser Erkrankungen die allogene Stammzelltransplantation dar. Der gegen B-Zellen gerichtete Antikörper Rituximab hat zudem in den letzten Jahren zunehmend Bedeutung bei der Therapie der Lymphoproliferativen Erkrankungen gewonnen. Die zunehmende Identifikation der zugrundeliegenden Mutationen bei diesen Immundefekten stellt die Grundlage für die Entwicklung neuer Gentherapien dar.

Patienten mit schweren Formen der Infektiösen Mononukleose, rezidivierenden schweren EBV-Infektionen, HLH, lymphoproliferativen Erkrankungen/Lymphomen sollten hinsichtlich eines zu Grunde liegenden primären Immundefektes untersucht werden.



**Fumi Sugihara**

sugihara\_f@ukw.de  
Pädiatrische Immunologie  
Kinderklinik und Poliklinik  
Universitätsklinikum Würzburg



**PD Dr. Henner Morbach**

morbach\_H@ukw.de  
Pädiatrische Immunologie  
Kinderklinik und Poliklinik  
Universitätsklinikum Würzburg