

# Störungen der natürlichen Mykobakterienabwehr

Volker Wahn, Leiter der Sektion Infektionsimmunologie, Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie und Immunologie, Charité Universitätsmedizin Berlin

Systemische Infektionen durch atypische Mykobakterien (z. B. Mykobacterium avium) oder BCG gehören bei Kindern mit T-zellulären Immundefekten, insbesondere den schweren kombinierten Immundefekten oder den septischen Granulomatosen, zum typischen Krankheitsbild. Auch unter intensiver Immunsuppression oder bei Patienten mit HIV-Infektion bereiten sie oft Probleme. Da diese Gruppen von Erkrankungen inzwischen in Lehrbüchern ausreichend besprochen werden,

wird an dieser Stelle nicht weiter darauf eingegangen.

Dargestellt werden daher genetische Störungen der angeborenen Immunität, an die dann gedacht werden muss, wenn disseminierte Infektionen mit atypischen Mykobakterien oder BCG vorliegen und die Analysen der adaptiven Immunität normal ausfallen. Ein zweites Problem, das gerade bei diesen Defekten auftreten kann, sind disseminierte Infektionen durch Salmonellen.

Die aktuellen Vorstellungen über immunologische Abläufe bei der natürlichen Abwehr dieser intrazellulären Erreger sind in Abb. 1 verdeutlicht.

Eine Reihe von Defekten gehört bereits seit Jahren zur IUIS-Klassifikation. Tab. 1 fasst sie zusammen (modifiziert nach [3]), da aus Platzgründen darauf an dieser Stelle nicht weiter eingegangen werden kann.

Etwas genauer besprochen werden nun ausgewählte Defekte, die erst kürzlich besser verstanden wurden. Abb. 1

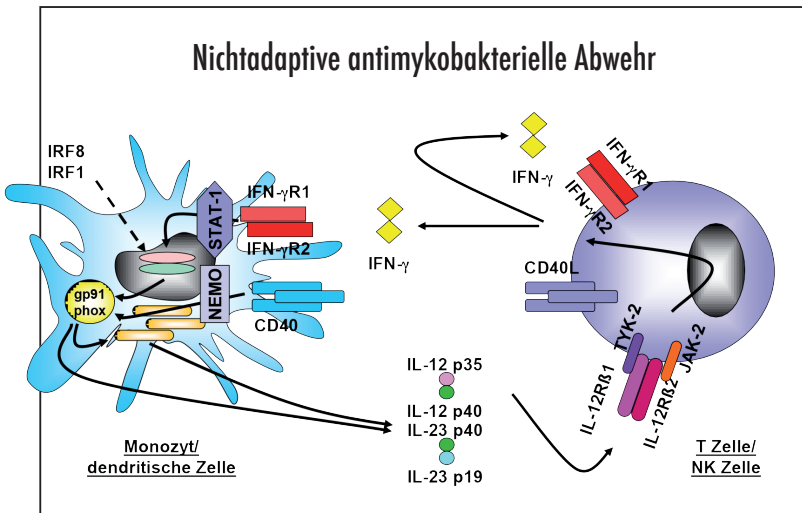


Abb. 1: Mechanismen der nicht adaptiven antimykobakteriellen Abwehr. Weitere molekulare Mechanismen sind hier dargestellt. Eine mykobakterielle Infektion induziert die Produktion der heterodimeren Zytokine IL-12 und IL-23. Nach Reaktion mit dem entsprechenden heterodimeren Rezeptor auf NK- und T-Zellen wird die Synthese von Interferon- $\gamma$  stimuliert, das seinen heterodimeren Rezeptor zum einen auf T- und NK-Zellen, zum anderen auf Makrophagen und dendritischen Zellen findet. Über STAT-1 kommt es zur Aktivierung von antimykobakteriellen Genen, aber auch dem IL-12-Gen, zu dessen Transkription auch IRF8, ein durch Interferon induzierbarer Transkriptionsfaktor, benötigt wird. Parallel und synergistisch wirken Signale, die nach Reaktion von CD40 und CD40-Ligand über NEMO vermittelt werden. Die Phagozytotoxikase gp91phox wird durch die Zellaktivierung enzymatisch aktiv, ist aber möglicherweise (bisher noch nicht gesichert) auch für die Freisetzung von IL-12 erforderlich (Abb. modifiziert nach [3]).

## Defekte der natürlichen Mykobakterienabwehr in der IUIS-Klassifikation

Gen	Vererbungsmodus	Defekt	Protein
IL-12 $\beta$	AR	C	E-
IL-12 $\beta$ 1	AR	C	E-
	AR	C	E+
	AR	P	E+
IFN $\gamma$ R1	AR	C	E-
	AR	C	E+
	AD	P	E++
IFN $\gamma$ R2	AR	C	E-
	AR	C	E+
	AR	P	E+
STAT1	AD	P	E+P-
	AD	P	E+B+P-
NEMO	XR	P	E+

Tab. 1. AD = autosomal dominant, AR = autosomal rezessiv, XR = autosomal rezessiv, C = kompletter Defekt, P = partieller Defekt, E+ = mutierte Proteine sind exprimiert oder, E-, sind es nicht. P- = Protein wird nach IFN- $\gamma$  Stimulation nicht phosphoryliert, P+B- = Phosphorylierung ist möglich, die DNA-Bindung aber nicht

zeigt, welche zentrale Rolle den dendritischen Zellen bei der Mykobakterienabwehr zukommt.

Bei zwei Defekten lassen sich im Blut gar keine dendritischen Zellen nachweisen:

### IRF8-Defekt

Hambleton et al. [5] beschrieben 2011 ein Kind mit disseminierter BCGitis, bei dem eine Stammzelltransplantation (Tx) durchgeführt worden war, sowie andere Patienten mit BCGitis ohne Tx. Bei allen wurden sowohl das monozytäre Kompartiment wie auch das der dendritischen Zellen (DZ) auf Mutationen analysiert. Zwei Mutationen wurden gefunden. Zum einen eine autosomal-rezessive Form, bei der Monozyten und DZ komplett fehlten, zum anderen eine autosomal-dominante Form, die klinisch milder verlief, und bei der nur die DZ fehlten. Funktionell war das zentrale Problem, dass der Transkriptionsfaktor IRF8 nicht an die DNA binden konnte.

### GATA2-Defekt (MonoMAC)

Vinh et al. [7] und Hsu et al. [6] beschrieben Patienten, die im frühen Erwachsenenalter disseminierte Infektionen mit nicht tuberkulösen Mykobakterien (NTM), HPV und/oder Pilzen durchgemacht hatten. Im peripheren Blut zeigte sich eine Verminderung oder Abwesenheit von Monozyten, NK-Zellen und B-Zellen. Zudem fand sich eine starke Neigung zur Entwicklung von Myelodysplasie (MDS)/akuter myeloischer Leukämie (AML) bei fast der Hälfte der Patienten. Erstaunlich häufig war auch eine pulmonale Alveolarproteinose zu beobachten. Die Erkrankung war gelegentlich familiär, ein autosomal dominanter Erbgang war wahrscheinlich. Schließlich konnte der genetische Defekt bei GATA2 identifiziert werden.

Bei den folgenden Defekten sind dendritische Zellen im Blut nachweisbar, der Defekt macht sich aber funktionell bemerkbar:

### Selektiver CYBB-Defekt in Makrophagen

Bustamante et al. [4] beschrieben 2011

zwei Familien, bei denen männliche Erwachsene eine selektive Anfälligkeit gegenüber atypischen Mykobakterien entwickelten. Diese Patienten hatten eine Mutation für CYBB in der Keimbahn. Das Gen kodiert für gp91 der Phagozytenoxidase, also das Enzym, das bei der X-chromosomal septischen Granulomatose fehlt. Erstaunlicherweise zeigte sich das Fehlen des oxidativen Bursts nur in von Monozyten abgeleiteten Makrophagen, nicht dagegen in Granulozyten und Monozyten. Dadurch erklärt sich, dass das klinische Bild nicht dem der septischen Granulomatose entspricht.

### ISG15-Defekt

Dieses Krankheitsbild wurde auch 2012 von Bogunovic et al. [1] beschrieben. ISG15 ist ein durch Typ-I-Interferone induzierbares intrazelluläres Protein, das an verschiedene andere Proteine binden kann. Sezerniertes ISG15 trägt zur Bildung von IFNen bei, das Fehlen von ISG15 führt daher zur verminderten Bildung derselben. Dadurch lässt sich erklären, warum die Patienten (ein 15-jähriges Mädchen aus der Türkei und ein 12-jähriger Junge aus dem Iran, beide aus konsanguiner Ehe) durch eine selektive Anfälligkeit gegenüber Mykobakterien aufgefallen sind, nicht aber durch besondere virale Infektionen. Die beschriebenen Mutationen führen zum Verlust der Expression von ISG15.

### Differenzialdiagnose

Bereits beim APECED hatte ich darauf hingewiesen, dass neutralisierende Antikörper gegen Zytokine wie IL-17 zur Candidiasis führen können. Dasselbe gilt für die schon mehrfach beschriebenen Autoantikörper gegen Interferon, die bereits länger bekannt sind, aber erst kürzlich bei einem großen Kollektiv asiatischer Patienten bestätigt werden konnten [2]).

*Prof. Dr. med. Volker Wahn  
Leiter der Sektion Infektionsimmunologie,  
Klinik für Pädiatrie m. S. Pneumologie  
und Immunologie, Charité Universitäts-  
medizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum  
Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin  
E-Mail: Volker.Wahn@charite.de*

### Literatur

[1] Bogunovic D, Byun M, Durfee LA, Abhyankar A, Sanal O, Mansouri D, Salem S, Radovanovic I, Grant AV, Adimi P, Mansouri N, Okada S, Bryant VL, Kong XF, Kreins A, Velez MM, Boisson B, Khalilzadeh S, Ozcelik U, Darazam IA, Schoggins JW, Rice CM, Al-Muhsen S, Behr M, Vogt G, Puel A, Bustamante J, Gros P, Huibregtse JM, Abel L, Boisson-Dupuis S, Casanova JL. Mycobacterial disease and impaired IFN- $\gamma$  immunity in humans with inherited ISG15 deficiency. *Science* 2012 Sep 28; 337 (6102): 1684–8

[2] Browne SK, Burbelo PD, Chetchotaisak P, Suputtamongkol Y, Kiertiburanakul S, Shaw PA, Kirk JL, Jutivorakool K, Zaman R, Ding L, Hsu AP, Patel SY, Olivier KN, Lulitanond V, Mootsikapun P, Anunnatsiri S, Angkasekwina N, Sathapatayavongs B, Hsueh PR, Shieh CC, Brown MR, Thongnoppakhun W, Claypool R, Sampaio EP, Thepthai C, Waywa D, Dacombe C, Reizes Y, Zelazny AM, Saleeb P, Rosen LB, Mo A, Iadarola M, Holland SM. Adult-onset immunodeficiency in Thailand and Taiwan. *N Engl J Med* 2012 Aug 23; 367 (8): 725–34

[3] Bustamante J, Picard C, Boisson-Dupuis S, Abel L, Casanova JL. Genetic lessons learned from X-linked Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2011 Dec; 1246: 92–101.

[4] Bustamante J, Arias AA, Vogt G, Picard C, Galicia LB, Prando C, Grant AV, Marchal CC, Hubeau M, Chaggier A, de Beaucoudrey L, Puel A, Feinberg J, Valinetz E, Jannièrè L, Besse C, Boland A, Brisseau JM, Blanche S, Lortholary O, Fieschi C, Emile JF, Boisson-Dupuis S, Al-Muhsen S, Woda B, Newburger PE, Condino-Neto A, Dinayer MC, Abel L, Casanova JL. Germline CYBB mutations that selectively affect macrophages in kindreds with X-linked predisposition to tuberculous mycobacterial disease. *Nat Immunol* 2011 Mar; 12 (3): 213–21

[5] Hambleton S, Salem S, Bustamante J, Bigley V, Boisson-Dupuis S, Azevedo J, Fortin A, Haniffa M, Ceron-Gutierrez L, Bacon CM, Menon G, Trouillet C, McDonald D, Carey P, Ginhoux F, Alsina L, Zumwalt TJ, Kong XF, Kumararatne D, Butler K, Hubeau M, Feinberg J, Al-Muhsen S, Cant A, Abel L, Chaussabel D, Doffinger R, Talesnik E, Grumach A, Duarte A, Abarca K, Moraes-Vasconcelos D, Burk D, Berghuis A, Geissmann F, Collin M, Casanova JL, Gros P. IRF8 mutations and human dendritic-cell immunodeficiency. *N Engl J Med* 2011 Jul 14; 365 (2): 127–38

[6] Hsu AP, Sampaio EP, Khan J, Calvo KR, Lemieux JE, Patel SY, Frucht DM, Vinh DC, Auth RD, Freeman AF, Olivier KN, Uzel G, Zerbe CS, Spalding C, Pittaluga S, Raffeld M, Kuhns DB, Ding L, Paulson ML, Marciano BE, Gea-Banacloche JC, Orange JS, Cuellar-Rodriguez J, Hickstein DD, Holland SM. Mutations in GATA2 are associated with the autosomal dominant and sporadic monocytopenia and mycobacterial infection (MonoMAC) syndrome. *Blood* 2011 Sep 8; 118 (10): 2653–5

[7] Vinh DC, Patel SY, Uzel G, Anderson VL, Freeman AF, Olivier KN, Spalding C, Hughes S, Pittaluga S, Raffeld M, Sorbara LR, Elloumi HZ, Kuhns DB, Turner ML, Cowen EW, Fink D, Long-Priel D, Hsu AP, Ding L, Paulson ML, Whitney AR, Sampaio EP, Frucht DM, DeLeo FR, Holland SM. Autosomal dominant and sporadic monocytopenia with susceptibility to mycobacteria, fungi, papillomaviruses, and myelodysplasia. *Blood* 2010 Feb 25; 115 (8): 1519–29

*Weiterführende Informationen finden sich in diesem VIDEO*

*Pädiatrische Allergologie · 16 · 1/2013*