

SERIE: NEUE IMMUNDEFEKTE (38)

Defekt des Komplementrezeptors CD55 (CHAPLE-Syndrom)

Volker Wahn, Berlin

Mit diesem Artikel wollen wir die Serie Immundefekte vorerst beenden und werden sie in einem anderen Format fortsetzen.

Es wurde in der Serie bereits zweimal über Defekte im Bereich des Komplementsystems berichtet (Heft 03/2016 und Heft 03/2020).

Hier nun soll ein neuer Defekt eines Komplementrezeptors diskutiert werden.

Breite klinische Symptomatik

Die Erstbeschreibung erfolgte 2017 [4]. Die Autoren fanden homozygote LOF-Mutationen (LOF: loss of function) in der Keimbahn bei 11 Patientinnen und Patienten, die zunächst durch Bauchschmerzen und Durchfälle aufgefallen waren. Im Verlauf zeigte sich dann das volle Krankheitsspektrum:

Häufig traten auf:

- Früh einsetzende Proteinverlustenteropathie bei primärer intestinaler Lymphangiektasie,
- Ödeme infolge einer Hypoproteinämie,
- Malabsorption.

Weniger häufig traten auf:

- Entzündliche Darmerkrankung,
- rezidivierende Infektionen,
- Thrombembolien.

Die Symptomatik wird als CHAPLE-Syndrom (hyperactivation of complement, angiopathic thrombosis, and protein-losing enteropathy) zusammengefasst. Mit Whole Exome Sequencing wurden die entsprechenden LOF-Varianten bei CD55 nachgewiesen. Komplement wird spontan aktiviert, einige Komponenten hatten sich spontan auf Zelloberflächen abgelagert. Das Anaphylatoxin C5a war erhöht.

Fast alle Patientinnen und Patienten hatten eine Hypogammaglobulinämie, vermutlich auf Basis eines intestinalen Proteinverlusts. Einzelne von ihnen wiesen eine pathologische Infektionsanfälligkeit auf.

Die auffälligen Komplementbefunde konnten mithilfe eines therapeutischen Antikörpers (Eculizumab) normalisiert werden.

2018 wurde ein weiterer Fall berichtet, der das mögliche klinische Spektrum erweiterte: Der beschriebene Patient hatte über 16 Jahre lang insgesamt 121 Episoden einer aseptischen Meningitis erlitten [2]. Erst nach diesen 16 Jahren entwickelte er eine paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, die die Autoren dann zur Diagnose eines kombinierten CD55/CD59-Mangels führte. Auf genetischer Ebene fand sich eine Keimbahnmutation bei PIGT (phosphatidylinositol glycan biosynthesis class T), einem Faktor, der den GPI-Anker (Glycosylphosphatidylinositol) auf CD55 (= DAF, decay accelerating factor) und CD59 überträgt (CD59 = MIRL, membrane inhibitor of reactive lysis, oder MAC-IP = MAC-inhibitory protein). Beide Faktoren hemmen die Komplementüberaktivierung. Auch hier besserte sich die Symptomatik auf Gabe von Eculizumab. Der therapeutische Nutzen dieses Antikörpers beim

CD55-Defekt konnte von Kurolap et al. über einen Zeitraum von 18 Monaten bestätigt werden [3].

Diese CD55-Mutationen in der Keimbahn müssen **abgegrenzt werden** von somatischen Mutationen bei CD55 und CD59, die mit der lange bekannten paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie assoziiert sind. Dieses nicht vererbte Krankheitsbild soll hier nicht diskutiert werden, auch wenn der Mechanismus der komplementvermittelten Hämolyse natürlich derselbe ist. Bei beiden Krankheitsbildern kommt es zu einer Kreuzaktivierung des Gerinnungssystems, was die Thromboseneigung erklärt. Im Folgenden wird erläutert, wie es zu den ansonsten unterschiedlichen Manifestationen kommt.

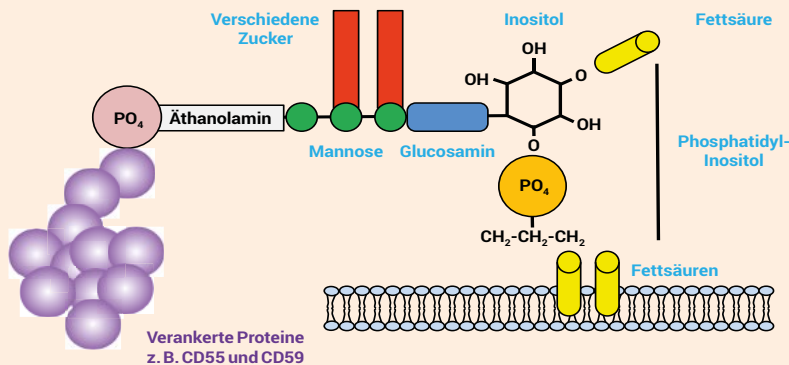
Welche Bedeutung haben CD55 und CD59?

Die Proteine CD55 und CD59 sind mit Glycosylphosphatidylinositol in der Zellmembran verankert (Abb. 1).

Die Rolle von CD55 bei der Komplementaktivierung wird in Abbildung 2 grob dargestellt.

Die Auswirkungen eines isolierten Defekts bei CD55 und des kombinierten CD55/CD59-Defekts sind etwas unterschiedlich (Abb. 3).

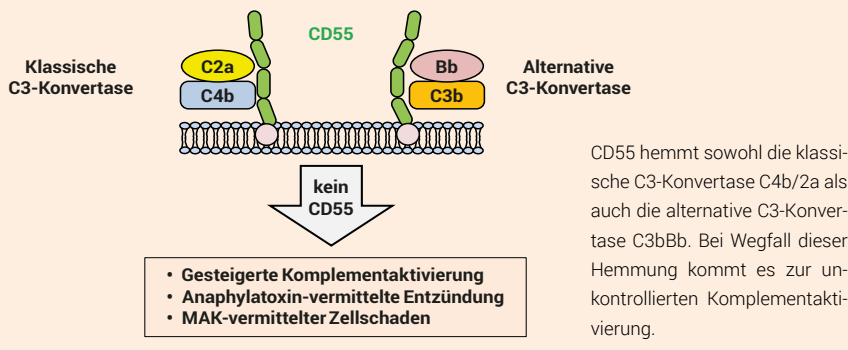
Abbildung 1. GPI-verankerte Proteine



In der Zellmembran sind Fettsäuren, Alkylfettsäuren oder Ceramid verankert und mit Phosphatidyl-Inositol verbunden. Es folgen nicht acetyliertes Glucosamin und einige Mannoseeinheiten, an die wiederum verschiedene Zucker gebunden sein können. Über Phosphoäthanolamin wird eine Verbindung zum C-terminalen Ende der Proteine hergestellt. (GPI = Glycosylphosphatidylinositol).

Nach Wikipedia

Abbildung 2. CD55-Defekt und Komplement



CD55 hemmt sowohl die klassische C3-Konvertase C4b/2a als auch die alternative C3-Konvertase C3bBb. Bei Wegfall dieser Hemmung kommt es zur unkontrollierten Komplementaktivierung.

Nach [4].

CD55 beeinflusst auch die T-Zell-Aktivierung, wie in Abbildung 4 gezeigt.

Die Pathogenese der Manifestationen am Darm wird in Abbildung 5 veranschaulicht.

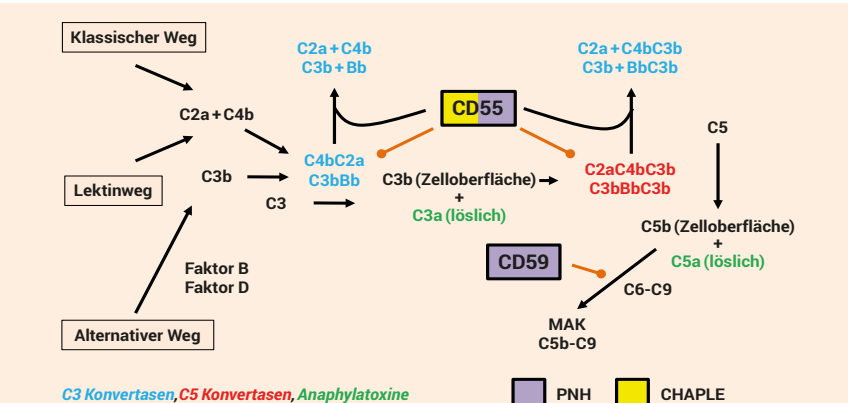
Am bekanntesten ist natürlich die spontane Hämolyse, die normalerweise durch CD55 und CD59 verhindert wird. Daher ist deren Rolle in Abbildung 6 dargestellt.

Fazit

Der homozygote CD55-Defekt (CHAPLE-Syndrom) ist ein komplexes Krankheitsbild. In Anbetracht einer pathologischen Infektionsanfälligkeit, möglicher Hypogammaglobulinämie und defizienter T-Zell-Kostimulation/IL-10-Produktion kann die Erkrankung als Immundefekt angesehen werden.

An dieser Stelle möchten wir Prof. Volker Wahn für die 38 Artikel zur Serie Neue Immundefekte danken. Alle Texte sind auf der [Homepage](#) zu finden. Wir freuen uns auf die weitere Zusammenarbeit.

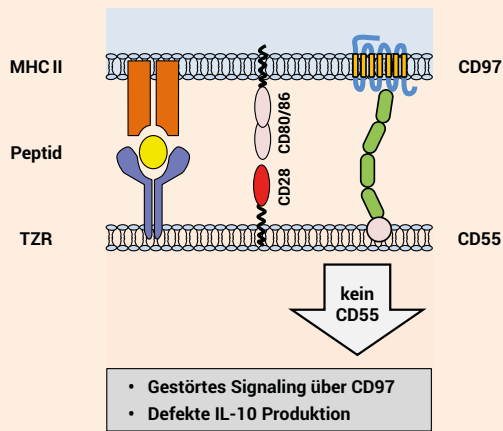
Abbildung 3. C-Regulation durch CD55 und CD59



Nach Aktivierung von Komplement über einen der 3 Aktivierungswege wird C3 mit Hilfe der C3-Konvertasen in C3a und C3b gespalten. C3b an der Zelloberfläche kann weiteres C3b anlagern unter Bildung der C5-Konvertase, die C5 in C5a und C5b spaltet. Nach und nach werden C6-C9 angelagert unter Bildung des Membranattackekomplexes MAK. CD55 inaktiviert beide C3- und C5-Konvertasen, CD59 den MAK. Beim CHAPLE-Syndrom fehlt nur CD55, bei der PNH CD55 und CD59, was die unterschiedlichen Krankheitsbilder erklärt.

Nach [4].

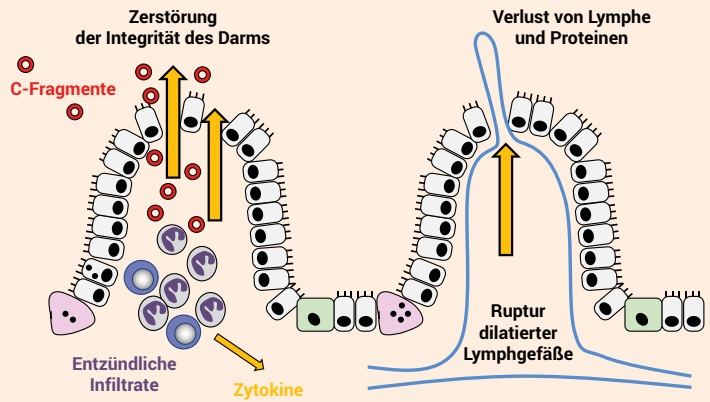
Abbildung 4. CD55-Defekt und T-Zellen



CD55 ist auch über die Interaktion mit CD97, zusammen mit CD80/86 und CD28, an der Kostimulation von T-Zellen beteiligt und trägt zu deren Aktivierung bei. Fällt diese Interaktion beim CD55-Mangel weg, fehlen entsprechende Signale und die normale IL-10 Produktion. (MHC = major histocompatibility complex, TZR = T-Zell-Rezeptor).

Nach [4]

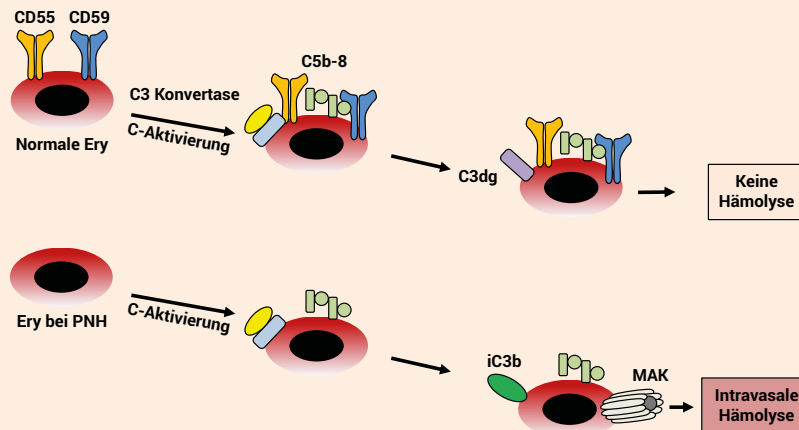
Abbildung 5. CD55-Defekt und Lymphangiektasie



CHAPLE-Syndrom: Da mit CD55 ein wichtiger Komplementinhibitor fehlt, kann es als Reaktion auf Veränderungen des intestinalen Mikrobioms zur gesteigerten Komplementaktivierung kommen. Endo- und Epithelschäden sowie Schäden an den Lymphgefäßen bewirken Lymphangiektasie, Proteinverlust und Malabsorption. Hypoproteinämie kann das Mukosaödem verstärken. Komplementspaltprodukte und Zytokine sind chemotaktisch wirksam für entzündliche Infiltrate. Die Zirkulation wird zusätzlich durch eine Überaktivierung der Gerinnung behindert.

Nach [4]

Abbildung 6. CD55, CD59 und Hämolyse



CD55 (DAF = decay accelerating factor) und CD59 (MAC-IP = MAC-inhibitory protein) sind normalerweise GPI-verankert (vgl. Abb. 1). CD55 hemmt die C3-Konvertasen, CD59 den Membran-Attacke-Komplex MAK. Eine spontane Hämolyse wird dadurch verhindert. Fehlen diese Inhibitoren, führt die Komplementaktivierung auf der Zelloberfläche zur Ausbildung eines funktionsfähigen MAK und zur intravasalen Hämolyse.

Nach [1]

Literatur

- Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17028
- Kawamoto M, Murakami Y, Kinoshita T, Kohara N. Recurrent aseptic meningitis with PIGT mutations: a novel pathogenesis of recurrent meningitis successfully treated by eculizumab. *BMJ Case Rep* 2018 Sep 27
- Kurolop A, Eshach Adviv O, Hershkovitz T et al. Eculizumab Is Safe and Effective as a Long-term Treatment for Protein-losing Enteropathy Due to CD55 Deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019; 68(3): 325–333
- Ozen A, Comrie WA, Ardy RC et al. CD55 Deficiency, Early-Onset Protein-Losing Enteropathy, and Thrombosis. *N Engl J Med* 2017; 377(1): 52–61
- Ozen A. CHAPLE syndrome uncovers the primary role of complement in a familial form of Waldmann's disease. *Immunol Rev* 2019; 287(1): 20–32

Prof. Dr. med. Volker Wahn

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