

SERIE: NEUE IMMUNDEFEKTE (25)

Immundefekte mit gestörter Immunität gegen Epstein-Barr-Virus (EBV)

Volker Wahn, Berlin

Die Infektion mit EBV (= Humanes Herpesvirus 4, HHV 4) wird von fast 100 % der einheimischen Bevölkerung im Laufe des Lebens erworben. Dabei verläuft die akute Infektion oft asymptomatisch oder als Pfeiffer'sches-Drüsenfieber. EBV verbleibt danach lebenslang im Körper. Ein gesundes Immunsystem verhindert dessen Reaktivierung. Bei angeborenen monogenen Defekten, aber auch bei erworbenen Immundefekten (Immunsuppressiva, HIV-Infektion) sind die Mechanismen dieser Reaktivierungskontrolle gestört. Eine EBV-Reaktivierung kann dann zu lebensbedrohlichen Zuständen führen, wie unten in Abbildung 3 verdeutlicht.

Nach der Beschreibung der Pathophysiologie der EBV-Infektion stehen im Fokus dieses Beitrags nur die **angeborenen Erkrankungen**. Von diesen zeigen einige eine weitgehend selektive Anfälligkeit gegenüber EBV, bei anderen besteht zusätzlich eine Anfälligkeit auch gegenüber anderen Infektionserregern. Drei der in den letzten Monaten beschriebenen Defekte sollen exemplarisch skizziert werden.

Pathophysiologie der EBV-Infektion

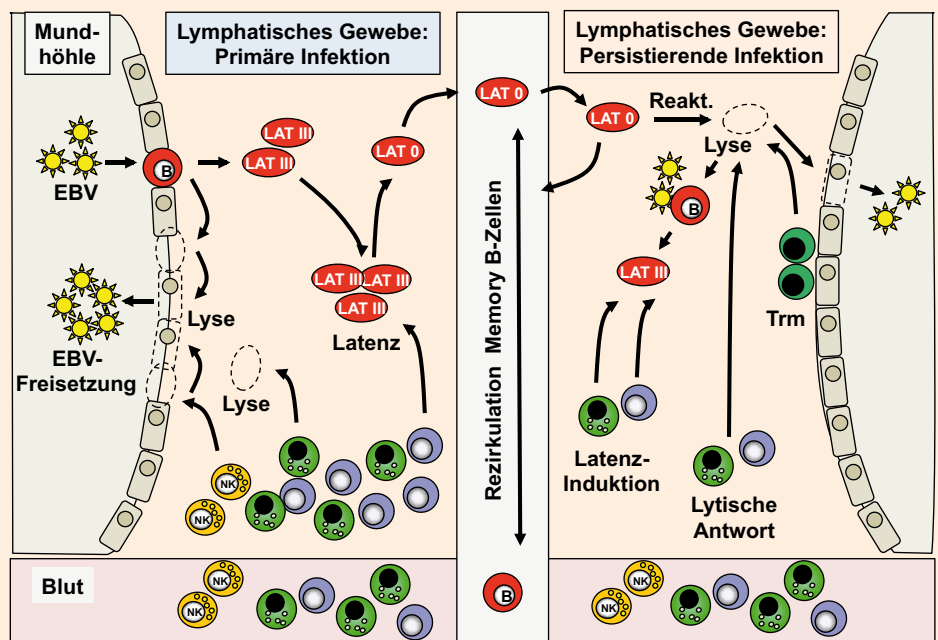
Um zu verstehen, wie sich zumindest einige primären Immundefekte auswirken

können, sollen zunächst die normalen Abläufe bei der EBV-Infektion skizziert werden, die nicht mit primären Immundefekten assoziiert sind (Abb. 1, 2).

Liegt nun ein primärer Immundefekt vor, muss mit deutlich veränderten Verläufen einer EBV-Infektion gerechnet werden. Im Vordergrund stehen die Hämophago-

Abbildung 1. EBV-Infektion und Viruspersistenz in den Tonsillen

An den Frühstadien der Infektion sind vermutlich Epithel- und infiltrierende B-Zellen beteiligt. B-Zellen exprimieren an der Oberfläche CD21, das als EBV-Rezeptor fungiert. Kommt es zu einer lytischen Infektion, werden große Virusmengen freigesetzt. Es kann aber auch zu einer latenten Infektion (Latenzprogramm III, LAT III) innerhalb des lymphatischen Gewebes kommen mit Proliferation der infizierten Zellen. Beim Latenzprogramm II (nicht dargestellt) werden nur EBNA1 und LMPs exprimiert, beim Programm I nur EBNA1. Viruspersistenz wird dadurch erreicht, dass virale DNA in ringförmiger Form in Memory-B-Zellen verbleibt, ohne dass aber virale Proteine exprimiert werden (LAT 0). Virusinfizierte Memory-B-Zellen rezirkulieren ständig zwischen Blut und oropharyngealem lymphatischem Gewebe. Bei einer Reaktivierung können dann neue Viruspartikel synthetisiert werden als mögliche Ausgangspunkte für eine erneute Infektion. Bei immunkompetenten



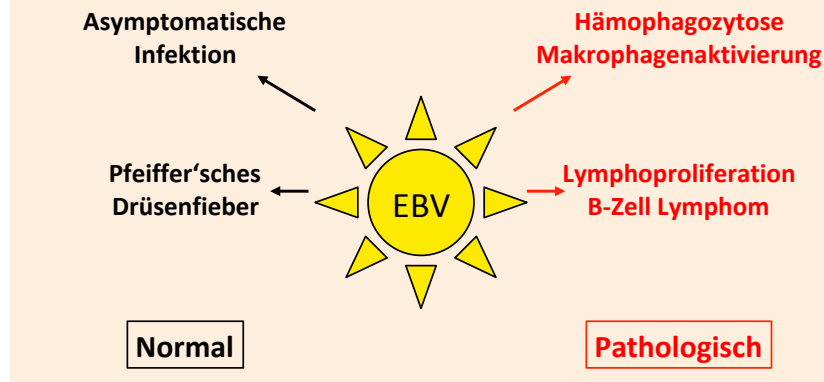
Individuen werden sowohl die lytische Phase der Infektion als auch die Viruslatenz und damit die B-Zell-Proliferation durch das Immunsystem kontrolliert, in erster Linie durch EBV-spezifische CD4- (blau) und CD8-Zellen (grün) sowie durch NK-Zellen (NK). All diese Zellen werden durch EBV-spezifische Proteine induziert und aktiviert. Sind alle Immunantworten intakt, kann eine unkontrollierte Infektion verhindert werden. Im Zuge der Ausheilung der Infektion schrumpft zwar der T-Zell-Pool insgesamt, es verbleiben aber zirkulierende Memory-T-Zellen sowie im Gewebe residente Memory-T-Zellen (Trm).

modifiziert nach [10]

Abbildung 2. Angina lacunaris bei Pfeiffer'schem Drüsenfieber



Abbildung 3. Mögliche Verläufe nach Infektion mit EBV



© V. Wahn

zytose mit Makrophagenaktivierung und lymphoproliferative Erkrankungen, v. a. B-Zell-Lymphome (Abb. 3).

Die eigentlichen immunpathologischen Reaktionen der zwei Verlaufsformen sind in Abbildung 4 verdeutlicht.

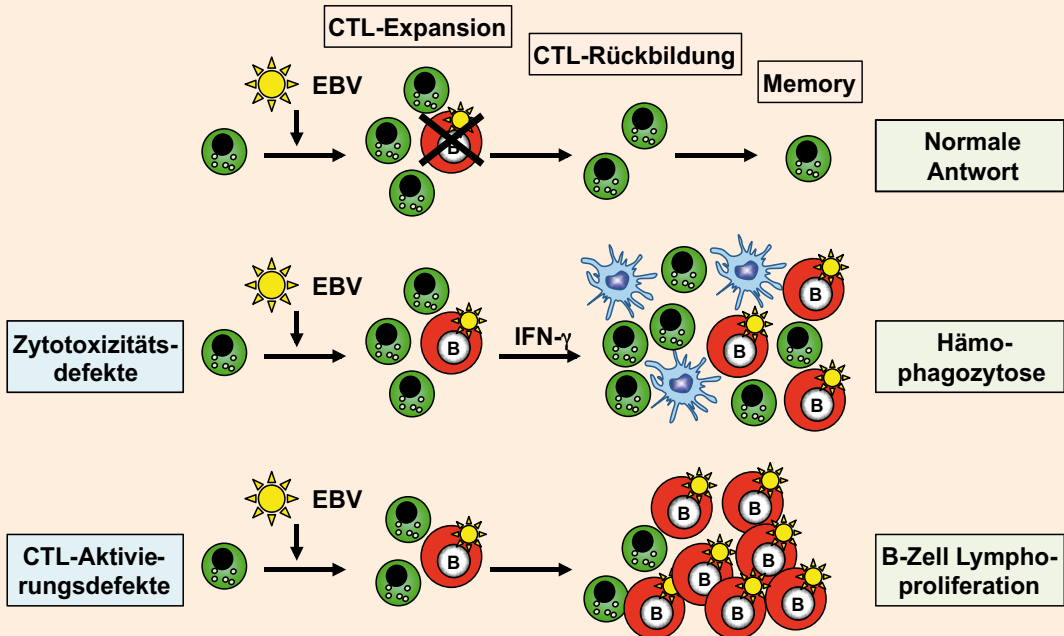
Fazit: Bei pathologischen Verläufen der EBV-Infektion, bei der Ursachen wie eine HIV-Infektion oder eine bekannte immunsuppressive Therapie nicht vorliegen, sollte nach genetisch bedingten Immundefekten gesucht werden.

EBV-Infektionen und monogene Immundefekte

Im Folgenden seien drei neue monogene Immundefekte vorgestellt, in deren Zusammenhang die oben beschriebenen Verlaufsformen beobachtet wurden.

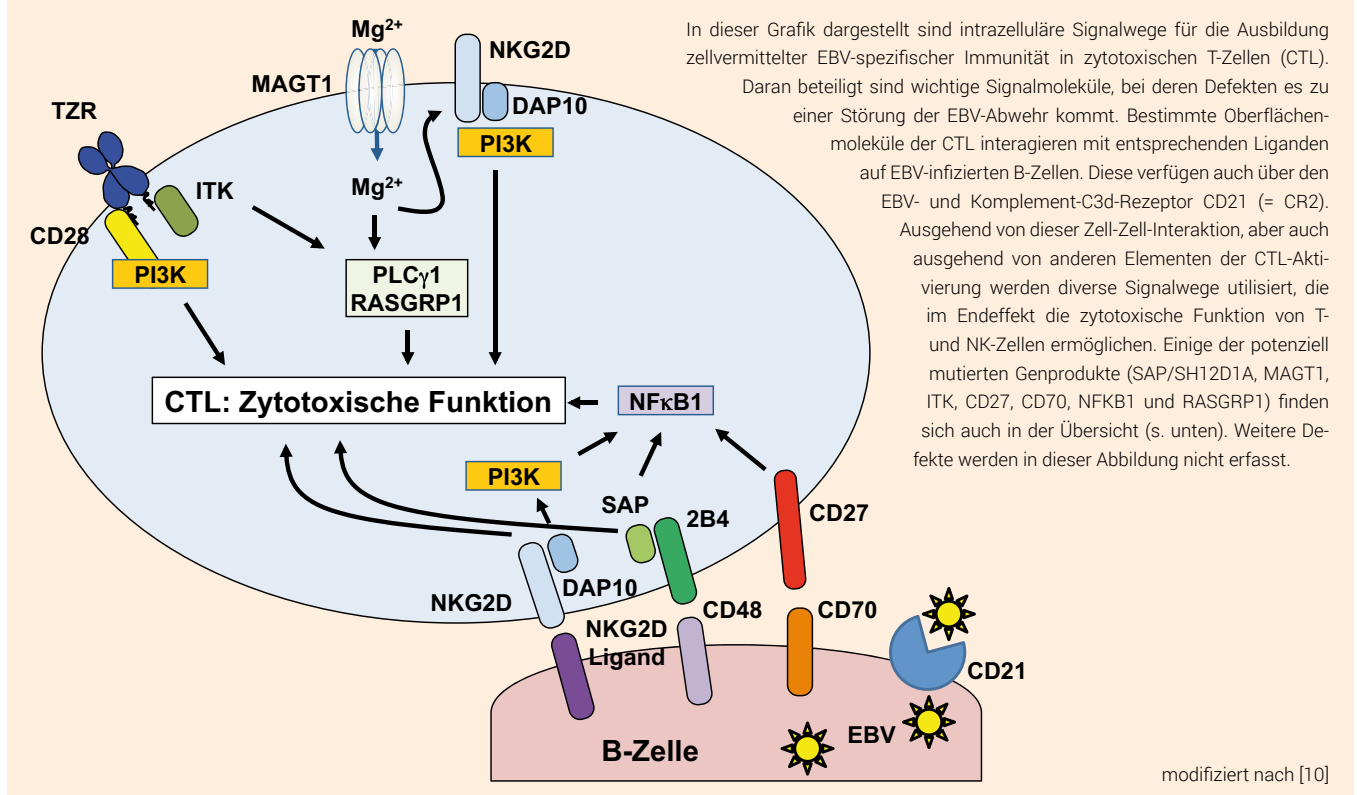
Abbildung 4. Mögliche Reaktionen auf eine EBV-Infektion

Im Normalfall werden B-Zellen mit EBV infiziert, die infizierten Zellen dann durch zytotoxische T-Zellen (CTL) erkannt. CTL erhalten Signale z.B. über CD27 und CD70, die deren Proliferation auslösen. Infizierte B-Zellen werden dann entweder lysiert oder in ein latentes Infektionsstadium (LAT III) überführt. CTL bilden sich nach Überwindung der Infektion zurück und entwickeln ein Gedächtnis. Bei Zytotoxizitätsdefekten (z. B. SAP = SLAM associated protein) können infizierte B-Zellen nicht abgetötet werden. Es kommt zu unkontrollierter T-Zell-Aktivierung mit verstärkter Produktion von Interferon- γ . Dieses kann zu T-Zell-vermittelter Immunpathologie und Makrophagenaktivierung führen. Bei Defekten der CTL-Aktivierung (z.B. CD27 oder CD70) kann die B-Zell-Proliferation nicht kontrolliert werden, es kommt daher zur abnormen, teilweise malignen Lymphoproliferation. (modifiziert nach [2])



Bei Defekten der CTL-Aktivierung (z.B. CD27 oder CD70) kann die B-Zell-Proliferation nicht kontrolliert werden, es kommt daher zur abnormen, teilweise malignen Lymphoproliferation. (modifiziert nach [2])

Abbildung 5. Intrazelluläre Signalwege der EBV-spezifischen Immunität



Homozygote LOF-Mutation bei *IFIH1*

Zaki et al. beschrieben ein Kind, bei dem zunächst ein 3-Phosphoglyceratdehydrogenase-Mangel, eine Stoffwechselerkrankung, diagnostiziert wurde [12]. Da das Kind konsanguiner Eltern aber an gehäuft Atemwegsinfektionen sowie an einer EBV-Reaktivierung litt, wurde mittels Whole Exome Sequencing nach weiteren Gendefekten gesucht. Dabei fand sich eine homozygote LOF-Mutation (LOF: loss of function) bei *IFIH1*. Das Genprodukt MDA5 erkennt intrazellulär virale Doppelstrang-RNA und triggert so den antiviralen Typ-I-Interferon-Weg. Die Anfälligkeit gegenüber Viren stand im Kontrast zur heterozygoten *IFIH1*-GOF-Mutation (GOF: gain of function), die klinisch zur Autoimmunität führt. Zwei weitere Publikationen bestätigen zwar die pathologische Anfälligkeit gegenüber respiratorischen Viren, nicht aber die gegenüber EBV [1, 3]. Somit muss man noch gewisse

Vorbehalte haben, die Anfälligkeit gegenüber EBV als konstitutiv für diesen Defekt anzusehen.

Homozygoter RASGRP1-Defekt

Die Erstbeschreibung des RASGRP1-Defekts (Ras guanyl nucleotide releasing protein 1) geht auf Salzer et al. zurück [6]. Der einer konsanguinen Familie entstammende Indexpatient litt an rezidivierenden bakteriellen und viralen Infektionen. Immunologisch fand sich ein kombinierter B-/T-Zell-Defekt mit Störungen von Aktivierung, Proliferation und Motilität. Auch die Zytotoxizität von NK-Zellen war gestört. Das Genprodukt RASGRP1 spielt eine wichtige Rolle u.a. bei der intrazellulären Signalübertragung nach Triggerung über den T-Zell-Rezeptor (Abb. 4).

Der zweite beschriebene Patient zeigte ähnliche immunologische Befunde und

litt zunächst an schweren Infektionen und einem Evans-Syndrom, später an einer EBV-induzierten Lymphoproliferation, schließlich einem EBV-positiven B-Zell-Lymphom [5]. Hautveränderungen im Sinne einer Epidermodysplasia verruciformis (HPV-Infektion) kamen hinzu. Das Kind verstarb, bevor eine Stammzelltransplantation durchgeführt werden konnte, die einzige derzeit denkbare kurative Maßnahme. Auch eine Präsentation im Sinne eines ALPS-ähnlichen Krankheitsbildes ist möglich [4].

Homozygoter Defekt bei *CARMIL2/RLTPR*

Wang et al. beschrieben 2016 den *CARMIL2/RLTPR*-Defekt (capping protein regulator and myosin 1 linker 2/RGD, leucine-rich repeat, tropomodulin and proline-rich containing protein) unter dem Gennamen *RLTPR* bei 6 Patienten

Übersicht. Genetisch bedingte Immundefekte mit gestörter EBV-Abwehr

Primäre Immundefekte mit gestörter EBV-Abwehr

I XLP-1 (SH2D1A)	I ZAP-70	I LRBA	I MCM4
I XLP-2 (XIAP)	I NFKB1	I Coronin 1A	I MDA5/IFIH1
I ITK	I PIK3CD	I ALPS-FAS	I UNC13D
I MAGT1 (X-MEN)	(aktivierte PI3K- δ , APDS)	I FAAP24	I Chediak-Higashi-Syndrom
I CD27	I PI3KR1	I MST1 (STK4)	I Ataxia teleangiectatica
I CD70	I PRKCD	I RAG1/2	I Wiskott-Aldrich-Syndrom
I CARMIL2	I RASGRP1	I JAK3	I WHIM-Syndrom
I CTPS1	I GATA2	I Artemis	I DiGeorge-Syndrom
I CTPS2?	I DOCK8	I DNA-Ligase IV	

ohne Anspruch auf Vollständigkeit, nach [7]

aus 3 verschiedenen Familien [11]. Die Patienten zeigten kutane und pulmonale Allergien, aber auch invasive Infektionen durch *Mycobacterium tuberculosis* sowie eine mukokutane Candidiasis. Immunologisch fanden sich ein Immundefekt mit Störung der CD28-vermittelten T-Zell-Kostimulation sowie eine Störung der NF κ B-Aktivierung nach Stimulation von B-Zellen über den B-Zell-Rezeptor sowie gestörter Antikörperbildung. Es lag also ein kombinierter Defekt vor. Weitere Patienten wurden von Sorte et al. veröffentlicht [9]. Die hierbei beschriebenen 4 Patienten zeigten keine EBV-assoziierten Probleme, aber Infektionen mit HPV (Warzen) und Mollusken. Die immuno-

logischen Befunde waren ähnlich den von Wang et al. [11] und später Schober et al. [8] beschriebenen. Schober et al. beschrieben 4 Kinder mit EBV-positiven Tumoren der glatten Muskulatur und homozygoten LOF-Mutationen bei *CARMIL2* (= *RLTPR*). Die betroffenen Patienten hatten immunologisch keine regulatorischen T-Zellen ohne Zeichen von Autoimmunität, zeigten eine Störung der CD28-vermittelten Kostimulation der T-Zellen sowie weitere T-zelluläre Funktionsdefizite. Diese 3 Arbeiten zeigen, dass das Spektrum der klinischen Präsentation dieses Defekts recht breit sein kann. Fraglos aber ist EBV klinisch relevant.

Weitere monogene Immundefekte mit gestörter EBV-Abwehr

Bezieht man diese neuen Defekte mit ein, sind im Moment die in der oben gezeigten Übersicht genannten monogenen Defekte als Ursache für unkontrollierte EBV-Infektionen bekannt. Vermutlich werden in den nächsten Jahren weitere Gendefekte dazu kommen.

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

Zusätzliche Informationen finden Sie in diesem VIDEO

Literatur

- 1 Asgari S, Schlapbach LJ, Anchisi S et al. Severe viral respiratory infections in children with IFIH1 loss-of-function mutations. *Proc. Natl. Acad. Sci U.S.A.* 2017; 114: 8342-8347
- 2 Fischer A. Vortrag bei der CSL Behring Summer School, Berlin, 23./24. Juni 2017
- 3 Lamborn IT, Jing H, Zhang Y et al. Recurrent rhinovirus infections in a child with inherited MDA5 deficiency. *J. Exp. Med* 2017; 214(7): 1949-1972
- 4 Mao H, Yang W, Latour S et al. RASGRP1 mutation in autoimmune lymphoproliferative syndrome-like disease. *J Allergy Clin Immunol* 2017 Nov 15. pii: S0091-6749(17)31756-6
- 5 Platt CD, Fried AJ, Hoyos-Bachiloglu R et al. Combined immunodeficiency with EBV positive B cell lymphoma and epidermodysplasia verruciformis due to a novel homozygous mutation in RASGRP1. *Clin Immunol* 2017; 183: 142-144
- 6 Salzer E, Cagdas D, Hons M et al. RASGRP1 deficiency causes immunodeficiency with impaired cytoskeletal dynamics. *Nat Immunol* 2016; 17(12): 1352-1360
- 7 Shabani M, Nichols KE, Rezaei N. Primary immunodeficiencies associated with EBV-Induced lymphoproliferative disorders. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 108: 109-127
- 8 Schober T, Magg T, Laschinger M et al. A human immunodeficiency syndrome caused by mutations in *CARMIL2*. *Nat Commun* 2017; 8: 14209.
- 9 Sorte HS, Osnes LT, Fevang B et al. A potential founder variant in *CARMIL2* / *RLTPR* in three Norwegian families with warts, molluscum contagiosum, and T-cell dysfunction. *Mol Genet Genomic Med* 2016; 4(6): 604-616
- 10 Tangye SG, Palendira U, Edwards ES. Human immunity against EBV-lessons from the clinic. *J Exp Med* 2017; 214(2): 269-283
- 11 Wang Y, Ma CS, Ling Y et al. Dual T cell- and B cell-intrinsic deficiency in humans with biallelic *RLTPR* mutations. *J Exp Med* 2016; 213(11): 2413-2435
- 12 Zaki M, Thoenes M, Kawalia A et al. Recurrent and Prolonged Infections in a Child with a Homozygous IFIH1 Nonsense Mutation. *Front Genet* 2017; 8: 130