

SERIE: NEUE IMMUNDEFEKTE (17)

Kaposi-Sarkom nicht nur bei HIV-Infektion: OX40, STIM1 u. a. Defekte

Volker Wahn, Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie

Das Kaposi-Sarkom (KS), ein Tumor ausgelöst durch das humane Herpesvirus Typ 8 (HHV8), ist den meisten Lesern als endothelialer Tumor und typische AIDS-Manifestation bekannt. 2013 wurde von Byun et al. ein neuer angeborener Immundefekt beschrieben, der verdeutlicht hat, dass auch angeborene Immundefekte als Ursache eines Kaposi-Sarkoms mit in Erwägung gezogen werden müssen [3].

Das KS ist beim Kind eine Rarität, auch bei HIV-infizierten Kindern (Abb. 1, Abb. 2). Noch seltener ist es in Abwesenheit einer HIV-Infektion. Bisher wurden nur 3 Kinder mit angeborenen Immundefekten und KS beschrieben:

1. Ein türkisches Kind mit autosomal rezessivem komplettem IFN- γ Rezeptor-1 (IFN- γ R1) Defekt hatte neben dem KS eine mykobakterielle Erkrankung.
2. Ein tunesisches Kind mit Wiskott-Aldrich-Syndrom hatte neben dem KS ein EBV-Lymphom (EBV: Epstein-

Barr-Virus). Hier lag somit keine isolierte Anfälligkeit gegenüber dem KS vor.

3. Nur das dritte Kind, ebenfalls aus der Türkei, bei dem ein STIM1-Defekt (STIM: stromal interaction molecule) zugrunde lag, erkrankte isoliert am KS mit fatalem Ausgang.

Bei der Indexpatientin von Byun et al. (2013) handelte es sich um eine 1994 geborene Frau aus einer konsanguinen Familie, bei der sich bereits mit 9 Jahren ein klassisches KS entwickelt hatte [3]. Daneben litt

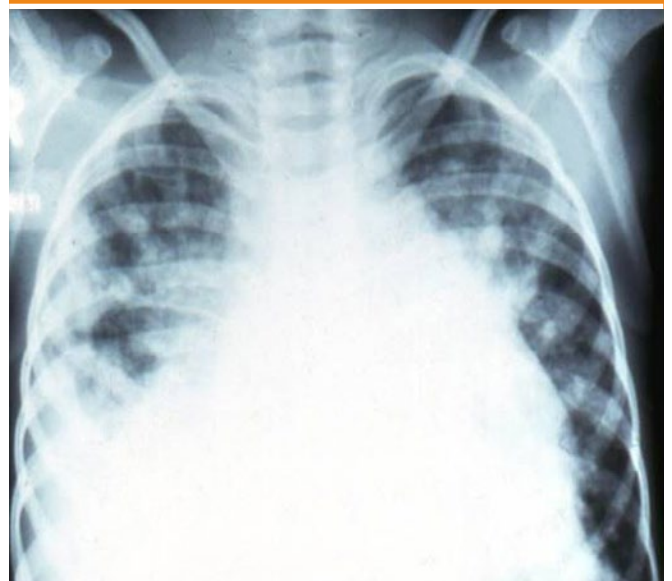
sie an einer Leishmaniose, die aber erfolgreich behandelt werden konnte. HIV-Tests waren negativ. Weitere Details finden sich bei Sahin et al. (2010) [6]. Bei der Patientin 3 hat sich ein OX40-Defekt herausgestellt; dieser soll hier näher diskutiert werden.

Aufwendige genetische Analysen führten bei dieser Patientin zur Identifizierung eines homozygoten Defekts bei dem Gen *TNFRSF4*, welches für OX40 (CD134) kodiert. OX40 ist ein kostimulatorisches Oberflächenmolekül von T-Zellen, das bei der Bildung der immunologischen Synap-

Abbildung 1. Kaposi-Sarkom über dem Sternum bei einem 3-jährigen Mädchen mit AIDS



Abbildung 2. Thoraxaufnahme desselben 3-jährigen Mädchens mit Hämoptysen als Zeichen des pulmonalen Befalls durch ein Kaposi-Sarkom



se exprimiert wird und mit zu einer lang anhaltenden T-Zell-Stimulation und damit Immunität beitragen kann. Abbildung 3 illustriert das schematisch. Die Patientin wies eine Missense-Mutation auf, die eine stark reduzierte Expression von OX40 in aktivierten T-Zellen zur Folge hatte. Damit einher ging ein Funktionsverlust im Sinne einer Loss-of-Function-Mutation. Eine Bindung an den OX40-Liganden auf antigenpräsentierenden Zellen ist damit unmöglich. Trotz fehlender Expression von OX40 auf der Zellmembran war im Gegensatz dazu intrazellulär im endoplasmatischen Retikulum OX40 vermehrt nachweisbar, sodass eine Störung der zellulären Expression auf der Zelloberfläche angenommen werden musste.

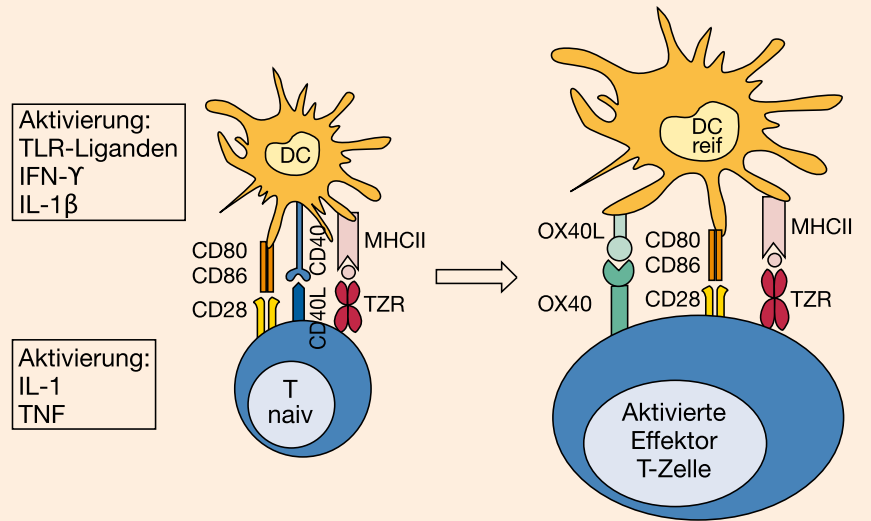
Die immunologischen Veränderungen bei der Patientin waren eher subtil. Naive CD4-T-Zellen waren vermehrt, während insbesondere die nicht-naive CD45RA-CCR7-Effektor-Memory-Population vermindert war. In vitro konnte mit verschiedenen Antigenen keine Produktion von Interferon- γ induziert werden. Im B-Zell-Kompartiment waren zwar die Memory-B-Zellen vermindert, die Antikörperbildung allerdings intakt.

Was nun hat OX40 mit der Entwicklung des KS zu tun? Neben der Störung im Bereich der CD4⁺-T-Zellen dürfte der defizienten OX40-OX40L-Interaktion zwischen CD4⁺-T-Zellen und HHV8-infizierten Endothelzellen als den antigenpräsentierenden Zellen eine wesentliche Rolle zukommen. Der OX40-Ligand ist immunhistologisch auf Endothelien im Bereich eines KS verstärkt exprimiert, was vielleicht einen Versuch der immunologischen Tumorabwehr darstellt.

Andere Primäre Immundefekte (PID) bei familiärem KS

Natürlich wird man bei jedem KS in erster Linie an eine HIV-Infektion denken und

Abbildung 3. Expression von OX40



Die optimale Aktivierung von naiven T-Zellen über die immunologische Synapse nach Erkennung eines präsentierten Peptids auf antigenpräsentierenden Zellen (APC) erfordert Signale von kostimulatorischen Molekülen wie CD28-CD80/CD86, CD27-CD70 (nicht abgebildet) und CD40L-CD40. Zusätzlich sind Adhäsionsmoleküle beteiligt, welche die immunologische Synapse stabilisieren. Nach der Antigenstimulation in Verbindung mit den Signalen über das kostimulierende CD28 regulieren die aktivierten T-Zellen u.a. OX40 hoch, das seinerseits an OX40-Ligand (OX40L) auf APCs bindet. T-Zellen werden zusätzlich durch Zytokine wie IL-2 und TNF aus APCs (z.B. dendritische Zellen) aktiviert. Auch Endothelzellen können wie die dendritischen Zellen als APC fungieren. Es wird vermutet, dass die Expression von OX40 auf T-Zellen zusätzlich erforderlich sein könnte, um optimalen Kontakt zu OX40L auf den Endothelzellen zu bekommen und so antivirale Mechanismen der Endothelzelle zu stimulieren (TZR: T-Zell-Rezeptor).

Zusätzliche Informationen finden Sie in diesem VIDEO

modifiziert nach [7]

ggf. die Mutter und das Kind untersuchen. Es gibt aber wie oben erwähnt weitere PID ohne Nachweis einer HIV-Infektion, bei denen über ein KS berichtet wurde:

- Wiskott-Aldrich-Syndrom [5],
- IFN γ R1-Defekt [4],
- STIM1-Defekt [2] und
- STAT4-Defekt [1].

Zusammen mit dem OX40-Defekt müssen diese differenzialdiagnostisch beachtet werden. Vermutlich existieren weitere Suszeptibilitätsloci.

Literatur

- 1 Aavikko M, Kaasinen E, Nieminen JK et al. Whole-Genome Sequencing Identifies STAT4 as a Putative Susceptibility Gene in Classic Kaposi Sarcoma. *J Infect Dis.* 2015; 211(11): 1842-51
- 2 Byun M, Abhyankar A, Lelarge V et al. Whole-exome sequencing-based discovery of STIM1 deficiency in a child with fatal classic Kaposi sarcoma. *J Exp Med.* 2010; 207(11): 2307-12
- 3 Byun M, Ma CS, Akçay A, Pedergrana V et al. Inherited human OX40 deficiency underlying classic Kaposi sarcoma of childhood. *J Exp Med.* 2013; 210(9): 1743-59
- 4 Camcioglu Y, Picard C, Lacoste V et al. HHV-8-associated Kaposi sarcoma in a child with IFN γ R1 deficiency. *J Pediatr* 2004; 144: 519-23
- 5 Picard C, Mellouli F, Duprez R et al. Kaposi's sarcoma in a child with Wiskott-Aldrich syndrome. *Eur J Pediatr* 2006; 165(7): 453-7
- 6 Sahin G, Palanduz A, Aydogan G et al. Classic Kaposi sarcoma in 3 unrelated Turkish children born to consanguineous kindreds. *Pediatrics* 2010; 125(3): e704-8
- 7 Sugamura K, Ishii N, Weinberg AD. Therapeutic targeting of the effector T-cell co-stimulatory molecule OX40. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 420-431

Prof. Dr. med. Volker Wahn

Charité Universitätsmedizin Berlin
Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt
Pneumologie und Immunologie
Augustenburger Platz 1 | 13353 Berlin
volker.wahn@charite.de