

Diplomarbeit

EBV

Von Mononukleose bis zu Krankheitsbildern mit potentiell tödlichem Verlauf

***Literaturrecherche mit besonderem Augenmerk auf das
X-linked lymphoproliferative Syndrom***

eingereicht von

Leonie van der Graft

0433460

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Dr. Siegfried Gallistl

Ort, Datum

(Unterschrift)

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am

Unterschrift

Danksagungen

Ein herzliches Dankeschön geht an alle, die mich bei der Erstellung meiner Diplomarbeit unterstützt haben, sowie jenen welche mir während des Studiums immer treu zur Seite gestanden sind.

Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Gallistl für seine überaus freundliche Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit. Weiters danke ich Frau Dr. med. univ. Sperl für die Bereitstellung der Patientendaten.

Sehr bedanken möchte ich mich an dieser Stelle auch bei meiner Familie. Meiner Schwester Veronika, welche mir immer mit Rat und Tat zur Seite gestanden ist, meinem Vater Werner für seine wertvollen Tipps, meiner Mutter Marion für ihre liebevolle Art und natürlich auch meinen Brüdern Alexander, Maximilian und Sebastian.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei meinen Freunden und Studienkollegen für all die schönen Erinnerungen an die Studienzeit.

Zusammenfassung

Das Epstein-Barr Virus (EBV) ist ein ubiquitär vorkommendes Virus, das es dank seines effektiven Überlebens- und Vermehrungsstrategie schafft, mehr als 90 % der Bevölkerung zu infizieren.

Die Konsequenzen, die aus einer solchen Infektion resultieren, hängen von der Qualität der Immunabwehr ab. Obwohl Infizierungen beim Großteil der Fälle asymptomatisch verlaufen, kann EBV im Zuge einer Immundefizienz sein gesamtes hochpathogenes Potential entfalten. Ursachen für eventuelle Immunschwächen gibt es viele, zum Beispiel durch iatrogene Eingriffe bei Chemotherapien, genetische Störungen oder durch Einwirkungen von schädlichen Umweltfaktoren.

Angefangen von der Infektiösen Mononukleose, über maligne Lymphome bis zu lymphoproliferativen Syndromen, spielt EBV bei vielen verschiedenen Krankheiten eine bestimmende Rolle in der Ätiologie.

In dieser Diplomarbeit wird anhand einer Literaturrecherche versucht, das weite Spektrum der EBV-assoziierten Erkrankungen, vor allem aus pathophysiologischer Sicht, darzulegen. Besonders Augenmerk wird hierbei auf das X-linked lymphoproliferative Syndrom gerichtet. Ein Syndrom, welches charakterisiert ist durch ein spezifisches Immundefizit gegen EBV.

Abstract

Epstein-Barr virus is a very successful ubiquitous member of the herpes virus family, which infects almost 90 % of the world's population.

The consequences of an EBV-Infection differ depending on the quality of the immune response. Although the infection is almost always controlled at subclinical levels, EBV can evolve, in case of immunodeficiency, his full oncogenic potential. Reasons for a weakened immunsystem could be iatrogenic manipulations, genetic disorders or influences of noxious environmental factors.

From infectious mononucleosis, to malignant lymphomas and lymphoproliferative syndromes, EBV has an important etiological impact in a wide range of diseases.

This thesis tries to give a survey about EBV-associated diseases, especially from the pathophysiological point of view, by means of a literature research. Special attention is directed to the X-linked lymphoproliferative syndrome. A rare congenital immunodeficiency disease, characterized by extreme sensitivity to infection with EBV.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	iv
Inhaltsverzeichnis	v
Glossar und Abkürzungen.....	vii
Abbildungsverzeichnis	ix
Tabellenverzeichnis	x
1 Einleitung.....	1
1.1 Definition	1
1.2 Epidemiologie	2
1.3 Ätiologie und Pathophysiologie	3
1.3.1 Infektion der B-Zellen	3
1.3.2 Infektion der Epithelzelle.....	6
1.3.3 Lytische Infektion.....	7
1.3.4 Latente Infektion	8
1.4 Die Infektiöse Mononukleose	9
1.4.1 Epidemiologie	9
1.4.2 Ätiologie.....	9
1.4.3 Pathophysiologie	10
1.4.4 Klinik	12
1.4.5 Diagnostik	14
1.4.5.1 Serologische Diagnostik	14
1.4.5.2 Blutbilddiagnostik.....	15
1.4.5.3 Bildgebende Diagnostik.....	16
1.4.6 Komplikationen.....	17
1.4.7 Differentialdiagnosen	18
1.4.8 Therapie.....	19
2 Methoden	20
3 Theorieteil	21
3.1 EBV- assoziierte Erkrankungen	21

3.2	Burkitt Lymphom (BL)	21
3.3	B-Lymphoproliferative Erkrankung.....	23
3.4	Hodgkin Lymphom (HL)	25
3.5	T-Zell Lymphom.....	27
3.5.1	Das Angioimmunoblastische Lymphom (AITL)	28
3.5.2	Primäres nasales NK/T-Zell Lymphom.....	28
3.6	Nasopharynxkarzinom	29
3.7	Magenkarzinom	31
3.8	X-linked lymphoproliferatives Syndrom	32
3.8.1	Inzidenz.....	32
3.8.2	Ätiologie und Pathophysiologie.....	33
3.8.2.1	SAP – SLAM/CD150	33
3.8.2.2	p53 – SAP, Regulierung der T-Zell-Hämostase.....	34
3.8.2.3	XIAP - X-linked-Inhibitor-der-Apoptose	35
3.8.2.4	NKT-Zellen	36
3.8.3	Klinische Merkmale	37
3.8.3.1	FIM.....	38
3.8.3.2	Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH).....	39
3.8.3.3	Dysgammaglobulinämie	39
3.8.3.4	Maligne Lymphome.....	39
3.8.3.5	Aplastische Anämie	40
3.8.4	Diagnosenstellung	41
3.8.5	Differentialdiagnosen	42
3.8.6	Therapie.....	42
3.8.6.1	Allogene Hämatopoetische Stammzelltransplantation	42
3.8.6.2	Medikamentöse Therapie	44
3.8.7	Fallbericht	45
4	Diskussion	49
	Literaturverzeichnis	51

Glossar und Abkürzungen

AILT	Angioimmunoblastisches Lymphom
Ag	Antigen
AK	Antikörper
AML	Akut myeloische Leukämie
AZ	Allgemeinzustand
BCRF 1	“Bam HI C fragment rightward reading frame”
BL	Burkitt Lymphom
CR2	Complement Rezeptor 2
CRACC	CD2-like Rezeptor-aktivierende zytotoxische Zellen
CRP	C-reaktives Protein
DNA	desoxyribonucleid acid
EA	Early Antigen des Epstein-Barr-Virus
EBNA	EBV nukleäres Antigen
EBER	Epstein-Barr-kodierende- RNA
EBV	Epstein Barr Virus
EF	„Ejektion fraction“ - Auswurffraktion
ELISA	Enzymgekoppelter Immunadsorptionstest
EZ	Ernährungszustand
FIM	Fulminante Infektiöse Mononukleose
GCS	Glasgow Koma Scale
GvH	Graft versus Host
HK	Herz-Kreislauf
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HL	Hodgkin Lymphom
HLH	Hämophagozytische Lymphohistiozytose
HP	Helicobakter Pylori
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
IL	Interleukin
IM	Infektiöse Mononukleose

LMP1, – 2	EBV latententes Membranprotein 1 und 2
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
NPC	Nasopharynxkarzinom
oriP	„origin of latent replication“
PTLD	Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankungen
PTZL	Periphere T-Zell-Lymphome
SAP	Signaling Lymphozyten-Aktivierungs-Molekül (SLAM)- assoziiertes Protein SAP
SLAM	Signaling Lymphozyten-Aktivierungs-Molekül
SRZ	Sternberg-Reed-Zellen
TH1,-2	T-Helferzellen 1 und 2
TRADD	Tumor necrosis factor receptor type 1-associated DEATH domain protein
VCA	Virales Capsid Antigen
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
XIAP	X-linked-Inhibitor-der-Apoptose
XLPS	X-chromosomal vererbtes lymphoproliferatives Syndrom
ZMV	Zytomegalievirus
ZNS	Zentralnervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Aufbau des EBV-Virus (7)	1
Abbildung 2 EBV Infektion in gesunden Wirtszellen (21)	6
Abbildung 3 . In der Akutphase der IM ist die Antikörperbildung hauptsächlich gegen die viralen Antigene des lytischen Typen gerichtet, EA und VCA, während die Antikörperproduktion gegen EBNA erst später folgt. EA-AK-Titer steigen bei Primärinfektion, sowie bei Reaktivierung. <i>Abk.: EA- Early Antigen, VCA- Virales Kapsid Antigen, EBNA- Epstein Barr nukleäres Antigen</i> (43).	11
Abbildung 4 Monozytenangina bei infektiöser Mononukleose (34)	12
Abbildung 5 Anschwellung der submandibulären und zervikalen Lymphknoten bei infektiöser Mononukleose (34)	12
Abbildung 6 Geographische Verteilung mit den höchsten NPC-Inzidenzen (berechnet pro 100.000 Personen/Jahr)(72)	30
Abbildung 7 Immunologisch bedingte Zerstörung des Hämatopoese (100).....	40

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Latente Gene und deren Funktionen	4
Tabelle 2 Die 3 verschiedenen Latenzprogramme mit ihren jeweiligen Antigenkombinationen, sowie EBV-assoziierte Erkrankungen in denen man diese Genprodukte nachweisen kann. <i>Abkürzungen: BL-Burkitt Lymphom, NPC-</i> <i>Nasopharynxkarzinom, HL-Hodgkin Lymphom, IM-Infektiöse Mononukleose, PTLD-</i> <i>Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankungen. (28; 21; 29; 5; 6; 30; 31; 32)</i>	8
Tabelle 3 Manifestationen der IM in Klinik und Labor(15)	13
Tabelle 4 Charakteristische Antikörper Konstellationen (44)	15
Tabelle 5 Komplikationen der Infektiösen Mononukleose (15; 12; 14)	18
Tabelle 6 EBV-assoziierte lymphoproliferative Erkrankungen (6)	27
Tabelle 7 Genetische Defekte die zur Hämophagozytische Lymphohistiozytose führen(83)	35
Tabelle 8 Diagnostische Kriterien des XLP-Syndrom(79)	41

1 Einleitung

1.1 Definition

Das Epstein Barr Virus (EBV) auch als Humanes Herpes Virus 4 (HHV 4) bekannt, gehört zu den humanpathogenen DNA-Viren. Entdeckt wurde es 1964 von Epstein M. und Barr Y. (1), die das Virus mit Hilfe von Denis Burkitt in den B-Zellen eines Patienten mit Burkitt-Lymphom fanden.

Seitdem gab es durch die intensive Forschung an diesem Virus zahlreiche Erkenntnisse über seine molekularen Merkmale und seine vielzähligen Interaktionen mit dem humanen Immunsystem.

In etlichen Studien konnte gezeigt werden, dass EBV auf viele verschiedene Zelltypen, sei es B-Zellen, Epithelzellen und T-Zellen Einfluss nimmt und an der Pathogenese von vielen malignen Erkrankungen, wie dem Burkitt Lymphom, Nasopharynxkarzinom und Lymphomen bei immunsupprimierten Patienten, beteiligt ist. (2; 3; 4; 5; 6)

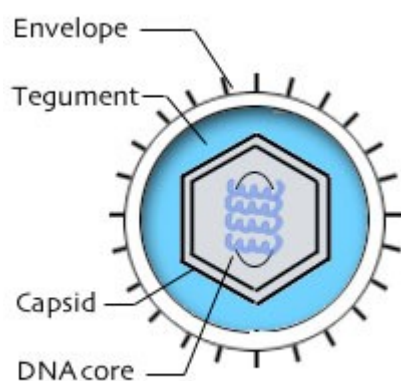


Abbildung 1 Aufbau des EBV-Virus (7)

Das EBV-Erbmaterial befindet sich im Inneren des Virus und wird von einem Proteinmantel, auch Kapsid genannt, umgeben. Dieser Proteinmantel schützt das Erbgut

vor äußeren Einflüssen. Das Epstein-Barr-Virus war das Erste der Herpesvirusfamilie, dessen Gensequenz komplett aufgeschlüsselt wurde (8). Sein Genom besteht aus einer linearen doppelsträngigen DNA, welche an beiden Enden einen identischen DNA-Abschnitt besitzt, mit deren Hilfe sich die DNA bei Infektion einer Zelle in eine zirkuläre Stellung begeben kann, um in weiterer Folge das Erbgut als Plasmid weitergeben zu können. Umschlossen wird das Ganze von einer weiteren Schicht, der Virushülle, in welche Glykoprotein-Spikes eingelagert sind, die für das Andocken an die Wirtszellen von Bedeutung sind (Abb. 1).

Man kann zwei EBV-Typen unterscheiden, die jedoch beide sehr ähnliche Genome besitzen. EBV-Typ 1 macht, außer in Teilen Afrikas und Neu Guinea, den Hauptteil der EBV-Infektionen aus (9).

1.2 Epidemiologie

Das Epstein-Barr-Virus ist ein weit verbreiteter Krankheitserreger. So sind über 90 % der Erwachsenen mit EBV infiziert. Im Kindesalter verläuft eine Infektion mit dem Virus oft asymptomatisch bis sehr mild. Erfolgt eine Infizierung mit dem Virus erst im Jugend- oder Erwachsenenalter, ist die Wahrscheinlichkeit größer eine Infektiöse Mononukleose (IM) zu entwickeln (10).

Da in Entwicklungsländern die hygienischen Standards oft nicht mit unseren vergleichbar sind, kommt es dort oft schon in frühen Jahren zu Ansteckungen mit EBV und somit häufiger zu asymptomatischen Verläufen. IM ist in diesen Ländern fast gänzlich unbekannt. Im Gegensatz dazu sind viele Kinder in Ländern mit höheren Lebensstandards vor einer frühen Ansteckung geschützt. Hier erfolgt die Infizierung häufig im Alter zwischen 15-19 Jahren, wenn neue Sozialkontakte geknüpft werden (Kissing Disease). Eine Erstinfektion in diesem Alter führt in bis zu der Hälfte der Fälle zu IM. Eine Untersuchung aus dem Jahre 2007 hat gezeigt, dass bei Frauen, Menschen die im Geschwisterverband aufgewachsen sind und bei sexuell Aktiven die EBV Inzidenz besonders hoch ist (11).

1.3 Ätiologie und Pathophysiologie

Das EBV bedient sich zweier unterschiedlicher Infektionswege. Man unterscheidet den lytischen Typ der Infektion bei dem hauptsächlich Epithelzellen infiziert werden vom latenten Typ, der vor allem auf B-Zellen spezialisiert ist.

Abhängig vom Infektionstyp, kann das Virus verschiedene Genabschnitte transkribieren und dementsprechende Proteine synthetisieren.

EBV repliziert sich vor allem in den Epithelzellen des Nasopharynx. Nach Einleitung des lytischen Zyklus, löst es diese auf und kann so seine infektiösen Viruspartikel an den Speichel abgeben (12) . Deshalb zählen Tröpfchen- und Schmierinfektion zu den häufigsten Übertragungswegen. In weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass EBV nicht nur über Speichel (Abb. 2), sondern auch über Sekrete des Genitals, Blutprodukte, sowie Knochenmark- und Organtransplantationen übertragen werden kann (13; 14; 15). Hier geschieht die Übertragung über B-Zellen, in denen das Virus ein Leben lang persistieren kann.

Unter gewissen Umständen ist es dem Virus aber auch möglich T-Zellen, Natürliche Killer Zellen, glatte Muskelzellen, sowie Monozyten und Neutrophile Granulozyten zu befallen (16; 17). Wie genau das Virus in die Zellen eindringt, ist jedoch nur im Falle von Epithel- und B-Zellen größtenteils geklärt.

1.3.1 Infektion der B-Zellen

Acht verschiedenen Virus-Glykoproteine stehen dem Virus zur Verfügung um erfolgreich in die Wirtszellen eindringen zu können. Das auf der Virushülle besonders häufig vorkommende gp350/gp220 Hüllprotein ist von diesen das Wichtigste. Es besitzt eine hohe Affinität zum Komplement-Rezeptor-Typ 2 CD21 (CR2), der vor allem auf B-Lymphozyten exprimiert wird (18; 19). Nach erfolgreicher Bindung an die B-Lymphozyten kommt es zur rezeptorvermittelten Endozytose des Virus, welcher nun entweder einen latenten- oder lytischen Zyklus einleiten kann (Abb. 2).

Da B-Zellen nur eine begrenzte Lebensdauer haben, hat EBV eine spezielle Methode entwickelt um dauerhaft im menschlichen Körper überleben zu können. Dabei gibt er sein vollständiges EBV-Genom als Plasmid weiter. Die dort transkribierte DNA kodiert wiederum für eine Gruppe von 6 Epstein-Barr nukleären Antigenen, EBNA-1 bis 6, wobei EBNA-2 dazu dient, B-Lymphozyten zu immortalisieren, sprich die Zellen werden zu unbegrenzter Proliferation stimuliert.

Tabelle 1 Latente Gene und deren Funktionen

Latente Gene	Funktion
EBNA-1	erhöht die Transkriptionsrate
EBNA-2	Transkriptionsfaktor, aktiviert zelluläre und virale Gene
EBNA-3	reguliert EBNA-2
LMP-1	aktiviert NF- κ B und verhindert die Apoptose

Ebenso wichtig sind das EBNA1 Gen, sowie oriP „origin of latent replication“, eine spezielle Region des EBV Genom. EBNA-1 bindet an oriP und dieser oriP/EBNA1 Komplex ist verantwortlich für die Replikation des EBV Genoms während der Latenzphase. Er erleichtert das Binden des Plasmids an die nukleäre Matrix und erhöht die Transkriptionsrate.

Diese Eigenschaften erhöhen die Effizienz der Virus-DNA-Transkription und Proteinsynthese. Zusätzlich verhindert eine spezielle Aminosäuresequenz am N-Terminus von EBNA-1 dessen proteolytischen Abbau und vermindert dadurch die Antigenpräsentation. Folglich fällt die zytotoxische T-Zell Antwort gegen EBNA-1 positive B-Zellen nur gering aus und ist damit ein weiterer Teil der viralen Überlebensstrategie. Parallel dazu verläuft die Replikation der Wirtszellen DNA. Zusätzlich zu EBNA- 1 bis 6 werden auch die Membranproteine LMP1 und -2 gebildet. LMP1 (EBV latentes Membranprotein 1) ist essentiell für die EBV eingeleitete Proliferation und das Wachstum der Zellen.

Um zu überleben, ist es wichtig, dass das Virus mit der zellulären Signalmaschinerie zusammen arbeitet und es ihm gelingt deren Funktionen für sich zu nutzen. Dazu bedient sich LMP1 des zellulären Adapterproteins TRADD (Tumornekrosefaktor-Rezeptor 1-assoziiertes-Death-Domain-Protein). Wird TRADD über TNFR1 (Tumornekrosefaktor-Rezeptor 1) aktiviert, ist es fähig das Signal zur Apoptose einzuleiten. Ebenso kann es NF- κ B (Nuklearfaktor kappa B) aktivieren, welcher als Transkriptionsfaktor für die Zellaktivierung, Zelldifferenzierung, Zytokinproduktion und Hemmung der Apoptose von großer Bedeutung ist.

Da aber, wie oben schon erwähnt, LMP1 für das Überleben und die Vermehrung der Zellen verantwortlich ist, war lange Zeit nicht ganz klar, wie sich LMP1 TRADD zu Nutze macht, ohne die Apoptose einzuleiten. Eine Studie von Schneider et al. lieferte 2008 die Erklärung. In der Studie konnte bewiesen werden, dass LMP1 eine einzigartige virale TRADD-Bindungsdomäne besitzt, welche bei Aktivierung von TRADD nur den nicht apoptotischen Teil des Signalweges auslöst. Es konnte gezeigt werden, dass LMP1 über TRADD die I- κ B Kinase β aktiviert, die das Protein I- κ B phosphoryliert, und so dass vorher gebundene NF- κ B frei gegeben wird (20). Auf diese Weise schafft es EBV ein Leben lang latent im Körper zu verweilen.

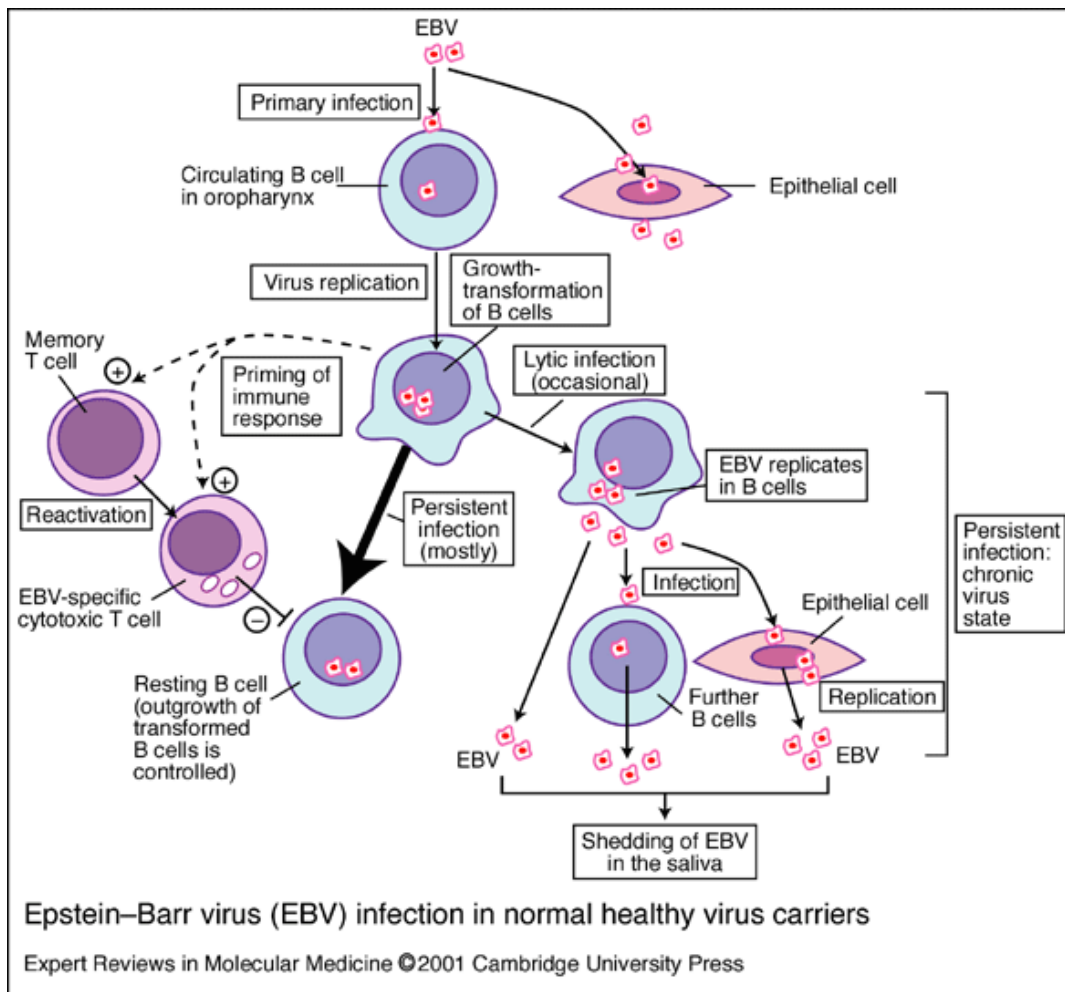


Abbildung 2 EBV Infektion in gesunden Wirtszellen (21)

1.3.2 Infektion der Epithelzelle

Die Bindung von EBV an Epithelzellen ist um einiges komplizierter, als die Bindung an B-Lymphozyten. Obwohl man in in-vitro-Studien vereinzelt CD21-Rezeptoren auf manchen Epithelzellen gefunden hat, ist die Frage, welche und ob überhaupt Epithelzellen in vivo diese Rezeptoren exprimieren, weiter unklar (22). Studien in denen man versucht hatte mit CD21-AK die Rezeptoren ausfindig zu machen sind daran gescheitert, dass die AK mit anderen Rezeptoren auf der Epitheloberfläche Kreuzreaktionen eingegangen sind (23).

Derzeit werden mindestens 3 weitere Bindungsmöglichkeiten diskutiert, die weder CD21 noch gp350/220 beinhalten (19).

1.3.3 Lytische Infektion

Wie in Kapitel 1.3.1 schon erläutert, wandert das Virus in die Zelle ein und beginnt bei Eintritt in den lytischen Zyklus sich zu replizieren. Eine Reihe von EBV-spezifischen Proteinen helfen dem Virus dabei, sich möglichst effizient und unbemerkt zu vermehren. Eines dieser Proteine ist das ZEBRA Protein, dessen Funktion darin besteht den Wechsel vom latenten in das lytische Programmsystem zu veranlassen. ZEBRA gehört zu den „basic leucine zipper family of DNA-binding proteins“ und kann mit seiner Affinität zu speziellen DNA Abschnitten des EBV-Genoms die Transkription von latent wirksamen Genabschnitten unterbrechen und die Transkription der lytisch aktiven Genprodukte initiieren (24). ZEBRA spielt ebenfalls eine Rolle bei der Reaktivierung einer EBV-Infektion, indem es die Genexpression in ruhenden infizierten B-Gedächtniszellen verändert (15).

Ein weiteres Protein ist BCRF-1. Dieses kann spezifisch die Synthese von IFN- γ inhibieren und hat somit immunsuppressive Eigenschaften. Es wird wegen seiner Ähnlichkeit zu IL-10 auch virales IL-10 genannt (25). Wie IL-10 kann BCRF-1 das TH1 – TH2 Verhältnis zu Gunsten der TH2 Zellen verändern, indem es die Produktion von TH2 anregt und von TH1 inhibiert. TH1-Zellen sind ein wichtiger Bestandteil der zellvermittelten Abwehr des Immunsystems. Sind die TH1-Zellen in der Überzahl, wird zusammen mit den zytotoxischen T-Zellen, die zelluläre Immunantwort gestartet. Im Gegensatz dazu, wird bei Vorherrschen der TH2-Zellen die humorale Immunantwort aktiviert. (26) Mit Hilfe dieses Mechanismus schafft es EBV die Immunantwort durch TH1-Zellen und zytotoxischen T-Zellen, trotz Vermehrung der viralen Antigene, zu vermindern.

In einer Studie aus Japan konnte man im Speichel von bis zu 90 % der Erwachsenen EBV-DNA nachweisen. Dies spricht dafür, dass die lytische Replikation für die lebenslange Persistenz des Virus nötig ist und nicht nur für die Dauer der Primärinfektion (9).

1.3.4 Latente Infektion

Bei der latenten Infektion, die dazu führt, dass das Virus ein Leben lang im Körper persistiert, werden 9 latente EBV-Proteine exprimiert. Hierzu zählen die 6 nukleären Antigene EBNA 1, -2, -3A, -3B, -3C und -LP, zwei Membranproteine LMP 1 und 2A, sowie zwei kleine nukleäre RNAs, EBER 1 und 2 (27). Durch die unterschiedlichen Kombinationen der Genexpression können neben dem lytischen Antigenprofil auch 3 latente Antigenprofile unterschieden werden. Diese werden auch als Latenzstadium I bis III bezeichnet (Tabelle 2).

Latenz Programm	Genprodukt	Funktion	Erkrankung
Latenz I	EBNA 1 EBER 1 und 2	Persistenz in ruhenden B-Gedächtniszellen, für IS nicht erkennbar	BL
Latenz II	EBNA 1, LMP 1 und 2 EBER 1 und 2		NPC HL T-Zell Lymphom
Latenz III	EBNA 1, -2, -3A, -3B, -3C und -LP, LMP 1 und 2A, EBER 1 und 2	Ruhende B-Gedächtniszellen werden zu proliferierenden Lymphoblasten stimuliert	IM PTLD

Tabelle 2 Die 3 verschiedenen Latenzprogramme mit ihren jeweiligen Antigenkombinationen, sowie EBV-assoziierte Erkrankungen in denen man diese Genprodukte nachweisen kann. *Abkürzungen: BL-Burkitt Lymphom, NPC-Nasopharynxkarzinom, HL-Hodgkin Lymphom, IM-Infektiöse Mononukleose, PTLD-Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankungen. (28; 21; 29; 5; 6; 30; 31; 32)*

Jedes dieser Latenzprogramme hat seine eigenen Katalysatoreigenschaften, die unter anderem von den Funktionen der Wirtszellen abhängig sind (32).

1.4 Die Infektiöse Mononukleose

1889 wurde die Erkrankung erstmals von einem Kinderarzt namens Dr. Emil Pfeiffer beschrieben. Aufgrund der typischen Blutbildveränderungen erfolgte 1920 die Umbenennung in „Infektiöse Mononukleose“. 1924 wurden dann erstmals das Auftreten der heterophilen Antikörper beschrieben, eines der charakteristischen Merkmale der IM. Auf Grund von serodemiologischen Studien wurde schon früh vermutet, dass es sich bei der IM um eine virale Erkrankung handelt.

Wie bereits erwähnt konnten Burkitt, Epstein und Barr große Erfolge in der Erforschung des EBV verzeichnen; dass das Virus jedoch mit IM im Zusammenhang steht, wurde erst später erkannt. 1967 kamen die Wissenschaftler Henle G. und W., ein mit dem Virus experimentierendes Forscherteam, durch Zufall zu dieser Erkenntnis. Eine Mitarbeiterin war an den typischen Symptomen einer IM erkrankt. Als man versuchte ihre B-Lymphozyten in vitro zu vermehren, gelang dies ebenso wie der Nachweis von Viruspartikeln. Da Epstein und Barr 1964 bei einem Burkitt Lymphom feststellten, dass B-Zellen unbegrenzt weitergezüchtet werden und die gleichen Viruspartikel nachgewiesen werden konnten, war der Zusammenhang hergestellt (33).

1.4.1 Epidemiologie

Der maximale Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 15 und 25 Lebensjahr (34) und tritt in unseren Breitengraden in 25-70 % der Fälle bei Erstinfektion mit EBV auf (35). Mit 14 Jahren sind ca. 30 % seropositiv für EBV und ab dem 40. Lebensjahr sind bereits bis zu 95 % betroffen.

1.4.2 Ätiologie

Die genauen Gründe, warum einige Menschen eine IM entwickeln, im Gegensatz zu anderen, bei denen die EBV-Infektion völlig unbemerkt abläuft, ist noch unklar. Ein

Gedankenmodell, welches diesen Umstand erklären soll, hält die Menge der Viren, die bei der Erstinfizierung aufgenommen werden, für ausschlaggebend. Demnach sollten durch eine höhere Viruslast, wie sie zum Beispiel bei sexuellen Kontakten vorkommt, mehr T-Zellen aktiviert werden, welche für das klinische Bild der IM verantwortlich sind. Signifikante Zusammenhänge zwischen Symptomen, Viruslast und T-Zell-Aktivierung unterstützen diese These (36; 35; 37).

Im Gegensatz dazu, hat man in einer Studie von 2001 zeigen können, dass hohe Virusdosen nicht zwingend zum klinischen Vollbild einer IM führen, da diese auch in Patienten mit unbemerkter Infektion zu finden waren. Bei diesen Patienten blieb die T-Zell-Antwort trotz hoher Viruslast im natürlichen Gleichgewicht. Diese Ergebnisse führten zu der Vermutung, dass die Expansion der T-Zellen im Blut nicht allein für die Bekämpfung der EBV-Infektion verantwortlich ist (38).

Andere Untersuchungen versuchen die Zusammenhänge zwischen EBV-Infektion und einem eventuellen Ausbruch der IM, durch die Möglichkeit von genetischen Unterschieden der Probanden zu erklären. Eine aktuelle Studie hat hierbei ihr Hauptaugenmerk auf den HLA Locus gerichtet, zumal McAuley et al. davon ausgeht, dass HLA Klasse 1 Allele Einfluss auf die Effizienz der T-Zell Präsentation von viralen Peptiden haben, mit den daraus resultierenden Unterschieden in der Effektivität der Immunreaktion. Die gleichen Autoren sind zu dem Ergebnis gekommen, dass es eine Assoziation zwischen Polymorphismen in der HLA Klasse 1 Region und IM gibt und konnten beweisen, dass bei Patienten, bei denen die Allele 1 und 3 nachgewiesen wurden, eine reduzierte T-Zell-Antwort auf EBV ausgelöst wird (39).

1.4.3 Pathophysiologie

Eine primäre Infektion mit EBV führt zu einer humoralen, sowie zu einer zellulären Immunantwort. Es kann aber maximal eine Reduktion der infizierten Zellen erreicht werden, niemals eine vollständige Viruselimination.

Wie in der Einleitung schon beschrieben, hat das EBV-Virus eine Affinität zu B-Zellen und kann diese auch immortalisieren, wodurch es zu einer ungehemmten Proliferation kommt. Durch die reaktive Vermehrung der T- und NK-Zellen wird die zelluläre Immunantwort in Gang gesetzt (40). Die dadurch entstehende atypische Lymphozytose, ist eines der Merkmale der IM. 60% dieser reaktiven Zellen sind aktivierte CD8 positive T-Zellen. Der Einsatz der zytotoxischen Zellen führt, im Verlauf einiger Monate, zur Reduktion der infizierten B-Zellen. Die während des Abwehrvorgangs produzierten Zytokine, unter anderem TNF- α , IL- 1 und 6-, sind für den Großteil der entstehenden Symptome, wie Fieber, Lymphadenopathie, Müdigkeit, etc. verantwortlich (41; 36). Eine Studie hat gezeigt, dass zytotoxische T-Zellen eher auf lytische als auf latente virale Antigene reagieren (42). Dadurch überleben immer einige der latent infizierten B-Zellen, welche dem Virus zeitlebens als Reservoir dienen. Unter gewissen Umständen können diese wieder reaktiviert werden.

Wie wichtig die zelluläre Immunantwort für die Bekämpfung von EBV ist, sieht man vor allem, wenn diese durch Immunsuppression oder genetischen Defekte, wie zum Beispiel bei XLPS, nicht funktioniert.

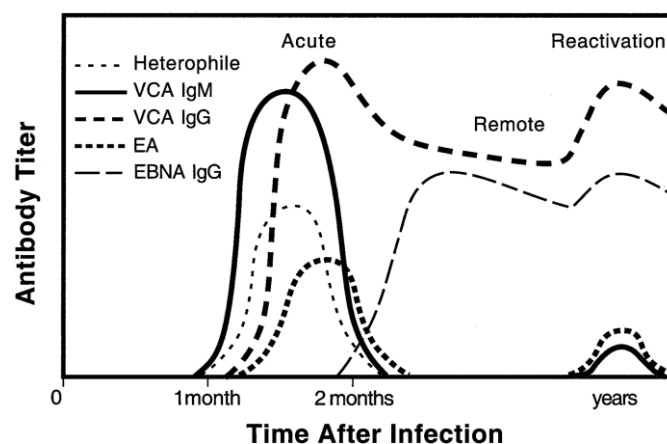


Abbildung 3 . In der Akutphase der IM ist die Antikörperbildung hauptsächlich gegen die viralen Antigene des lytischen Typen gerichtet, EA und VCA, während die Antikörperproduktion gegen EBNA erst später folgt. EA-AK-Titer steigen bei Primärinfektion, sowie bei Reaktivierung. Abk.: EA- Early Antigen, VCA- Virales Kapsid Antigen, EBNA- Epstein Barr nukleäres Antigen(43).

Als humorale Immunantwort werden sowohl gegen lytische, als auch latente Antigene Antikörper gebildet (Abbildung 3). Jedoch spielen diese bei der Abwehr einer EBV-Infektion eine untergeordnete Rolle.

Wie oben beschrieben schafft es EBV B-Zellen zu immortalisieren und zur Proliferation anzuregen. Diese so entstehenden B-Zell-Klone produzieren eigene monoklonale Antikörper. Die Summe dieser vielen heterophilen Antikörper ist ein weiteres Merkmal des immunologischen Chaos, das durch IM ausgelöst wird.

Folglich kommt es nicht selten vor, dass serologische Untersuchungen zu falsch-positiven Ergebnissen für zum Beispiel CMV oder Borrelien führen. Ein Phänomen, das man auch als „serologisches Chamäleon“ bezeichnet (34).

1.4.4 Klinik

Nach der Erstinfektion mit EBV und einer Inkubationszeit von ca. 2-8 Wochen, präsentiert sich eine IM üblicherweise mit akut auftretendem Fieber, Halsschmerzen und druckdolent-vergrößerten Lymphknoten im Halsbereich (Tab. 3). Die Symptome variieren jedoch von Person zu Person stark, abhängig von Immunstatus und Alter des Patienten. IM ist eine typische Erkrankung im Jugendalter, kann jedoch durchaus auch in späteren Jahren auftreten.



Abbildung 4 Monozytenangina bei infektiöser Mononukleose (34)

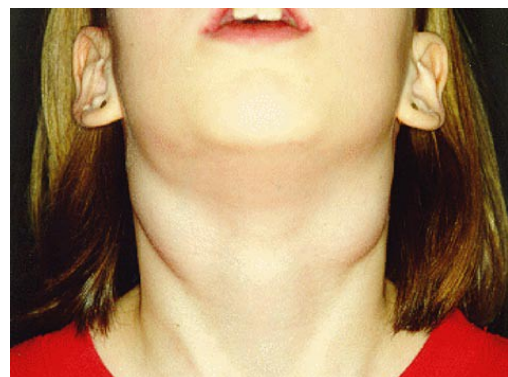


Abbildung 5 Anschwellung der submandibulären und zervikalen Lymphknoten bei infektiöser Mononukleose (34)

Eines der Merkmale, das es von anderen bakteriellen oder viralen Rachenentzündungen unterscheidet, ist die schwere und schwächende Müdigkeit, die zusätzlich zu den anderen Symptomen auftritt. Diese kann bis zu einige Monate nach Abklingen der IM bestehen bleiben.

Im Anfangsstadium der Erkrankung dominieren unspezifische Symptome, die auch bei jeder anderen Atemwegserkrankung auftreten können. Im weiteren Verlauf ist zu ca. 70% auch der Kopf-Hals-Bereich betroffen (Abb. 5). Dies ist nicht ungewöhnlich, da die Virusreplikation vor allem im Epithel des Naso- und Oropharynx, sowie im lymphatischen Gewebe des Waldeyer-Rachenringes geschieht (34).

Eine Angina tonsillaris mit schmutzig grauem bis gelblichen Belag, welche auf die Tonsillen und den Epipharynxbereich beschränkt bleiben (Abb. 4), Foetor ex ore, eine zunehmende Halslymphknotenschwellung, Schluckstörungen, Nachtschweiß, ein ausgeprägtes Krankheitsgefühl sowie eine Therapieresistenz gegen Antibiotika sind typische Symptome einer Infektion mit EBV. Häufig sind auch die Adenoide von der Infektion betroffen, was zur Verlegung der Nasenwege führen kann. (34)

Tabelle 3 Manifestationen der IM in Klinik und Labor(15)

Klinik	Labor
Lymphadenopathie	Atypische Lymphozytose
Pharyngitis	Heterophile Antikörper
Fieber	Lymphozytose
Müdigkeit	Milde Thrombozytopenie
Splenomegalie	Gegen EBV gerichtete AK
Hepatomegalie	Hämolytische Anämie

1.4.5 Diagnostik

1.4.5.1 Serologische Diagnostik

Im Laufe der Primärinfektion treten in 60-80 % der Fälle heterophile AK auf, welche mit Hilfe von unspezifischen serologischen Tests (im Englischen Monospots genannt) auf Hämagglutinationsbasis, nachgewiesen werden können. Trotz nachgewiesener heterophiler AK ist eine spezifische Serologie zur definitiven Diagnosestellung notwendig. Zu den spezifischen serologischen Tests gehört der quantitative Nachweis von EBV-spezifischen AK mittels ELISA, Immunfluoreszenz und Immunoblot. Diese AK werden zeitabhängig, als Reaktion auf die verschiedenen Antigene, die das Virus im Laufe seines Lebens produziert, sezerniert (Tabelle 4). Hierzu gehören die zu Beginn des lytischen Zyklus gebildeten „Early Antikörper“ (EA), meistens ab der zweiten Infektionswoche sichtbar, AK gegen das Virus-Kapsid-Antigen (VCA), dass synchron zum Virusgenom exprimiert wird, sowie AK gegen EBNA, LMP und EBER, die während dem latenten Zyklus synthetisiert werden (44), wobei Anti-EBNA-AK erst mit einer Zeitverzögerung von ca. 3 Monaten nach Infektionsbeginn im Blut nachweisbar sind. IgM-AK sind ein Hinweis für eine Erstinfektion oder Reaktivierung, IgG-AK treten erst am Ende der Infektion auf und IgA-AK sind am geeignetsten um eine Reaktivierung diagnostizieren zu können.

Tabelle 4 Charakteristische Antikörper Konstellationen (44)

Akute IM	IgM- und IgG-Anti-VCA, Anti-EA-D Heterophile AK
Späte Rekonvaleszenzphase	IgG-Anti-VCA, Anti-EBNA
Chronisch rezidivierender Verlauf	IgG-Anti-VCA, Anti-EA-R
Burkitt-Lymphom	IgG-Anti-VCA, Anti-EBNA, Anti-EA-R
NPC	IgG- und IgA-Anti-VCA, IgG- und IgA-Anti-EA-D, Anti-EBNA
XLPS	Anti-EBNA-AK negativ mit variabler Konstellation der verbleibenden EBV-spezifischen AK

Während der Infektion findet man in 70-80 % der Fälle vorübergehend Anti-EA und zu 100% Anti-VCA IgM und IgG. In der Rekonvaleszenzphase findet man zu 95% EBNA-IgG AK, während in den restlichen 5 % nie Anti-EBNA-AK gebildet werden (34). In den gängigsten EBV-spezifischen Tests werden Anti-VCA IgG, IgM und Anti-EBNA-IgG nachgewiesen.

1.4.5.2 Blutbilddiagnostik

Ein Differentialblutbild ist für die genaue differenzialdiagnostische Abklärung unbedingt notwendig. Typisch für die IM ist der Nachweis von reaktiv veränderten CD8 positiven T-Lymphozyten. Gekennzeichnet als große lymphoblastoide Zellen mit basophilem Zytoplasma ohne Granula, mit einem runden oder gebuchteten Zellkern, werden diese auch Pfeiffer-Drüsenfieber-Zellen genannt. Ca. 14 Tage nach erfolgter Infektion, fängt die Leukozytenzahl, darunter vor allem mononukleären Lymphozyten, zu steigen an.

Aufgrund der häufigen Leberbeteiligung ist eine einmalige Überprüfung der Leberfunktionswerte zu empfehlen.

1.4.5.3 Bildgebende Diagnostik

Im Falle der IM wird zur bildgebenden Diagnostik vor allem das Ultraschallgerät verwendet. Es hat sich als sehr hilfreich in der Beurteilung einer Hepatospleomegalie (45), als auch Lymphadenopathie erwiesen. Da aus diesen Befunden keine ätiologischen Rückschlüsse gezogen werden können, wird die Sonographie in erster Linie zur Verlaufsbeurteilung herangezogen. Hier soll speziell auf Zeichen einer Organvergrößerung geachtet werden. Bei der Milz, kann eine Verplumpung der Milzpole festgestellt werden. Häufig werden auch besonders gut darstellbare Milzgefäße gefunden. Sollte eine Splenomegalie nachgewiesen werden, sind noch weitere Zusatzuntersuchungen notwendig um eine eventuell bestehende hämatologische Erkrankung ausschließen zu können. Eine gering ausgeprägte Splenomegalie kann in manchen Fällen ein Leben lang bestehen bleiben.

Zur Beurteilung der Lebergröße bedient man sich des kraniokaudalen Durchmessers in der Höhe der Medioklavikularlinie. Da dieser Wert jedoch stark von Inspirationstiefe und Thoraxform abhängt, bestimmt man zusätzlich die kaudalen Randwinkel des rechten und linken Leberlappens. In manchen Fällen können zusätzlich Zeichen einer Begleithepatitis sichtbar sein.

Ultraschalluntersuchungen werden auch zur Abklärung einer Lymphadenitis herangezogen. Bei einer akuten Entzündung der Lymphknoten werden im Anfangsstadium Lymphknoten von einer längsovalen Form beobachtet. Mit Voranschreiten der Entzündung werden sie zunehmend größer und haben am Schluss eine rundovale Form mit einem homogenen Echo. Zusätzlich kann man mit Hilfe einer Farbduplex-Echographie die Blutgefäße der Lymphknoten darstellen. Eine Lymphadenitis kann bis zu mehrere Wochen nach Abklingen der Infektion bestehen bleiben.

1.4.6 Komplikationen

Da es im Zuge einer IM zur Ausbildung einer Hepatospleenomegalie kommen kann, ist besondere Vorsicht bei der Palpation des Abdomens geboten, da es zu einer Milzruptur kommen kann. Auch von spontan auftretenden Milzrupturen wurde berichtet (46).

Zu den weiteren Komplikationen zählen eine aplastische Anämie, Myokarditis, Hepatitis, Pankreatitis und Meningitis (Tab. 5). Hautbeteiligungen in Form eines Erythem oder Exanthem treten nur bei 5% der Patienten auf. Differenzialdiagnostisch kann es sich dabei um ein ampicillininduziertes Exanthem handeln (47).

In den meisten Fällen verläuft die Krankheit innerhalb weniger Wochen selbstlimitierend. Es kann aber auch zu chronischen Verlaufsformen kommen. Patienten klagen dann jahrelang über Fieber, Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Gefühlen der Antriebslosigkeit.

Tabelle 5 Komplikationen der Infektiösen Mononukleose (15; 12; 14)

Kardial	Myokarditis, Perikarditis, Arrhythmien
Respiratorisch	Obstruktion der oberen Atemwege, Pneumonie
Renal	Interstitielle Nephritis, Glomerulonephritis
Hepatisch	Hepatitis, Reye Syndrom
Milz	Spontan oder traumatische Ruptur
Neurologisch	Guillain-Barré, Enzephalitis, Krampfanfälle
Immunologisch	Lymphoproliferative Syndrome, Burkitt-Lymphom,
Hämatologisch	Aplastische Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie

Bei gewissen genetischen Defekten, Immunsuppression oder durch das Einwirken zusätzlich schädigender Umwelteinflüsse kann eine primäre EBV-Infektion auch schwerwiegendere Folgen haben. Die Entwicklung einer fatalen IM oder die Entwicklung einer Hämophagozytischen Lymphohistiozytose (HLH) sind nur einige Beispiele.

1.4.7 Differentialdiagnosen

Differentialdiagnostisch ist eine Infektion mit anderen Viren, beispielsweise dem Zytomegalievirus (ZMV) oder dem Humanen Immundefizienz Virus (HIV), abzuklären. Besonders wichtig ist die Unterscheidung einer EBV-Tonsillitis von einer eitrigen Angina, welche von Streptokokken verursacht wird, da es hier im Falle einer falschen Behandlung zu Antibiotika induzierten Hautausschlägen kommen kann. Bezüglich der Lymphadenopathie ist auch an Toxoplasmose, Diphtherie, Katzenkratzkrankheit, Autoimmunerkrankungen und an Lymphome zu denken.

Ebenfalls in Betracht ziehen sollte man die Monozytenleukämie, eine seltene Unterform der akuten myeloischen Leukämie (AML). Hinweisend hierfür sind eine nekrotisierende

Tonsillitis mit hämorrhagischer Diathese und/oder Petechien im Schleimhautbereich. Ein Differenzialblutbild kann hier zur Klärung beitragen (34).

1.4.8 Therapie

Trotz Virustatika, ist eine kausale Therapie des EBV derzeit nicht möglich. Demnach beschränken sich die therapeutischen Möglichkeiten auf symptomatische Behandlungen. Körperliche Schonung wird vor allem im Anfangsstadium empfohlen, besonders in Anbetracht der abdominellen Symptomatik mit Hepatosplenomegalie und Rupturgefahr. Um diese besser einschätzen zu können, sollten regelmäßig Ultraschalluntersuchungen durchgeführt werden. Bei Fieber ist auf den Flüssigkeitshaushalt zu achten und gegen Schmerzen kann eine entsprechende Medikation verschrieben werden. Vorsicht ist bei der Verschreibung von Antibiotika im Falle einer bakteriellen Superinfektion geboten, da es im Falle von Amoxicillin/ Ampicillin häufig zu allergischen Reaktionen mit Hautmanifestationen kommt.

Im Allgemeinen können die Patienten zu Hause von ihren Angehörigen betreut werden. Jedoch kann es in ausgewählten Fällen, beispielsweise bei starken Schluckstörungen, nötig werden den Patienten stationär aufzunehmen (48).

Wegen der Gefahr der Immunsuppression wird von einer Therapie mit Glukokortikoiden vor allem im Akutstadium der IM abgeraten und sollte nur der Behandlung schwerer Komplikationen vorbehalten sein (49).

2 Methoden

Ziel dieser Arbeit ist es, einen Überblick über die EBV assoziierten Erkrankungen zu schaffen und die Rolle des Virus in der Pathogenese aufzuzeigen. Als Basis dieser Diplomarbeit diente eine ausführliche Literaturrecherche.

Der Großteil der verwendeten Literatur stammt aus den wissenschaftlichen Datenbanken „PubMed“ und „OMIM“ (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>). Weitere Artikel und Lehrbücher aus den Bereichen Immunologie, Virologie und Onkologie halfen zusätzlich Wissen zu vertiefen und zu ergänzen.

Studieninhalte wurden aufgearbeitet, deren Inhalte zusammengefasst, verglichen und entsprechend der geltenden Richtlinien zitiert.

Im ersten Teil dieser Arbeit wurde das Fundament für das Verständnis pathophysiologischer Vorgänge während einer EBV-Infektion geschaffen.

Der zweite Teil, befasst sich mit den Krankheiten, die im Zusammenhang mit einer EBV-Infektion auftreten können. Anhand der gesammelten Informationen wurde eine Zusammenfassung der einzelnen Erkrankungen erstellt und mit aktuellen Studienergebnissen ergänzt.

3 Theorieteil

3.1 EBV- assoziierte Erkrankungen

Wie bereits beschrieben besitzt EBV die Fähigkeit, nach der Primärinfektion, ein Leben lang im menschlichen Körper zu verweilen.

Bei gesunden Individuen, bleibt das Virus zeitlebens überwiegend asymptomatisch. Kommt es jedoch durch genetische Prädisposition oder Einfluss schädlicher Umweltfaktoren zu einer Störung des Immunsystems kann eine EBV Infektion jederzeit reaktiviert werden und teils verheerende Schäden anrichten.

So spielt das Virus in der Pathophysiologie einer Reihe von malignen Erkrankungen, hauptsächlich lymphatischen und epithelialen Ursprungs, eine wichtige Rolle.

3.2 Burkitt Lymphom (BL)

Das BL gehört zu den malignen B-Zell-Non-Hodgkin Lymphomen und kann in 3 unterschiedliche Typen unterschieden werden, dem

- Endemisches BL
- Sporadisches BL
- AIDS assoziiertes BL

Die endemische Form findet man vor allem im Bereich des Kiefers, während die sporadische und AIDS assoziierte Form häufig im Abdomen und Knochenmark anzufinden ist. Obwohl alle 3 Formen klinisch völlig heterogen sind, haben sie alle die gleichen reziproken Translokationen zwischen dem Chromosom 8 und entweder Chromosom 14 (80%), 2 (15%) oder 22 (5%) (50).

Findet man in gemäßigten Klimazonen häufiger den sporadischen Typ, so gehört das endemische BL in Afrika zu einem der häufigsten Tumoren bei Kindern. Mit einer Inzidenz von ca. 8-10/ 100.000 findet man die meisten Krankheitsfälle in Afrika auf Äquatorhöhe und Papua Neuguinea, wobei der Tumor im Rest der Welt nur sporadisch auftritt (2).

Da ca. 95 % der endemischen und ca. 20-40 % der beiden anderen Lymphomtypen EBV-Genom positive sind (51), hat man schon früh begonnen dem Virus für die Entstehung der Erkrankung eine wichtige Rolle zuzuschreiben.

Die Rolle, die EBV in Bezug auf Ätiologie und Pathogenese spielt, ist immer noch nicht genau geklärt. In vielen Studien wurden verschiedenste Theorien diskutiert. Die für die Entstehung des endemischen BL wahrscheinlichste ist das Modell in 3 Schritten.

Hier nimmt man an, dass es als ersten Schritt zu einer EBV Infektion mit folgender Immortalisation der B-Lymphozyten kommt. Im zweiten Schritt kommen noch andere Risikofaktoren hinzu, meistens Malaria (52) oder AIDS, welche beide einen Immunsuppressiven Effekt haben und zur B-Zell Hyperplasie und T-Zell Suppression führen. Dadurch wird das Gleichgewicht der Lymphozyten so gestört, dass die T-Zellen die Proliferation der B-Zellen nicht mehr kontrollieren können. In der Folge werden immer mehr EBV infizierte B-Gedächtniszellen aktiviert und der Anteil der B-Zellen, die für Translokationen anfällig sind, steigt. Im dritten und letzten Abschnitt kommt es dann zur Translokation der Chromosomen. Diese Mutationen führen zur Expression des C-MYC Onkogen.

C-MYC ist ein zelluläres Onkogen, welches eine wichtige Steuerfunktion bei der Zellteilung wahrnimmt, indem es Zellen zur kontinuierlichen Proliferation antreibt und deren Differenzierung inhibiert. C-MYC spielt somit eine zentrale Schlüsselrolle in der Entstehung von BL.

EBV würde hier aber keine direkte Rolle in der BL-Pathogenese spielen, sondern lediglich, durch das Immortalisieren der B-Zellen, das Risiko für die Entstehung einer BL erhöhen (53). Somit wäre eine EBV Infektion ein prädisponierender Faktor für Genmutationen, welche während der B-Zell-Reifung auftreten. Dafür würde auch sprechen, dass in BL nur EBNA1 exprimiert wird und diejenigen EBV-Gene, die für den latenten Status und

Transformation der B-Zellen wichtig sind, wie EBNA2 und 6, sowie LMP nicht zu finden sind (54). EBNA1 ist das Minimum zur Erhaltung des Virusgenoms in sich teilenden Zellen und kann von zytotoxischen T-Zellen nicht erkannt werden. Somit können die Zellen sich stetig vermehren und bleiben für das Immunsystem unsichtbar.

In den westlichen Ländern sind EBV Infektionen und Malaria im Kindesalter viel seltener. Damit erklärt sich auch, dass Burkitt Lymphome in unseren Gegenden nur zu 20 % EBV positiv sind und insgesamt zu den selteneren Krankheitsbildern gehören.

3.3 B-Lymphoproliferative Erkrankung

Die B-Lymphoproliferative Erkrankung gehört zu den Posttransplantations-Lymphoproliferativen Erkrankungen (Englisch: Post-transplant lymphoproliferative disorders – PTLD), eine lebensgefährliche Komplikation, die vor allem nach Stammzell- und Organtransplantationen auftritt. PTLD ist der Überbegriff für eine Reihe von lymphogenen Störungen von benignen Hyperplasien bis zu malignen Lymphomen. Tritt eine PTLD innerhalb des ersten Jahres nach einer Transplantation auf, ist sie zu 90 % mit EBV assoziiert (55). Nach dem ersten Jahr, trifft dies nur mehr auf 45 % der Fälle zu. Die Kombination von EBV Infektion und Immunsuppression, wie sie es bei Transplantationen überlebensnotwendig ist, führt in ca. 10 % der Transplantatempfänger zu PTLD (31). Zu 85 % handelt es sich um dabei um eine Proliferation ausgehend von B-Zellen und in den verbleibenden 15 % von T-Zellen.

In gesunden EBV seropositiven Individuen halten sich Immunabwehr und Virusmenge die Waage. Damit kann gewährleistet werden, dass die lebenslange Infektion in einem subklinischem Level gehalten wird. Kommt es jedoch zu einer entweder medikamentös induzierten oder krankheitsbedingten Immunschwäche und damit zum Verlust von zytotoxischen T-Zellen, verschiebt sich das Gleichgewicht zu Gunsten von EBV infizierten B-Zellen. Die Folge davon ist eine vermehrte Virusproduktion. Diese zellulären Veränderungen präsentieren sich oft als ein IM ähnliches Krankheitsbild. Wird die Immunsuppression aufgehoben oder reduziert, normalisiert sich die Situation in den

meisten Fällen wieder (56). Bei seronegativen Patienten kann auch das transplantierte Organ als Überträger einer EBV-Infektion dienen, falls der Spender EBV positiv ist (57).

Die Inzidenz von PTLD hängt stark vom transplantierten Organ ab. So haben Herz-Lungen Transplantierte ein höheres Risiko als Patienten nach einer Knochenmarktransplantation (58).

Bei Knochenmarktransplantationen liegt das Risiko bei weniger als 1 %, kann aber bis zu 24 % ansteigen, falls es sich um Knochenmark handelt, dass von jeglichen T-Zellen gereinigt wurde (um das Risiko einer Graft versus Host-Reaktion zu vermindern) und von einem HLA mismatched Spender stammt (59). Da vor einer Transplantation das patienteneigene Knochenmark mittels Chemo- oder Radiotherapie völlig zerstört wird, kann man daraus schließen, dass PTLD sich meist aus den B-Zellen des Spenders entwickelt. Um also das erhöhte Risiko von 24% zu senken muss das Spender-Knochenmark nicht nur von den T-Zellen, sondern auch von den B-Zellen gereinigt werden.

PTLD Tumore entstehen oft an Orten, die für Lymphome sonst eher untypisch sind. Sie sind generell eher extranodal gelegen und treten häufig im Gastrointestinaltrakt, ZNS und im Transplantat selber auf (31). Abgesehen von den Symptomen, die sich durch die Lage des Tumors ergeben, treten häufig noch zusätzlich unspezifische Symptome, wie persistierendes Fieber und generelle Lymphadenopathie auf.

Um eine PTLD mit Sicherheit diagnostizieren zu können bedarf es einer Biopsie. In 90 % sind die Tumoren EBV positiv. Histologisch findet man häufig einen lymphoblastischen Phänotyp mit Expression von latenten Virusgenen (EBNA2, LMP1). Da EBNA2 und LMP1 die Wachstumskontrolle aufheben und die Proliferation der Zellen in Gang setzen können, geht man davon aus, dass EBV für die polyklonale B-Zell Hyperplasie und PTLD direkt verantwortlich ist (31). Ein weiteres Virus das lymphoproliferative Störungen nach Transplantationen induzieren kann, ist HHV-8/ Humane -Herpes-Virus-8.

Unbehandelt gilt PTLD als tödlich und auch mit einer Therapie ist die Sterblichkeitsrate immer noch hoch (4).

Als erste Maßnahme versucht man die immunsuppressive Therapie zu reduzieren. Geschieht dies schon in einem frühen Stadium, sind die Chancen gut, dass es in 25-50 % der Fälle (60) zu einer Tumorregression kommt.

Außer bei Nierentransplantationen, wo es bei Verlust des Organs zu keinen fatalen Folgen kommt, ist diese Maßnahme mit dem Risiko behaftet, dass es zur Abstoßung des Organs kommt. Führt die Reduzierung der Immunsuppression zu keiner Besserung kommen weitere Therapien mit Chemotherapeutika, Antikörpertherapien (61) und Infusionen von EBV-spezifischen zytotoxischen T-Zellen zum Einsatz (62).

Das Faktum, dass Infusionen mit EBV-spezifischen zytotoxischen T-Zellen einen Therapieerfolg erzielen, unterstreicht die wichtige Rolle, die EBV in der Pathogenese der PTLD spielt (6). Vor allem die Verwendung des monoklonalen CD20 Antikörper (Rituximab) konnte große Erfolge in der Behandlung von PTLD erzielen. Das Medikament wird generell gut vertragen und führt zur raschen Abnahme von reifen B-Zellen im peripheren Blut. Dadurch kommt es zur Reduzierung von EBV-Host-Zellen und somit zur Normalisierung der Viruslast (63). Für besonders aggressive PTLD Formen bleibt aber immer noch die Chemotherapie die einzige Option für viele Patienten (6).

3.4 Hodgkin Lymphom (HL)

Morbus Hodgkin ist ein maligner Tumor des Lymphsystems und ist für ca. 20 % der Lymphome in der westlichen Welt verantwortlich. Es ist das häufigste Lymphom in jungen Jahren und mit 2-4/ 100.000 Fällen ist die Inzidenz zunehmend steigend (3). Man findet zwei Krankheitsgipfel in der Altersverteilung, einen um das dreißigste Lebensjahr und den zweiten mit ca. siebzig Jahren. In Entwicklungsländern ist der erste Krankheitsgipfel wegen der höheren Durchseuchung der Kinder mit EBV ins frühe Kindheitsalter verschoben (64).

Histopathologisch ist HL durch die Präsenz von Sternberg-Reed-Zellen (SRZ) charakterisiert, die zusammen mit den Hodgkin-Zellen ca. 1-2 % des Tumors ausmachen. Es handelt sich um große Blasten, die von klonalen B-Lymphozyten abstammen.

In der Umgebung der Sternberg-Reed-Zellen findet man ein Infiltrat von reaktiven mononukleären Zellen, die den Hauptteil der Tumormasse ausmachen. Je nachdem welche Zellen in diesem reaktiven Infiltrat dominieren, kann man das HL in 4 Subtypen unterscheiden.

- Nodulär-sklerosierende HL
- Gemischtzellige HL
- Lymphozytenreiche HL
- Lymphozytenarme HL

Außer der lymphozytenreichen Form sind alle mit EBV assoziiert und werden auch als klassische HL bezeichnet.

Sternberg-Reed-Zellen entstehen aus B-Zellen, die eigentlich schon für die Apoptose bestimmt waren. Man hat sich daher die Frage gestellt, wie diese Zellen dem programmierten Zelltod entgehen können.

1985 konnte zum ersten Mal EBV in SRZ nachgewiesen werden (65). Seitdem hat die American Society of Hematology belegen können, dass ca. 20-40 % der in der westlichen Welt und über 70 % der in Asien und Südamerika auftretenden HL EBV positiv sind (30). Besonders in immunsuppremierten Patienten sind überdurchschnittlich viele EBV positive HL zu finden. Als wichtiger Risikofaktor gilt hier das HI-Virus. Der Nachweis des EBV Genoms in SRZ, welche dadurch fähig werden EBNA1, LMP-1 und LMP-2A zu exprimieren, lässt einen Zusammenhang zwischen EBV und HL vermuten (66).

Eine wichtige Rolle in der HL Pathogenese spielt NF- κ B, welches durch LMP-1 induziert wird (siehe Kapitel 1). Durch NF- κ B kommt es zur vermehrten Transkription von mindestens 45 verschiedenen Genen, darunter auch Zytokinen, Chemokine, Apoptose-Regulatoren, intrazelluläre Signalmoleküle und Transkriptionsfaktoren. Ebenfalls von Bedeutung ist das Entzündungsinfiltrat, dass die SRZ umgibt. Es enthält vor allem TH2 und regulatorische T-Lymphozyten und zeigt einem Mangel an TH1, zytotoxischen T- und NK-Zellen.

Die Einführung verbesserter Radio- und Chemotherapie-Regime, haben die Heilungschancen von Patienten mit klassischem HL dramatisch verbessert.

3.5 T-Zell Lymphom

Wie schon erwähnt infiziert EBV vor allem B-Zellen, aber auch andere Zellen können betroffen sein. Die ersten veröffentlichten Fälle von T-Zell-Lymphomen mit nachgewiesener EBV-DNA wurden 1988 beschrieben.

Tabelle 6 EBV-assoziierte lymphoproliferative Erkrankungen (6)

EBV-assoziierte T/NK- Zell lymphoproliferative Erkrankungen
Periphere T-Zell Lymphome, unspezifiziert
Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom
Primär nasale NK/T-Zell-Lymphome
Andere seltene Histiotypen, inkl. Hepatosplenes T-Zell-Lymphom, intestinale T-Zell-Lymphom vom Enteropathietyp

Mittlerweile assoziiert man schon eine Reihe von verschiedenen T-Zell-Lymphomen mit dem Virus (Tabelle 6): das periphere T-Zell-Lymphom, das Angioimmunoblastische Lymphom (AILT), das primäre nasale NK/T- Zell-Lymphome, das intestinale T-Zell-Lymphom vom Enteropathietyp, die T-Zell-Proliferativen Störungen nach chronischer EBV Infektion, die NK-Zell Leukämie und -Lymphome (67). Im Weiteren wird näher auf das AILT und das primäre nasale NK/T-Zell Lymphom eingegangen, in dessen Pathogenese EBV häufig involviert ist (6).

Die sich von peripheren T- oder NK-Zellen ableitenden Lymphome machen in unseren Breitengraden ca. 10% der malignen Lymphome aus und gehören insgesamt zu den seltenen Erkrankungen (68).

3.5.1 Das Angioimmunoblastische Lymphom (AILT)

AILT gehört zu den peripheren T-Zell-Lymphomen (PTZL), welches klinisch neben hohem Fieber und generalisierter Lymphknotenschwellung in 40-50 % der Fälle auch durch eine Hautbeteiligung auffällt. Im Labor diagnostiziert man häufig eine polyklonale Hyperglobulinämie, zirkulierende Immunkomplexe, Kälteagglutinine mit Zeichen der hämolytischen Anämie und positive Rheumafaktoren. Insgesamt gehört AILT zu den sehr aggressiven Tumoren mit einer schlechten Langzeitprognose. AILT gehört mit ca. 15-20 % zu den zweithäufigsten PTZLs (69).) Im Allgemeinen muss man aber sagen, dass die differenzialdiagnostische Unterscheidung zu anderen PTZL sich eher schwierig gestaltet (70).

In AILT findet man neben T-Zell-Klonen auch häufig eine auffällige Vermehrung von B-Zell-Klonen. Eine EBV Infektion lässt sich vor allem in diesen B-Zellen nachweisen, obwohl auch einige maligne und nichtmaligne T-Zellen betroffen sein können. Die Tatsache, dass nur ein Teil der malignen Zellen von EBV befallen sind, lässt darauf schließen, dass das Virus nur eine sekundäre Rolle im Krankheitsgeschehen spielt. Insgesamt sind die molekularen Veränderungen, die für die Pathogenese der AILT sowie generell für alle PTZLs verantwortlich sind, noch nicht genau geklärt.

3.5.2 Primäres nasales NK/T-Zell Lymphom

Das nasale NK/T-Zell-Lymphom tritt, wie der Name schon vermuten lässt, bevorzugt in der Nase und den Nasennebenhöhlen auf. Histologisch zeigt sich häufig ein angiozentrisches Wachstumsmuster mit daraus resultierenden Koagulationsnekrosen (68). Der fehlende Nachweis von T-Zell Antigenen und die Expression von NK-Zell Markern CD46 sprechen für eine Abstammung von NK-Zellen (6). Außerdem exprimieren die Tumorzellen CD56, CD2 und die EBER-Moleküle des EBV, weshalb der Virus unter Verdacht steht an der Pathogenese beteiligt zu sein.

3.6 Nasopharynxkarzinom

Das Nasopharynxkarzinom, häufig mit NPC abgekürzt, gehört zu den Plattenepithelkarzinomen und präsentiert sich häufig als Halstumor oder mit Symptomen wie Obstruktion der Nase oder Hörverlust.

Histologisch werden 3 Subtypen unterschieden:

- Verhornendes gut differenziertes Plattenepithelkarzinom (WHO 1) – 20%
- Nicht verhornende Plattenepithelkarzinom (WHO 2) – 30 bis 40%
- Undifferenziertes NPC (WHO 3) – 40-50%

WHO 2 und 3 gehören zu denjenigen Tumoren, welche mit EBV assoziiert werden. EBV ist besonders häufig beim undifferenzierten Typ und hier ausschließlich in den Tumorzellen zu finden.

Ähnlich dem BL, hat das NPC ebenfalls eine charakteristische geographische Verbreitung. Besonders gehäuft kommt es in Südchina vor, wo es für ca. 20 % aller Karzinome im Erwachsenenalter verantwortlich gemacht wird. Grönland, Malaysia, Indonesien, Vietnam und die Philippinen sind weitere Länder mit einer höheren NPC Inzidenz (Abbildung 6). In Europa und Nord-Amerika gehört NPC mit unter 1/ 100.000 neuen Fällen pro Jahr zu den seltenen Tumoren (71).

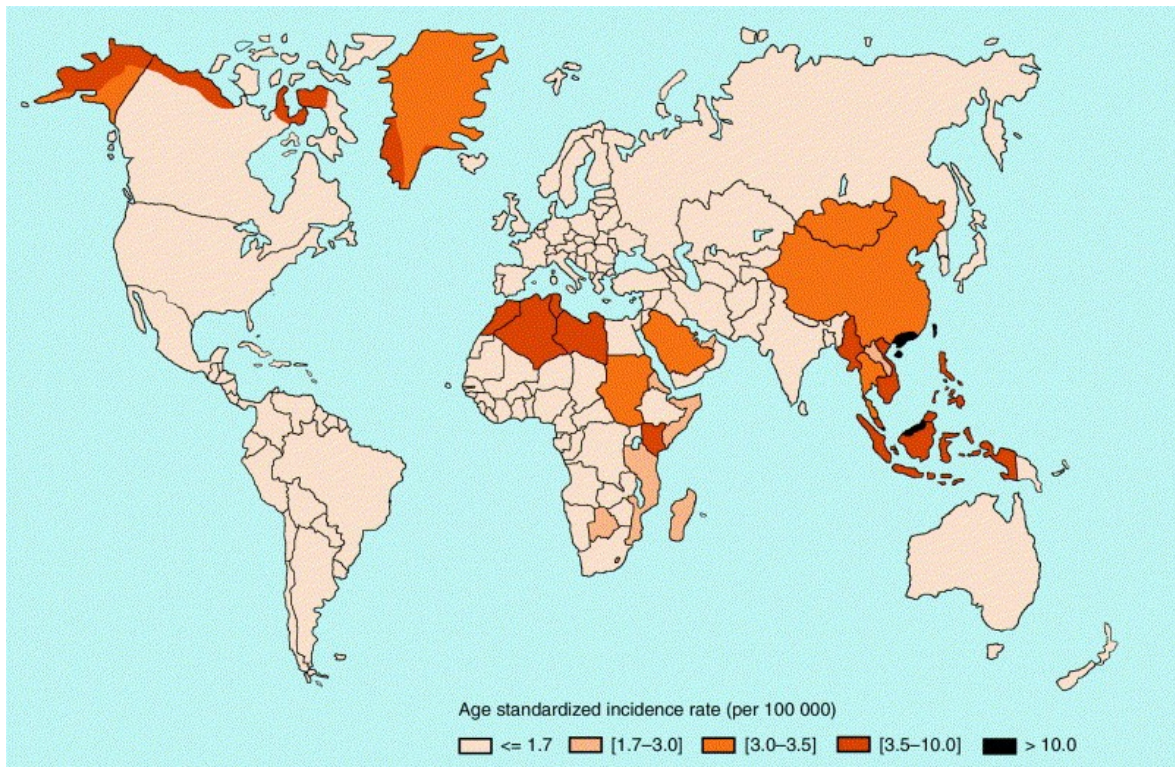


Abbildung 6 Geographische Verteilung mit den höchsten NPC-Inzidenzen (berechnet pro 100.000 Personen/Jahr)(72)

Pathogenetisch konnte man in epidemiologischen Studien nachweisen, dass es sich um einen multifaktoriellen Prozess handelt. Ursachen für eine Erkrankung können genetische Prädisposition, Kontakt im Kinder- und Jugendalter zu chemischen Karzinogenen wie verdorbenem Essen oder anderen Umweltkarzinogenen, sowie eine latente EBV-Infektion sein (72).

Wie bei vielen anderen EBV-assoziierten Erkrankungen ist die exakte Rolle, die das Virus in Bezug auf die Pathogenese hat, noch nicht geklärt.

Serologisch konnte man, ungeachtet der geographischen Verbreitung, EBV-DNA in 100% der undifferenzierten NPCs nachweisen. (14)

Wie bei EBV positiven HL werden in den Tumorzellen Gene des Latenz-Programmes II, zu dem EBNA1, LMP 1 und 2 gehören, exprimiert. In über 90 % der Tumoren konnte LMP1

nachgewiesen werden, was zu dem Schluss führt, dass dies den malignen Phänotyp verursacht. (5)

3.7 Magenkarzinom

Das Magenkarzinom gehört zu den häufigsten Karzinomen weltweit (73). In unseren Breitengraden machen Magenkarzinome nur rund 5% der Karzinome aus. Die Tatsache, dass die Inzidenz und Mortalität dieses Tumor, je nach geographischer Lage starken Schwankungen unterzogen ist, lässt darauf schließen, dass Umweltfaktoren und Ernährungsfaktoren eine wichtige Rolle bezüglich des Erkrankungsrisikos spielen. (74)

Laut WHO sind ca. 50% der Weltbevölkerung mit *Helicobakter Pylori* (HP) infiziert, einem Bakterium, das eine Langzeitinfektion der Magenmukosa verursacht. Risikofaktoren für eine Infizierung sind Überbevölkerung, eine schlechte Trinkwasserqualität und der Bildungsstand. Außerdem kann man Unterschiede zwischen Ländern mit einem hohen zu Ländern mit einem niedrigeren Pro-Kopf-Einkommen erkennen. (75).

HP spielt eine wichtige Rolle in der Pathogenese von Typ B Gastritis, peptischen Ulcera im Magen, MALT-Lymphom und Magenkarzinom. Trotz der engen Beziehung zwischen HP und Magenkarzinomen entwickelt nur ein Bruchteil der Individuen ein Magenkarzinom. Weitere Ko-faktoren, die zur Entwicklung eines Karzinoms beitragen können, werden in aktuellen Studien untersucht.

Weltweit konnte man bei ca. 10 % der Magenkarzinome EBV nachweisen. In all diesen Fällen sind die Tumorzellen zu 100 % mit dem Virus infiziert. EBV induzierte Karzinome kann man histologisch in Lymphoepitheliom ähnliche Karzinome (mit dem gleichen Erscheinungsbild wie NPC) und in glanduläre Adenokarzinome unterscheiden. Analysen haben ergeben, dass sich diese Karzinome aus einer einzigen EBV infizierten Zelle bilden. Zu den gefundenen exprimierten Genen gehören EBNA1, EBER1 und 2, sowie in manchen Fällen LMP2. EBV breitet sich in Epithelzellen über direkten Zell-Zell-Kontakt aus und immortalisiert die Magenepithelzellen (76).

Das Faktum, dass man in prämaligen Magenläsionen keine EBV positiven Zellen finden kann, lässt darauf schließen, dass das EBV erst eine nachgeschaltete Rolle in der Tumorentstehung spielt. (77)

3.8 X-linked lymphoproliferatives Syndrom

Beim X-chromosomal vererbten lymphoproliferativen Syndrom (XLPS, Purtilo-Syndrom, Duncan-Disease) handelt es sich um einen lymphoproliferativen Immundefekt, der in den meisten Fällen durch eine EBV-Infektion ausgelöst wird. Bei ca. 10 % der Patienten manifestiert sich das klinische Bild eines XLPS ohne vorangegangene EBV Infektion (78). Das führt zu der Erkenntnis, dass EBV zwar ein potenter Trigger des XLPS ist, aber es noch andere Stimuli für die Expression dieses Phänotyps geben muss.

Klinisch manifestiert sich XLPS mit einer Reihe von aroliferativen (Aplastische Anämie, Agranulozytose, erworbene Hypo- oder Agammaglobulinämie) und lymphoproliferativen Phänotypen (FIM, B-Zell Lymphomen und Pseudolymphomen) (79; 78).

3.8.1 Inzidenz

Mit einer Inzidenz von ca. 1-3/ 1.000.000 Männern ist XLPS eine sehr seltene Erkrankungen. Die Dunkelziffer könnte jedoch höher liegen, da eine richtige Diagnose, wegen der Ähnlichkeit zu anderen Krankheiten, wie dem variablen Immundefektsyndrom und dem Virus-assoziiertem Hämophagozytosesyndrom, oft ausbleibt. (80)

3.8.2 Ätiologie und Pathophysiologie

Die ersten dokumentierten Fälle stammen aus dem Jahre 1969. Damals waren 6 von 18 Knaben der Familie Duncan an einer lymphoproliferativen Krankheit verstorben. Sie alle entwickelten eine progressive Immuninsuffizienz, gekennzeichnet durch maligne Lymphozytenproliferation, Histiozytose und pathologischen Serum-Immunglobulin Konzentrationen. Bei der Autopsie zeigte sich, dass im Thymus, in den T-abhängigen Bereichen der Lymphknoten und der Milz, nur mehr wenige Lymphozyten zu finden waren. Im Gegensatz dazu, waren die B-Zell Speicher im Knochenmark voll mit Immunoblasten, Lymphozyten und Plasma Zellen.

Zur gleichen Zeit wurden bei zwei Halbbrüdern der Mutter, Lymphome im Ileum und ZNS diagnostiziert. Beim genaueren Studieren des Stammbaums der Familie Duncan konnte festgestellt werden, dass ca. die Hälfte der männlichen Familienmitglieder an lymphoproliferativen Krankheiten erkrankt waren. Daraus konnte man auf eine X-chromosomal, rezessiv vererbte, genetische Ursache schließen. (81)

Durch Klonen konnte 1998 SH2D1A (SAP, DSHP) als das für XLPS verantwortliche Gen identifiziert werden (82; 83). Dieses Gen kodiert für das gleichnamige Protein SAP (SLAM-assoziiertes Protein), welches auf T- und NK-Zellen exprimiert wird (84).

3.8.2.1 SAP – SLAM/CD150

SLAM/CD150 (Signaling-Lymphozyten-Aktivierungs-Molekül) ist ein Zelloberflächen Glykoprotein, welches auf reifen T-Lymphozyten und einigen B-Zellen exprimiert wird (85). Die Stimulation von SLAM/CD150 führt zur T-Zell Expansion und zur INF- γ Produktion von aktivierten Zellen. Außerdem spielt es die Schlüsselrolle in der Regulierung der B-Zell-Proliferation (78; 86). SAP besitzt eine spezielle Bindungsdomäne, mit der es an den SLAM/CD150 Rezeptoren andocken kann und diese blockiert.

Da die Moleküle, welche mit SLAM/CD150 assoziiert werden, häufig in der Regulation der Apoptose involviert sind, kommt es bei einem Defekt von dem für das XLPS verantwortliche Protein SAP zur ungehemmten B-Zell-Proliferation (86).

3.8.2.2 p53 – SAP, Regulierung der T-Zell-Hämostase

Wie im Kapitel „Infektiöse Mononukleose“ schon beschrieben, kommt es bei der Primärinfektion mit EBV zur Expansion der T- und NK-Zellen. Die Symptome, die im Zuge der IM auftreten, variieren in Abhängigkeit der Menge an produzierten Zytokinen, lassen nach einigen Wochen aber wieder nach. Bei XLPS kommt es jedoch in über 60 % der Fälle zur Ausbildung einer FIM mit massiver T-Zell Aktivierung und Multiorganversagen.

Wie vorher bereits erwähnt ist SAP ein Teil der Signalkette, welche zur Aktivierung und Proliferation von T-Zellen führt. Am Ende erliegen aktivierte T-Zellen der Apoptose und die Anzahl der Zellen sinkt wieder.

Ein besonders wichtiges Protein, das für die Zell-Zyklus Kontrolle, die Apoptose und die DNA-Reparatur verantwortlich ist, ist p53. Eine Studie aus dem Jahre 2004 konnte beweisen, dass durch p53 SAP in lymphoiden Zellen induziert wird.

Nun wird vermutet, dass SAP nicht nur eine Rolle bei der Aktivierung der T-Zellen spielt, sondern im weiteren Verlauf auch an der Apoptose beteiligt ist. Sozusagen als ausführendes Molekül in einem der durch p53 ausgelösten Signalwege, dass zur Regulierung der T-Zell-Hämostase beiträgt (87).

Tests haben gezeigt, dass der programmierte Zelltod in T-Zellen mit einem höherem SAP-Level leichter ausgelöst wird. Durch einen Mangel an SAP ist die Apoptose der T-Zellen beeinträchtigt, was zur unkontrollierten T-Zell-Proliferation führt, wie man sie bei FIM beobachten kann (88).

Mutationen im SH2D1A Gen konnte aber nur bei ca. 55 bis 60 % der Patienten mit XLP Phänotyp nachgewiesen werden. (83; 76; 85).

3.8.2.3 XIAP - X-linked-Inhibitor-der-Apoptose

Wie bereits erwähnt manifestiert sich XLPS in ca. 60 % der Fälle (89) mit dem klinischen Bild einer FIM, welche in den meisten Fällen übergeht in eine Hämophagozytische Lymphohistiozytose. Dieser EBV getriggerte Krankheitsverlauf hat große Ähnlichkeit zu Krankheitsbildern, die durch anderen genetische Defekte (Tabelle 7) wie dem Griscelli Syndrom und dem Chediak-Higashi Syndrom ausgelöst werden. Deren Ätiologie beruht ebenfalls auf, in ihrer Funktion gestörten, zytotoxischen Immunzellen (90; 83).

Tabelle 7 Genetische Defekte die zur Hämophagozytische Lymphohistiozytose führen(83)

Krankheit	Gen	Protein	Teilbereich der lymphatischen Toxizität
X-linked lymphoproliferatives Syndrom	SH2D1A	SAP	Zell Aktivierung
Griscelli Syndrom 2	Rab27a	Rab27a	Verbindet lytisch wirksame Granula mit der Plasmamembran
Chediak-Higashi Syndrom	LYST	LYST	Exozytose
Familiäre Hämophagozytische Lymphohistiozytose 3	UNC13D	Munc13-4	Setzt die Verschmelzung von lytisch wirksamen Granula in Gang

Diese Erkenntnisse führten zur Annahme, dass Defekte in zytotoxischen Zellen, hauptsächlich T-Zellen und NK-Zellen, einen wesentlichen Beitrag zur Pathophysiologie des XLPS leisten.

2006 wurde eine weitere Studie aus Paris veröffentlicht, in der man 18 Familien mit positiver Anamnese für XLPS genetisch untersuchte. Bei 15 der 18 Familien ließ sich ein defektes SAP Gen nachweisen. In den restlichen 3 Familien fand man normal synthetisierte SAP Proteine. Diese wiesen aber ähnliche Symptome auf wie die Patienten

mit einem SAP-Mangel. Symptome waren Lymphohistiozytose, getriggert durch EBV, Hypogammaglobulinämie und in 90 % der Fälle eine Splenomegalie als erstes klinisches Symptom. So lag der Verdacht nahe, dass der molekulare Defekt, der für XLPS verantwortlich ist, nicht mit SAP im Speziellen zusammenhängt. Die Analyse der Stammbäume dieser 3 Familien ließ darauf schließen, dass die Ursache ebenfalls am X-Chromosom zu finden ist. Mit Hilfe von genetischen Analysen ließ sich ein Defekt in einem Abschnitt des X-Chromosoms aufspüren, der für das X-linked-Inhibitor-of-Apoptose (XIAP) Protein codiert. (91) Bei gesunden Probanden exprimiert sich XIAP vor allem in Zellen des hämopoetischen Systems inklusive NK-Zellen und Lymphozyten. Der Nachweis, dass bei Patienten mit SAP-Mangel XIAP normal synthetisiert wird und umkehrt, legt nahe, dass sich diese beiden Proteine in der Produktion nicht gegenseitig beeinflussen.

In weiteren Studien konnte man zeigen, dass ein Mangel an SAP zu einer gestörten Funktion des SLAM-related-Rezeptor 2B4 führt, dessen Aktivierung zu einer Stimulation der T- und NK-Zellen Toxizität führt, welche wichtig für die Elimination der infizierten EBV-Zellen ist. (89) Bei Patienten mit einem Mangel an XIAP konnte man die 2B4 abhängige Beeinträchtigung der Toxizität nicht nachweisen.

3.8.2.4 NKT-Zellen

NKT-Zellen entwickeln sich wie normale T-Zellen und exprimieren auf ihrer Oberfläche einen speziellen T-Zell-Rezeptor, das CD1d. Dieser kann Lipide erkennen, gleich wie MHC-Moleküle Peptide erkennen können. NKT-Zellen sind einerseits wichtig um virusinfizierte Zellen und Tumorzellen zu vernichten, andererseits können sie durch Zytokinausschüttung die Zellapoptose einleiten.

Patienten mit einem Mangel an XIAP haben, wie Patienten mit einem SAP Mangel, zu wenige NKT-Zellen. Dieser Zustand ist spezifisch für diese beiden Mängel, da genetisch gesunde Probanden mit einer sporadisch aufgetretenen schweren infektiösen Mononukleose normale NKT-Zell-Level aufweisen (91).

Im Gegensatz zu SAB-Mangel-Patienten sind bei XIAP-Mangel-Patienten die NK-Zellen-Funktionen jedoch normal erhalten. Das führt zu der Annahme, dass der Defekt an den NKT-Zellen, viel mehr als der an den NK- und T-Zellen, für die EBV induzierten Krankheitssymptome bei XLPS verantwortlich ist.

XIAP gehört zu der Familie der IAPs (Apoptose-Inhibitoren) und kann als Antwort auf eine Reihe von Stimuli, unter anderem CD95, den programmierten Zelltod inhibieren, indem es die Kaspasen 3, 7 und 9 blockiert. Die CD95 induzierte Apoptose ist essentiell für die Erhaltung des Lymphozytengleichgewichts.

Bei Patienten mit einem Mangel von XIAP kommt es nun nach CD95 Aktivierung zu einer schnelleren Apoptose als in Probanden ohne diesen Mangel. Folglich sind Lymphozyten von XIAP-Mangel-Patienten viel anfälliger für den programmierten Zelltod. Das rasche Sterben der Zellen, mit den Folgen der beeinträchtigten Zytotoxizität und verminderten Virus-clearance, könnte die Erklärung für die anormale Immunantwort auf EBV sein (92). Obwohl aber sämtliche Lymphozyten anfälliger für die Apoptose sind, halten sich T-, B-, und NK-Zellen im normalen Level und nur NKT-Zellen fehlen fast gänzlich.

Da Mängel von SAP, sowie XIAP, beide zu einer deutlichen NKT-Zell Verminderung führen, lässt sich die Vermutung äußern, dass NKT-Zellen eine nicht unwesentliche Rolle in der Abwehr von EBV Infektionen spielen (91; 93).

3.8.3 Klinische Merkmale

Zu den Symptomen, die Patienten entwickeln, gehören neben der Fulminanten Infektiösen Mononukleose (FIM), auch lymphoproliferative Störungen und Dysgammaglobulinämien. Weniger häufig treten Autoimmunerkrankungen, wie Psoriasis, Colitiden, Vaskulitiden oder Aplastische Anämien auf (94; 83; 91; 92).

Hämatologisch sind die zellulären Merkmale von Patient zu Patient unterschiedlich. Bei Fällen mit akuter IM findet man neben einer atypische Lymphozytose mit großteils aktiven CD8 positiven T-Zellen häufig auch erniedrigte Erythrozyten-, Neutrophile Granulozyten- und Thrombozyten-Werte.

Das Knochenmark ist im Anfangsstadium völlig normal, weist jedoch nach ca. 3 Wochen erste Erschöpfungszeichen mit einer daraus resultierenden aplastischen Anämie auf. Patienten, die eine schwere aplastische Anämie entwickeln, haben ein hohes Risiko an einer durch Staphylokokkus Aureus oder Candia albicans verursachten Septikämie zu sterben.

Die, durch die EBV-Infektion ausgelöste, langsame Zerstörung des Thymusepithels ist wahrscheinlich für das progressive Voranschreiten der Immunschwäche verantwortlich. In den Lymphknoten kann es durch die initiale, massive immunoblastische Proliferation in den Lymphfollikel zu Einengungen der versorgenden Gefäße kommen. In manchen Fällen finden sich dann fokale bis konfluierende Nekroseareale.

Bedingt durch die starke Zellproliferation zeigt die Milz eine progrediente Größenzunahme des Normalgewichts bis zum 5 fachen. Die um die weiße Pulpa der Milz gelegenen periarteriellen lymphatischen Scheiden, in denen besonders viele T-Zellen zu finden sind, zeigen oft schon früh ausgedehnte Nekrosen.

3.8.3.1 FIM

FIM ist mit 60% der häufigste Phänotyp des XLPS. Es tritt ausnahmslos nach einer EBV-Infektion auf, meistens noch bevor die Jungen ihr 4 Lebensjahr erreichen. Charakteristisch sind eine unkontrollierte Expansion von B-, T-Lymphozyten und Makrophagen (95). Aufgrund von Leberversagen mit assoziierten Blutungen und Enzephalopathien führt FIM ohne sofortige Therapie innerhalb von 4-8 Wochen zum Tod (96).

3.8.3.2 Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)

Das klinische Erscheinungsbild einer HLH setzt sich aus Fieber, Hepatosplenomegalie, Lymphadenopathie, Gelbsucht und Hautausschlägen zusammen (97). Zu den weiteren Manifestationen gehören Enzephalopathie, Meningismus und Krampfanfälle (98). Zusätzlich kommt es infolge der pathologisch gesteigerten Hämophagozytose häufig zu einer Panzytopenie und Blutungen.

Pathophysiologisch kommt es durch die überschießende Immunreaktion zur vermehrten Freisetzung von Zytokinen, darunter auch Interferon- γ . Hohe Interferon- γ Spiegel führen wiederum zur exzessiven Makrophagenaktivierung mit dem Ergebnis einer hochinflammatorischen Multiorganerkrankung (99).

3.8.3.3 Dysgammaglobulinämie

30% der Burschen mit XLP entwickeln im Verlauf der Krankheit durch die progressive Immundefizienz einen sekundären Antikörpermangel. Dabei ähnelt das klinische Erscheinungsbild dem eines variablen Immundefektsyndroms.

3.8.3.4 Maligne Lymphome

Die malignen Lymphome, die im Zuge von XLPS auftreten, sind überwiegend B-Zell-Lymphome. Der Großteil der Lymphome sind extranodal im terminalen Ileum zu finden, weniger häufigere Lokalisationen sind das Colon, die Leber, Lunge, die Nieren und das Knochenmark (97; 79; 101).

3.8.3.5 Aplastische Anämie

Im Zuge der EBV-Infektion können Antigenpräsentierende Zellen (APC) die Aktivierung und die Proliferation der T-Zellen induzieren. Wie schon erwähnt spielt SLAM bei der Sekretion von Interferon- γ eine wichtige Rolle. Als Antwort auf die vermehrte Bildung von INF- γ bindet SAP, um die Genexpression zu vermindern, an das Rezeptormolekül SLAM. Bei einem Mangel an SAP kommt es durch die verminderte T-Zell-Apoptose und ungehemmter INF- γ Sekretion zur Aplastischen Anämie (88).

Durch INF- γ und TNF- α werden T-Zell-Rezeptoren, unter anderem der Fas-Rezeptor, vermehrt auf CD34 positiven Zellen exprimiert. CD34 ist auf hämatologischen Stammzellen zu finden. Die Aktivierung des Fas-Rezeptors, durch den Fas-Liganden, führt zur Apoptose der Zielzelle.

Außerdem wird durch IFN- γ vermehrt das freie Radikal NO (Stickstoffmonoxid) gebildet, das wiederum toxische Eigenschaften auf andere Zellen hat. (100)

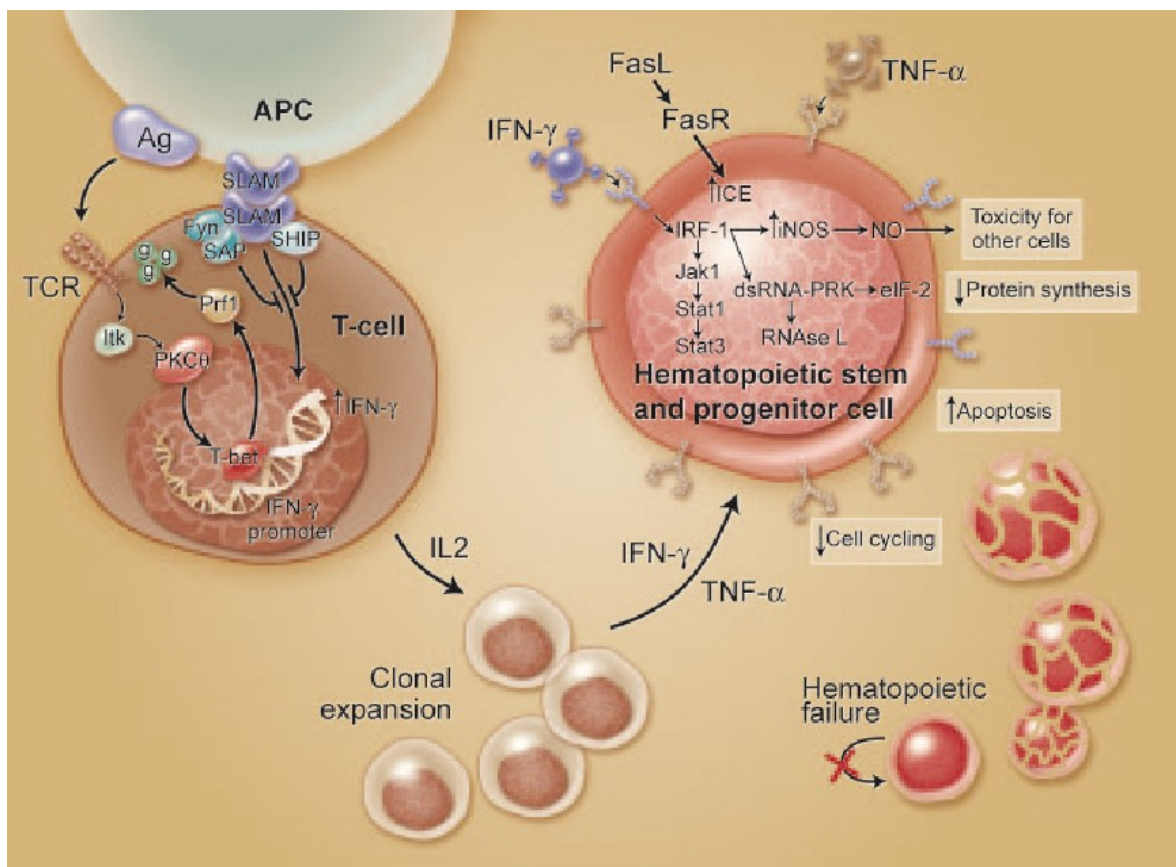


Abbildung 7 Immunologisch bedingte Zerstörung des Hämatopoese (100)

3.8.4 Diagnosenstellung

Tabelle 8 Diagnostische Kriterien des XLP-Syndrom(79)

1. Phänotyp einer FIM oder chronischen IM, erworbene Agammaglobulinämie, Immundefizienz mit erhöhtem IgM, Neutropenie, Aplastischen Anämie, Pseudolymphom oder B-Zell-Lymphom bei Burschen mit einem Alter von 3 Monaten bis 25 Jahren
2. In der Familienanamnese erscheinen zwei oder mehr mütterlicherseits verwandte Burschen mit dem oben beschriebenen Phänotypen
3. Bewiesene EBV Infektion mit negativem Anti-EBNA-AK Titer
4. Mütter von Betroffenen zeigen normalerweise (aber nicht immer) erhöhte EBV-spezifische AK Titer

Der genetische Defekt, der für das XLPS verantwortlich ist, wird X-chromosomal rezessiv vererbt. Familienanamnese und genetische Analysen sind daher für die Diagnosestellung obligat.

Die unterschiedlichen Phänotypen einer XLPS können ab dem dritten Lebensmonat auftreten, nämlich dann, wenn der „Nestschutz“ durch die mütterlichen AK wegfällt.

Kommt es durch EBV zur Aktivierung des XLPS können die heterophilen Antikörpertiter massiv erhöht sein, dies ist jedoch kein zwingender Indikator. EBV-spezifische AK sind normalerweise, wenn auch in unterschiedlichen Kombinationen, immer nachweisbar. Meistens findet man Anti-VCA-AK und Anti-EA-AK, Anti-EBNA-AK sind jedoch fast nie vorhanden.

3.8.5 Differentialdiagnosen

Differentialdiagnostisch müssen spontan auftretende FIM, Aplastische Anämie und erworbene Dysgammaglobulinämien, sowie B-Zell-Lymphome ausgeschlossen werden.

Besonders für den Phänotyp der HLH gibt es mehrere potentielle Ursachen. Neben dem sporadischen Auftreten von HLH gibt es noch eine Reihe von weiteren Ursachen: genetische, wie zum Beispiel bei der familiären HLH, dem Griscelli Syndrom und dem Chediak-Higashi Syndrom, sowie im Zuge von akuten Infektionen (97; 79).

Zu den weiteren Syndromen, die oft zu einer Verwechslung mit XLP führen, zählen das variable Immundefektsyndrom, chronische Granulomatose, Agammaglobulinämie (Bruton-Syndrom) und das Wiskott-Aldrich-Syndrom (79; 83).

3.8.6 Therapie

3.8.6.1 Allogene Hämatopoetische Stammzelltransplantation

Die allogene Hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) ist die Therapie der Wahl, um die Morbidität und Mortalität bei XLPS-Patienten zu senken (102; 103; 104). Kinder, bei denen bereits Symptome einer XLPS aufgetreten sind, müssen bis zur Transplantation mit CD20 Antikörpern und Steroiden behandelt werden, um ein Fortschreiten der Krankheit aufzuhalten.

Als Vorbereitung auf eine Transplantation kommt entweder eine Radio- und/oder Chemotherapie als ablativ oder als nicht-myeloablativen Konditionierung zum Einsatz. Ablativ meint in diesem Zusammenhang, dass das Knochenmark und die leukämischen Zellen ausgerottet werden und somit das Immunsystem des Empfängers unterdrückt wird und für das Transplantat empfänglich ist. Die nicht-myeloablative Behandlung arbeitet mit niedrigeren Medikamentendosen und ist somit in ihrer Wirkung weniger aggressiv. Dadurch kommt es zwar zu einer Immunsuppression, doch die antileukämische Wirkung

ist deutlich geringer. In diesem Fall übernimmt das frisch transplantierte Spenderknochenmark die Bekämpfung der Tumorzellen. Das bedeutet, dass unmittelbar nach der Transplantation bei dem Empfänger eigene und Spenderstammzellen im Knochenmark zu finden sind.

Als präoperative Chemotherapie kommen Busulfan (Zytostatikum), Cyclophosphamide (Zytostatikum) und Thymoglobulin zum Einsatz. Als Prophylaxe einer GvH Reaktion eignen sich Cyclosporin A und Methotrexat (105; 106).

Aufgrund der bisherigen Erfahrungen von HSZT bei XLPS, rät man zur ablativen Konditionierung. Obwohl das nicht-ablative Behandlungsregime bezüglich Organtoxizität und Nebenwirkungen besser vertagen wird, sollte es auf die Behandlung von besonders kritischen Fällen beschränkt bleiben (106). Interessant ist, dass im Rückblick auf die bisher publizierten Fälle mit HSZT EBV induzierte Nebenwirkungen, welche sowohl während der Konditionierung als auch nach der Transplantation aufgetreten sind, weitestgehend vernachlässigbar waren. Nur in einem der 14 Fälle ist es zu einer Reaktivierung von EBV gekommen. Dieser Patient hatte als einziger eine nicht-myeloablative Konditionierung erhalten. Als zusätzlicher Faktor kam hinzu, dass der Spender des Transplantats sein HLA-identischer Bruder war, wodurch die Graft-versus-Tumor Reaktion milder ausgefallen war (106). Je früher die HSZT durchgeführt wird, desto bessere Ergebnisse können erzielt werden, weshalb diese Therapie auch vermehrt prophylaktisch eingesetzt wird (103; 107; 104).

Bei denjenigen, die sich keiner HSZT unterziehen, bleibt die akute EBV-Infektion weiterhin eine Herausforderung, insbesondere weil diese Patienten rasch ein FIM entwickeln können.

3.8.6.2 Medikamentöse Therapie

Langzeitiger Einsatz von Aciclovir zur Viruselimination zeigte zwar Einfluss auf EBV in Epithelzellen des Oropharynx, hatte aber keine Auswirkungen auf die in B-Zellen persistierenden Viren (108). Nach Absetzen des Medikaments kam es innerhalb kürzester Zeit zu der gleichen Virussekretion wie vor der Therapie. Ebenfalls als ineffektiv haben sich Therapien mit Interferon- α und - γ erwiesen (95; 109).

Im Anfangsstadium des XLPS kann man große Erfolge mit Rituximab, einem monoklonalen Anti-CD20-AK, erzielen. Die Immuntherapie führt schon in den ersten Tagen zu einer Elimination von mehr als 80% der zirkulierenden B-Zellen. In Kombination mit Steroiden, um die reaktive T-Zell Aktivierung zu supprimieren, kommt es innerhalb von 24-48 Stunden zur deutlichen Verminderung der Symptome. Während sich klinisch die Symptomatik rasch bessert, braucht es ca. 4 bis 16 Wochen bis sich die Laborwerte ebenfalls normalisieren. Obgleich Rituximab nicht zur Langzeitkontrolle von EBV-Infektionen bei XLPS-Patienten geeignet ist und einen bereits weit fortgeschrittenen Krankheitsverlauf nicht aufhalten kann, ist es dennoch ein sehr wirksames Medikament in der initialen Behandlung von XLPS (95; 110).

Bei der sekundären HLH kommen als Immunsuppressive Therapie Dexamethason (Glukokortikoid), Cyclosporin, Etoposid und Methotrexat (Zytostatika) zum Einsatz (99).

3.8.7 (Fallbericht)

In diesem Kapitel wird ein klinischer XLPS-Fall aus Graz beschrieben. Aus Gründen der Datensicherheit wird der Junge G.C. genannt.

G.C. wurde 1993 in der 41. SSW spontan geboren. Er hatte einen APGAR Score von 1/9, 5/10, 10/10, einem Kopfumfang von 35 cm und wog bei einer Länge von 53 cm 3.380 g. In der Langzeitanamnese wurde bekannt, dass G.C. im Alter von 1 Jahr kurzfristig wegen eines Atemwegsinfekts im LKH Klagenfurt stationär aufgenommen wurde, ansonsten hatte es keine weiteren stationären Aufenthalte gegeben. Außerdem wurden bei regelmäßigen Blutbildkontrollen durch eine niedergelassene Ärztin für Allgemeinmedizin immer wieder erniedrigte Thrombozytenwerte festgestellt, die aber nie zu einer Behandlung führten. (Die genauen Laborparameter sind nicht bekannt).

Ab August 2008, zu diesem Zeitpunkt war G.C. 15 Jahre alt, begann er sich vermehrt unwohl zu fühlen. Er klagte über Müdigkeit und frontal betonte Kopfschmerzen, besonders bei Kopfbewegungen. Als zusätzlich subfebrile Temperaturen auftraten, wurde die Hausärztin verständigt, welche eine Therapie mit Zithromax (Azithromycin) 500 mg (vom 18.-21.08.08) einleitete und gegen die erhöhten Körpertemperaturen Novalgin (Metamizol) und Mexalen (Paracetamol) 500 mg (2x/d) verschrieb. Da sich der Krankheitszustand trotz eingeleiteter Therapie nicht besserte folgten weitere Hausbesuche und ein Therapieversuch mit Oспен (Phenoxymethylpenicillin).

Bei weiterhin unverändertem Zustand erfolgte am 22.08.08 die erstmalige Vorstellung im LKH Klagenfurt, wo eine Grippe diagnostiziert wurde und G.C. wieder nach Hause entlassen wurde. Die dort abgenommenen Laborparameter zeigten eine Thrombozytopenie von $93.000/\mu\text{l}$ ($150.000 - 300.000/\mu\text{l}$) und eine Hyponatriämie von 128 mmol/l ($140 - 155 \text{ mmol/l}$).

Sein Gesundheitszustand verschlechterte sich in den folgenden Tagen weiterhin, sodass er am 26.08.08 auf der Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde des LKH Klagenfurts stationär aufgenommen wurde. Zu diesem Zeitpunkt litt er unter über 40°C hohem Fieber, erhöhter Stuhlfrequenz und einem kleinmakulären, rötelnähnlichen Exanthem,

das sich über den gesamten Körper ausgebreitet hatte. Mittels eines Mononukleosetests konnte eine EBV-Infektion nachgewiesen werden. Am 28.08.08 wurde G.C. vom LKH Klagenfurt an die Pädiatrische Hämatologie/ Onkologie in Graz transferiert.

Bei der Aufnahme in Graz zeigte sich G.C. in deutlich reduziertem Allgemeinzustand (siehe folgender Aufnahmestatus). Da die Mutter äußerte, dass in ihrer Familie gehäuft maligne hämatologische Erkrankungen, die sie nicht genauer benennen konnte, bekannt seien, bestand der Verdacht auf ein Hämophagozytosesyndrom bei EBV-Infektion. Umgehend wurde ein Lumbal- und eine Knochenmarkpunktion durchgeführt und ein „Broviak“ Katheter gelegt, um eine Therapie mit MabThera (Rituximab) und Cymevene (Ganciclovir) starten zu können. Die Herz-Kreislauf-Monitorisierung zeigte eine Tachykardie bei stabilen Blutdruckwerten mit einem mittleren arteriellen Druck von 60 – 70 mmHg.

Besonders auffallend war eine Oligurie von knapp 1ml/kg/h trotz Lasixstimulation von 6,9 mg/kg/d sowie dezente, intermittierende Anzeichen einer Enzephalopathie mit Verwirrtheit, Nesteln und Unruhe. Aufgrund der Tachypnoe wurde eine Blutgasanalyse mit dem Ergebnis einer persistierenden metabolischen Azidose durchgeführt, die aber dank respiratorischer Kompensation im normalen pH- Bereich blieb. Es zeigte sich jedoch ein Base Excess (BE) von -10 mmol/l (-2 - +3 mmol/l), vermindertes Bicarbonat, hohe Laktatwerte bis 12 mmol/l (0,6 – 2,4 mmol/l) und eine Hyperkaliämie mit 6.8 mmol/l (3,5 – 5,1 mmol/l).

Als weitere unterstützende Maßnahmen wurden eine Antibiotikatherapie, der Ausgleich der Elektrolytverschiebungen mittels Gabe von NaBic (Natriumbicarbonat), Kalziumglukonat, einem Glukose-Insulin-Tropf und eine parenterale Ernährung begonnen. Zudem erhielt er noch Erythrozytenkonzentrate und Reomax (Ethacrynsäure), um die Diurese zu forcieren. Auf diese Weise gelang es den Ärzten G.C. stabil zu halten bis sich um 4 Uhr morgens ein erhöhter Sauerstoffbedarf von 6 l/min einstellte, der auskultatorisch auf eine Minderbelüftung der linken Lunge zurückgeführt wurde.

Im Lungenröntgen vom darauffolgenden Morgen zeigte sich ein Pneumothorax, der vermutlich durch das Legen des „Broviak“-Katheter verursacht wurde. Daraufhin wurde die Verlegung auf die Intensivstation des Hauses veranlasst.

Es folgt eine kurze Zusammenfassung des dort gemachten Aufnahmestatus:

G.C. zeigte sich in reduziertem AZ und gutem EZ. Er reagierte auf Ansprache (GCS 13), war aber zum Teil desorientiert und unruhig. Respiratorisch ließen sich eine Tachypnoe mit einer Atemfrequenz von 50/min und eine Sauerstoffsättigung von 90-95 %, bei einer O₂-Gabe von 6 l/min, feststellen. Nach Legen der Thoraxdrainage kam es zur raschen Re-Expansion der linken Lunge mit entsprechender Besserung der Symptomatik. Kardial zeigte sich eine Tachykardie mit einem Puls von 113, Sinusrhythmus und hohen T-Wellen, sowie ein Blutdruck von 106/59. Skleren und Haut waren ikterisch, mit einem kleinmakulärem Exanthem vor allem an den Extremitäten. Das Abdomen war gespannt und diffus druckschmerzhaft. Die Milz reichte bis auf Höhe des Bauchnabels, die Leberuntergrenze war nicht exakt palpierbar. Axillär waren beidseits vergrößerte, nicht druckdolente Lymphknoten von ca. 2 cm Durchmesser zu finden.

Die Laboruntersuchungen wiesen eine Leukozytose 14.500/ μ l (4.800 - 10.000/ μ l) , eine normochrom-normozytäre Anämie Hb 10.0 g/dl (13,5 -17,2 g/dl) , eine Thrombopenie 144.000/ μ l (150.000 - 300.000/ μ l) und massive Leberfunktionsstörungen mit einem Gesamtbilirubin von 7,08 mg/dl (0,2 – 1,1 mg/dl), GOT 2.218 U/l (bis 52 U/l), GPT 1.137 U/l (bis 50 U/l) und einem LDH von 2.070 U/l (150 – 420 U/l), auf.

Die abgenommene Virologie war positiv für EBV-IgM und negativ für EBV-IgG.

Eine am Aufnahmetag durchgeführte Durchflusszytometrie zeigte eine deutliche Erhöhung der B- und T-Lymphozyten. Eine Kontrolle 10 Tage später, nach erfolgter Therapie zeigte mit 3 % schon massiv erniedrigte B-Lymphozyten und ebenfalls rückläufige T-Lymphozyten mit nur mehr 12 % Zellanteil.

In der eingangs veranlassten Knochenmarkszytologie zeigten sich reichlich Plasmazellen, deren Vorstufen und viele Hämophagozyten. Bei einer zweiten Knochenmarkszytologie 1 1/2 Wochen später zeigten sich immer noch viele Hämophagozyten, die Anzahl der Plasmazellen war jedoch gesunken. Zu diesem Zeitpunkt zeigte sich nur mehr die gesteigerte Granulopoese, die Erythropoese war kaum noch vorhanden.

Aufgrund des positiven EBV-Nachweises, der Hämophagozyten im Knochenmark und dem Multiorganversagen (Pankreas, Leber, Niere, Knochenmark, ZNS) erfolgte die Diagnosestellung einer FIM mit sekundärem Hämophagozytosesyndrom.

In den darauffolgenden Tagen kam es zur stetigen Verschlechterung seines Gesundheitszustandes. Es wurde eine Nierenersatztherapie mittels Zitrat-Dialyse eingeleitet. Auf Grund des Auftretens einer Polyserositis und den dadurch entstehenden Ergüssen musste ein Pleuradrains und ein Perikarddrains gelegt werden.

Wegen einer sich entwickelnden disseminierten intravasalen Gerinnungsstörung wurde Beriplex (Prothrombinkomplex – Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X) und Haemocomlettan (Fibrogen) als Substitution der Gerinnungsfaktoren verabreicht, anschließend Thrombozyten- und Erythrozytenkonzentrate transfundiert.

Angesichts der schon erwähnten zunehmenden Knochenmarkdepression kam es zur verstärkten Immunsuppression. Wegen der steigenden Entzündungswerte wurde Teicoplanin (Glykopeptid-Antibiotika) und wegen eines positiven Candidabefundes Diflucan (Fluconazol), zur Therapie hinzugefügt.

Trotz Intensivtherapie mit MabThera (Rituximab) und Remicade (Infliximab) und dem infolgedessen deutlichem Rückgang der Plasmazellen und Hämophagozyten, verschlechterte sich sein Gesundheitszustand zunehmend.

Am 03.09.08 musste er wegen zunehmender Somnolenz intubiert werden. Wegen weiter ansteigender CRP Werte wurde am 09.09.08 ein weiteres Thoraxröntgen angeordnet. Sichtbar wurde eine zunehmende Eintrübung der gesamten Lunge woraufhin eine Therapie mit Amphotericin B (Antimykotikum) eingeleitet wurde. Trotzdem verschlechterte sich die Beatmungssituation drastisch. Zusätzlich entwickelte sich eine kardiale Insuffizienz mit Blutdruck-Mittelwerten um die 60 mmHg und einer EF von 40 % (55 – 60 %), welche mit Dobutrex (Dobutamin) und Arterenol (Norepinephrin-Hydrochlorid) behandelt wurde.

Die Situation verschlechterte sich weiter und so kam es am Morgen des 11.09 zur Asystolie mit Exitus letalis.

4 Diskussion

Basierend auf der Tatsache, dass sich XLPS klinisch sehr heterogen präsentieren kann, ist die frühzeitige Diagnosestellung, ohne entsprechende Familienanamnese, sehr schwierig. Wie in diesem Fall beschrieben, wurde die Ernsthaftigkeit der Symptomatik über Wochen verkannt, da sie einer gewöhnlichen Grippe sehr ähnlich war.

Erst als sich die Situation stetig verschlechterte und zusätzlich eine EBV-Infektion nachgewiesen werden konnte, begann man ein X-linked-lymphoproliferatives Syndrom in Erwägung zu ziehen.

In weiterer Folge versuchte man durch gründliche Anamnesen und Nachforschungen den Familienstammbaum zu rekonstruieren. Die daraus gewonnenen Informationen erhärteten den Verdacht des XLPS als genetische Ursache in diesem Kasus.

Schon seine Tante war im Alter von 22 Jahren an einer Leukämie verstorben. Unter seinen Cousins fand man einen 24 Jährigen mit Status post Morbus Hodgkin und einen weiteren, ebenfalls 24 Jahre alt, mit genetisch nachgewiesenen XLPS. Dieser Cousin erkrankte schon im Alter von 7 Monaten an einer EBV assoziierten Meningitis, bzw. Meningoenzephalitis, mit den Folgen einer im MR nachgewiesenen Hirnatrophie. Im Mai 2009 wurde eine präventive Stammzelltransplantation bei ihm durchgeführt. Die Transplantation verlief ohne Probleme und bis auf eine verminderte T-Zellanzahl kam es in seinem Fall zur vollständigen hämatologischen Restitution. In G.C.s Fall kam die Erkenntnis über den möglichen Zusammenhang seiner Symptomatik mit den Krankheitsfällen in seiner Familie leider zu spät.

Nur wenige Monate nach G.C.s Tod verstarb sein Großcousin im Alter von 3 Jahren, ebenfalls an einer EBV-induzierten Hämophagozytose. Derzeit versucht man mit Hilfe von genetischen Tests, eventuell weitere betroffene Familienangehörige zu eruieren.

Von 1980 bis 1991 hatte man 240 Knaben aus 59 Familien mit XLPS ausfindig gemacht. Die statistische Auswertung der Krankheitsfälle zeigte, dass ca. die Hälfte der Patienten eine FIM, ein Drittel eine Hypogammaglobulinämie und ein Viertel maligne Lymphome entwickelte (79). Im Durchschnitt waren die Knaben mit einer FIM zweieinhalb Jahre alt und verstarben ohne entsprechender Therapie innerhalb von einem Monat nach

Krankheitsbeginn. G.C. ist im Alter von 15 Jahren verstorben. Knaben, bei denen sich XLPS durch Dysgammaglobulinämien und Lymphomen manifestiert, erreichten in der Regel ein höheres Lebensalter, dennoch wurde keiner über 50 Jahre alt (80).

Durch medikamentöse Behandlungen mit intravenöser Gabe von Immunglobulinen, Steroiden, Virostatika und Chemotherapien konnten die Symptome des XLPS kurzfristig unter Kontrolle gebracht werden. In der Initialphase der Erkrankung haben sich Immuntherapien mit Rituximab als hilfreich erwiesen (110; 95). Kurativ steht allerdings heute die allogene Stammzelltransplantation als Therapie zur Verfügung. Diese ist zwar sehr wirksam und erfolgreich, erfordert aber eine frühzeitige Diagnose. Es ist daher eine ausführliche und genaue Familienanamnese zu fordern, die allein frühzeitige Hinweise auf die Schwere und die genetische Ursache der Krankheit liefert.

Da eine Impfung gegen EBV derzeit nicht möglich ist und auch die Therapien mit Virustatika keine Auswirkungen haben, kann man eine Ansteckung mit EBV grundsätzlich nicht verhindern. Im Allgemeinen wird bei der gesunden Bevölkerung die Persistenz des Virus gut vertragen. Kommt jedoch eine Immunschwäche jedweder Genese hinzu kann eine große Anzahl von Krankheitsbildern ausgelöst werden. Deren Gemeinsamkeit ist in einem Großteil der Fälle ein unspezifischer Krankheitsbeginn mit grippeähnlichen Symptomen. Zu fordern ist daher eine genaue Anamnese und eine Labordiagnostik zum Nachweis einer EBV-Beteiligung am Krankheitsgeschehen. Dies könnte in Zukunft die Möglichkeit einer spezifischeren Therapie eröffnen.

Literaturverzeichnis

1. **EPSTEIN MA, BARR YM, ACHONG BG.** *A second virus-carrying tissue culture strain (EB2) of lymphoblasts from Burkitt's lymphoma.* Paris : Pathologie - biologie, 1964. 12:1233-4.
2. **KHANNA R., BURROWS S.R., MOSS D.J.** *Immune Regulation in Epstein-Barr Virus-Associated Diseases.* s.l. : Microbiological Reviews, 1995. 59(3):387-405.
3. **SWERDLOW AJ.** *Epidemiology of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma.* s.l. : European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2003. 30 Suppl 1:S3-12.
4. **ARMITAGE JM, KORMOS RL, STUART RS, FRICKER FJ, GRIFFITH BP, NALESNIK M, HARDESTY RL, DUMMER JS.** *Posttransplant lymphoproliferative disease in thoracic organ transplant patients: ten years of cyclosporine-based immunosuppression.* s.l. : The journal of heart and lung transplantation, 1991. 10(6):877-86.
5. **BROOKS L, YAO QY, RICKINSON AB, YOUNG LS.** *Epstein-Barr virus latent gene transcription in nasopharyngeal carcinoma cells: coexpression of EBNA1, LMP1, and LMP2 transcripts.* s.l. : Journal of virology, 1992. 66(5):2689-97.
6. **CARBONE A, GLOGHINI A, DOTTI G.** *EBV-associated lymphoproliferative disorders: classification and treatment.* s.l. : The oncologist, 2008. 13(5):577-85.
7. **ROIZMAN B.** Los Alamos National Laboratory Bioscience Division . [Online] Los Alamos National Laboratory, 2001. [Zitat vom: 24. März 2010.] <http://stdgen.northwestern.edu/stdgen/bacteria/hhv2/herpes.html>.
8. **BAER R, BANKIER AT, BIGGIN MD, DEININGER PL, FARRELL PJ, GIBSON TJ, HATFULL G, HUDSON GS, SATCHWELL SC, SÉGUIN C.** *DNA sequence and expression of the B95-8 Epstein-Barr virus genome.* s.l. : Nature, 1984. 310(5974):207-11.
9. **IKUTA K, SATOH Y, HOSHIKAWA Y, SAIRENJI T.** *Detection of Epstein-Barr virus in salivas and throat washings in healthy adults and children.* s.l. : Microbes and infection, 2000. 2(2):115-20.
10. **HENLE W., HENLE G.** *The Epstein-Barr virus.* Berlin : Springer Verlag KG, 1979.
11. **HIGGINS CD, SWERDLOW AJ, MACSWEEN KF, HARRISON N, WILLIAMS H, MCAULAY K, THOMAS R, REID S, CONACHER M, BRITTON K, CRAWFORD DH.** *A study of risk factors for acquisition of Epstein-Barr virus and its subtypes.* s.l. : The journal of infectious diseases , 2007. 195(4):474-82..
12. **WHITE DAVID O., FENNER FRANK J.** *Medical Virology.* s.l. : Academic Press, 1994.
13. **ISRAELE V, SHIRLEY P, SIXBEY JW.** *Excretion of the Epstein-Barr virus from the genital tract of men.* s.l. : The journal of infectious diseases , 1991. 163(6):1341-3..
14. **CRAWFORD, DH.** *Biology and disease associations of Epstein-Barr virus.* s.l. : The Royal Society, 2001. 356, 461-473.
15. **STRAUS SE, COHEN JI, TOSATO G, MEIER J.** *NIH conference. Epstein-Barr virus infections: biology, pathogenesis, and management.* s.l. : Annals of internal medicine, 1993. 118(1):45-58..
16. **SAVARD M, GOSSELIN J.** *Epstein-Barr virus immunosuppression of innate immunity mediated by phagocytes.* s.l. : Virus research, 2006. 119(2):134-45. .
17. **TUGIZOV S, HERRERA R, VELUPILLAI P, GREENSPAN J, GREENSPAN D, PALEFSKY JM.** *Epstein-Barr virus (EBV)-infected monocytes facilitate dissemination of EBV within the oral mucosal epithelium.* s.l. : Journal of virology, 2007. 81(11):5484-96.

18. **YOUNG KA, CHEN XS, HOLERS VM, HANNAN JP.** *Isolating the Epstein-Barr virus gp350/220 binding site on complement receptor type 2 (CR2/CD21).* s.l. : The Journal of biological chemistry, 2007. 282(50):36614-25.
19. **HUTT-FLETCHER LM.** *Epstein-Barr virus entry.* s.l. : Journal of virology, 2007. 81(15):7825-32.
20. **SCHNEIDER F, NEUGEBAUER J, GRIESE J, LIEFOLD N, KUTZ H, BRISEÑO C, KIESER A.** *The viral oncoprotein LMP1 exploits TRADD for signaling by masking its apoptotic activity.* s.l. : PLoS biology, 2008. 6(1):e8.
21. **MURRAY PG, YOUNG LS.** *Epstein-Barr virus infection: basis of malignancy and potential for therapy.* s.l. : Expert reviews in molecular medicine, 2001. 3(28):1-20.
22. **FINGEROTH JD, DIAMOND ME, SAGE DR, HAYMAN J, YATES JL.** *CD21-Dependent infection of an epithelial cell line, 293, by Epstein-Barr virus.* s.l. : Journal of virology, 1999. 73(3):2115-25.
23. **YOUNG LS, DAWSON CW, BROWN KW, RICKINSON AB.** *Identification of a human epithelial cell surface protein sharing an epitope with the C3d/Epstein-Barr virus receptor molecule of B lymphocytes.* s.l. : International journal of cancer, 1989. 43(5):786-94.
24. **ZETTERBERG H, JANSSON A, RYMO L, CHEN F, KARLSSON A, KLEIN G, BRODIN B.** *The Epstein-Barr virus ZEBRA protein activates transcription from the early lytic F promoter by binding to a promoter-proximal AP-1-like site.* s.l. : The journal of general virology, 2002. ;83(Pt 8):2007-14.
25. **VIEIRA P, DE WAAL-MALEFYT R, DANG MN, JOHNSON KE, KASTELEIN R, FIORENTINO DF, DeVRIES JE, RONCAROLO MG, MOSMANN TR, MOORE KW.** *Isolation and expression of human cytokine synthesis inhibitory factor cDNA clones: homology to Epstein-Barr virus open reading frame BCRF1.* s.l. : Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America, 1991. 88(4):1172-6.
26. **S., ROMAGNANI.** *The Th1/Th2 paradigm.* s.l. : Immunology Today, 1997. 18(6):263-6.
27. **BORNKAMM GW, HAMMERSCHMIDT W.** *Molecular virology of Epstein-Barr virus.* s.l. : Philosophical transactions of the Royal Society of London, 2001. 356(1408):437-59.
28. **O'NIONS J, TURNER A, CRAIG R, ALLDAY MJ.** *Epstein-Barr virus selectively deregulates DNA damage responses in normal B cells but has no detectable effect on regulation of the tumor suppressor p53.* s.l. : Journal of virology, 2006. 80(24):12408-13.
29. **NIEDOBITEK G.** *Epstein-Barr virus infection in the pathogenesis of nasopharyngeal carcinoma.* s.l. : Molecular Pathology, 2000. 53(5):248-54.
30. **POPPEMA S.** *Immunobiology and pathophysiology of Hodgkin lymphomas.* s.l. : American Society of Hematology, 2005. 231-8..
31. **HOPWOOD P, CRAWFORD DH.** *The role of EBV in post-transplant malignancies: a review.* s.l. : Journal of clinical pathology, 2000. 53(4):248-54..
32. **SHAH KM, YOUNG LS.** *Epstein-Barr virus and carcinogenesis: beyond Burkitt's lymphoma.* s.l. : Clinical microbiology and infection, 2009. 15(11):982-8..
33. **GRIFFIN BE.** *Relation of Burkitt's tumor-associated herpes-type virus to infectious mononucleosis.* s.l. : Reviews in medical virology, 1998. 8(2):61-66.
34. **WALTHER LE, ILGNER J, OEHME A, SCHMIDT P, SELLHAUS B, GUDZIOL H, BELEITES E, WESTHOFEN M.** *Infectious mononucleosis.* s.l. : HNO, 2005. 53(4):383-92;.
35. **CRAWFORD DH, MACSWEEN KF, HIGGINS CD, THOMAS R, MCAULAY K, WILLIAMS H, HARRISON N, REID S, CONACHER M, DOUGLAS J, SWERDLOW AJ.** *A cohort study among university students: identification of risk factors for Epstein-Barr virus*

- seroconversion and infectious mononucleosis*. s.l. : Clinical infectious disease, 2006. 43(3):276-82.
36. **WILLIAMS H, MACSWEEN K, MCAULAY K, HIGGINS C, HARRISON N, SWERDLOW A, BRITTON K, CRAWFORD D.** *Analysis of immune activation and clinical events in acute infectious mononucleosis*. s.l. : The journal of infectious disease, 2004. 190(1):63-71.
 37. **CRAWFORD DH, SWERDLOW AJ, HIGGINS C, MCAULAY K, HARRISON N, WILLIAMS H, BRITTON K, MACSWEEN KF.** *Sexual History and Epstein-Barr Virus Infection*. s.l. : The journal of infectious disease, 2002. 186(6):731-6.
 38. **SILINS SL, SHERRITT MA, SILLERI JM, CROSS SM, ELLIOTT SL, BHARADWAJ M, LE TT, MORRISON LE, KHANNA R, MOSS DJ, SUHRBIER A, MISCO IS.** *Asymptomatic primary Epstein-Barr virus infection occurs in the absence of blood T-cell repertoire perturbations despite high levels of systemic viral load*. s.l. : Blood, 2001. 98(13):3739-44.
 39. **MCAULAY KA, HIGGINS CD, MACSWEEN KF, LAKE A, JARRETT RF, ROBERTSON FL, WILLIAMS H, CRAWFORD DH.** *HLA class I polymorphisms are associated with development of infectious mononucleosis upon primary EBV infection*. s.l. : The journal of clinical investigations, 2007. 117(10):3042-8.
 40. **CALLAN MF, STEVEN N, KRAUSA P, WILSON JD, MOSS PA, GILLESPIE GM, BELL JI, RICKINSON AB, MCMICHAEL AJ.** *Large clonal expansions of CD8+ T cells in acute infectious mononucleosis*. s.l. : Nature medicine, 1996. 2(8):906-11.
 41. **FOSS HD, HERBST H, HUMMEL M, ARAUJO I, LATZA U, RANCSÒ C, DALLENBACH F, STEIN H.** *Patterns of cytokine gene expression in infectious mononucleosis*. s.l. : Blood, 1994. 83(3):707-12.
 42. **CALLAN MF, TAN L, ANNELS N, OGG GS, WILSON JD, O'CALLAGHAN CA, STEVEN N, MCMICHAEL AJ, RICKINSON AB.** *Direct visualization of antigen-specific CD8+ T cells during the primary immune response to Epstein-Barr virus In vivo*. s.l. : The Journal of experimental medicine, 1998. 187(9):1395-402.
 43. **GULLEY ML.** *Molecular diagnosis of Epstein-Barr virus-related diseases*. s.l. : The Journal of molecular diagnostics, 2001. 3(1):1-10.
 44. **TAMARO G, DONATO M, PRINCI T, PARCO S.** *Correlation between the immunological condition and the results of immunoenzymatic tests in diagnosing infectious mononucleosis*. s.l. : Acta bio-medica: Atanei Parmenesis, 2009. 80(1):47-50.
 45. **DOMMERBY H, STANGERUP SE, STANGERUP M, HANCKE S.** *Hepatosplenomegaly in infectious mononucleosis, assessed by ultrasonic scanning*. s.l. : The journal of laryngology and otology, 1986. 100(5):573-9..
 46. **SCHWARZ M, ZAIDENSTEIN L, FREUD E, NEUMAN M, ZIV N, KORNREICH L, ZER M.** *Spontaneous splenic rupture in infectious mononucleosis:conservative management with gradual percutaneous drainage of a subcapsular hematoma*. s.l. : Pediatric surgery, 1999. 15(2):139-40..
 47. **MAYATEPEK E.** *Pädiatrie*. München : Urban & Fischer Verlag, 2007. ISBN 978-3-437-43560-0.
 48. **TATTEVIN P, LE TULZO Y, MINJOLLE S, PERSON A, CHAPPLAIN JM, ARVIEUX C, THOMAS R, MICHELET C.** *Increasing incidence of severe Epstein-Barr virus-related infectious mononucleosis: surveillance study*. s.l. : The journal of clinical microbiology , 2006. 44(5):1873-4.
 49. **DICKENS KP, NYE AM, GILCHRIST V, RICKETT K, NEHER JO.** *Clinical inquiries. Should you use steroids to treat infectious mononucleosis?* s.l. : The journal of family practice, 2008. 57(11):754-5.

50. **PHILIP A. PIZZO, DAVID G. POPLACK.** *Principles and practice of pediatric oncology.* Philadelphia, Baltimore, New York : Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 2006. ISBN 0-7817-5492-5.
51. **NERI A, BARRIGA F, INGHIRAMI G, KNOWLES DM, NEEQUAYE J, MAGRATH IT, DALLA-FAVERA R.** *Epstein-Barr virus infection precedes clonal expansion in Burkitt's and acquired immunodeficiency syndrome-associated lymphoma.* s.l. : Blood, 1991. 77(5):1092-5..
52. **LAM KM, SYED N, WHITTLE H, CRAWFORD DH.** *Circulating Epstein-Barr virus-carrying B cells in acute malaria.* s.l. : Lancet, 1991. 337(8746):876-8..
53. **KLEIN G.** *Lymphoma development in mice and humans: diversity of initiation is followed by convergent cytogenetic evolution.* s.l. : Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1979. 76(5):2442-6..
54. **ROWE DT, ROWE M, EVAN GI, WALLACE WE, FARRELL PJ, RICKINSON AE.** *Restricted expression of EBV latent genes and T-lymphocyte-detected membrane antigen in Burkitt's lymphoma cells.* s.l. : The EMBO journal, 1986. 5(10):2599-607.
55. **TAYLOR AL, MARCUS R, BRADLEY JA.** *Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after solid organ transplantation.* s.l. : Critical review in hematology/oncology, 2005. 56(1):155-67..
56. **CRAWFORD DH, EDWARDS JM, SWENY P, HOFFBRAND AV, JANOSSY G.** *Studies on long-term T-cell-mediated immunity to Epstein-Barr virus in immunosuppressed renal allograft recipients.* s.l. : International journal of cancer, 1981. 28(6):705-9.
57. **HAQUE T, THOMAS JA, FALK KI, PARRATT R, HUNT BJ, YACCOUB M, CRAWFORD DH.** *Transmission of donor Epstein-Barr virus (EBV) in transplanted organs causes lymphoproliferative disease in EBV-seronegative recipients.* s.l. : The journal of general virology, 1996. 77 (Pt 6):1169-72..
58. **HAUKE R, SMIR B, GREINER T, BIERMAN P, TARANTOLO S, ANDERSON J, SHAW B, ARMITAGE J.** *Clinical and pathological features of posttransplant lymphoproliferative disorders: influence on survival and response to treatment.* s.l. : Annals of oncology, 2001. 12(6):831-4..
59. **CAVAZZANA-CALVO M, BENSOUSSAN D, JABADO N, HADDAD E, YVON E, MOSKWA M, TACHET DES COMBES A, BUISSON M, MORAND P, VIRION JM, LE DEIST F, FISCHER A.** *Prevention of EBV-induced B-lymphoproliferative disorder by ex vivo marrow B-cell depletion in HLA-phenoidential or non-identical T-depleted bone marrow transplantation.* s.l. : British journal of haematology, 1998. 103(2):543-51.
60. **PAYA CV, FUNG JJ, NALESNIK MA, KIEFF E, GREEN M, GORES G, HABERMANN TM, WIESNER PH, SWINNEN JL, WOODLE ES, BROMBERG JS.** *Epstein-Barr virus-induced posttransplant lymphoproliferative disorders. ASTS/ASTP EBV-PTLD Task Force and The Mayo Clinic Organized International Consensus Development Meeting.* s.l. : Transplantation, 1999. 68(10):1517-25..
61. **BENKERROU M, JAIS JP, LEBLOND V, DURANDY A, SUTTON L, BORDIGONI P, GARNIER JL, LE BIDOIS J, LE DEIST F, BLANCHE S, FISCHER A.** *Anti-B-Cell Monoclonal Antibody Treatment of Severe Posttransplant B-Lymphoproliferative Disorder: Prognostic Factors and Long-Term Outcome.* s.l. : Blood, 1998. 92(9):3137-47.
62. **ROONEY CM, SMITH CA, NG CY, LOFTIN S, LI C, KRANCE RA, BRENNER MK, HESLOP HE.** *Use of gene-modified virus-specific T lymphocytes to control Epstein-Barr-virus-related lymphoproliferation.* s.l. : Lancet, 1995. 345(8941):9-13..
63. **KUEHNLE I, HULS MH, LIU Z, SEMMELMANN M, KRANCE RA, BRENNER MK, ROONEY CM, HESLOP HE.** *CD20 monoclonal antibody (rituximab) for therapy of Epstein-Barr virus*

- lymphoma after hemopoietic stem-cell transplantation*. s.l. : Blood, 2000. 95(4):1502-5..
64. **RICHARD HOPPE, PETER M. MAUCH, JAMES O. ARMITAGE.** *Hodgkin lymphoma*. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins,, 2007. ISBN 978-0-7817-6422-3.
 65. **POPPEMA S, VAN IMHOFF G, TORENSMA R, SMIT J.** *Lymphadenopathy morphologically consistent with Hodgkin's disease associated with Epstein-Barr virus infection*. American journal of clinical pathology : s.n., 1985. 84(3):385-90..
 66. **PALLESEN G, HAMILTON-DUTOIT SJ, ROWE M, YOUNG LS.** *Expression of Epstein-Barr virus latent gene products in tumour cells of Hodgkin's disease*. s.l. : Lancet, 1991. 337(8737):320-2..
 67. **REZK SA, WEISS LM.** *Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders*. s.l. : Human pathology, 2007. 38(9):1293-304..
 68. **FOSS H, FOSS D, COUPLAND SE, UND STEIN H.** *Klinisch-pathologische Formen peripherer T- und NK-Zell-Lymphome*. s.l. : Der Pathologe, 2000. 1432-1963.
 69. **WENT P, AGOSTINELLI C, GALLAMINI A, PICCALUGA PP, ASCANI S, SABATTINI E, BACCI F, FALINI B, MOTTA T, PAULLI M, ARTUSI T, PICCIOLI M, ZINZANI PL, PILERI SA.** *Marker expression in peripheral T-cell lymphoma: a proposed clinical-pathologic prognostic score*. s.l. : Journal of clinical oncology, 2006. 24(16):2472-9.
 70. **BALLESTER B, RAMUZ O, GISSELBRECHT C, DOUCET G, LOÏ L, LORIOD B, BERTUCCI F, BOUABDALLAH R, DEVILARD E, CARBUCCIA N, MOZZICONACCI MJ, BIRNBAUM D, BROUSSET P, BERGER F, SALLES G, BRIÈRE J, HOULGATTE R, GAULARD P, XERRI L.** *Gene expression profiling identifies molecular subgroups among nodal peripheral T-cell lymphomas*. s.l. : Oncogene, 2006. 25(10):1560-70.
 71. **CHAN AT, TEO PM, HUANG DP.** *Pathogenesis and treatment of nasopharyngeal carcinoma*. s.l. : Seminars in oncology, 2004. 31(6):794-801.
 72. **BUSSON P, KERYER C, OOKA T, CORBEX M.** *EBV-associated nasopharyngeal carcinomas: from epidemiology to virus-targeting strategies*. s.l. : Trends in microbiology, 2004. 12(8):356-60.
 73. **DICKEN BJ, BIGAM DL, CASS C, MACKEY JR, JOY AA, HAMILTON SM.** *Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions*. s.l. : Annals of surgery, 2005. 241(1):27-39.
 74. **CAMPOS F, CARRASQUILLA G, KORIYAMA C, SERRA M, CARRASCAL E, ITOH T, NOMOTO M, AKIBA S.** *Risk factors of gastric cancer specific for tumor location and histology in Cali, Colombia*. s.l. : World journal of gastroenterology, 2006. 12(36):5772-9.
 75. **PHILIPPE LEHOURS, OZLEM YILMAZ.** *Epidemiology of Helicobacter pylori*. s.l. : The Authors, 2007. ISSN 1523-5378.
 76. **TAKADA K.** *Epstein-Barr virus and gastric carcinoma*. s.l. : Molecular pathology, 2000. 53(5):255-61..
 77. **ZUR HAUSEN A, VAN REES BP, VAN BEEK J, CRAANEN ME, BLOEMENA E, OFFERHAUS GJ, MEIJER CJ, VAN DEN BRULE AJ.** *Epstein-Barr virus in gastric carcinomas and gastric stump carcinomas: a late event in gastric carcinogenesis*. s.l. : Journal of clinical pathology, 2004. 57(5):487-91..
 78. **SUMEGI J, HUANG D, LANYI A, DAVIS JD, SEEMAYER TA, MAEDA A, KLEIN G, SERI M, WAKIGUCHI H, PURTILO DT, GROSS TG.** *Correlation of mutations of the SH2D1A gene and epstein-barr virus infection with clinical phenotype and outcome in X-linked lymphoproliferative disease*. s.l. : Blood, 2000. 96(9):3118-25.

79. **PURTILO DT.** *Immune Deficiency and Cancer - Epstein-Barr Virus and Lymphoproliferative Malignancies.* New York : Plenum Publishing Corporation, 1984.
80. **PURTILO DT, GRIERSON HL.** *Methods of detection of new families with X-linked lymphoproliferative disease.* s.l. : Cancer genetics and cytogenetics, 1991. 51(2):143-53.
81. **PURTILO DT, CASSEL CK, YANG JP, HARPER R.** *X-linked recessive progressive combined variable immunodeficiency (Duncan's disease).* s.l. : Lancet, 1975. 7913:935-940.
82. **NICHOLS KE, HARKIN DP, LEVITZ S, KRAINER M, KOLQUIST KA, GENOVESE C, BERNARD A, FERGUSON M, ZUO L, SNYDER E, BUCKLER AJ, WISE C, ASHLEY J, LOVETT M, VALENTINE MB, LOOK AT, GERALD W, HOUSMAN DE, HABER DA.** *Inactivating mutations in an SH2 domain-encoding gene in X-linked lymphoproliferative syndrome.* s.l. : Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America, 1998. 95(23):13765-70..
83. **COFFEY AJ, BROOKSBANK RA, BRANDAU O, OOHASHI T, HOWELL GR, BYE JM, CAHN AP, DURHAM J, HEATH P, WRAY P, PAVITT R, WILKINSON J, LEVERSHA M, HUCKLE E, SHAW-SMITH CJ, DUNHAM A, RHODES S, SCHUSTER V, PORTA G, YIN L, SERAFINI P, SYLLA B, ZOLLO M, FRANCO B, BOLI.** *Host response to EBV infection in X-linked lymphoproliferative disease results from mutations in an SH2-domain encoding gene.* s.l. : Nature genetics, 1998. 20(2):129-35.
84. **NAGY N, MATTSSON K, MAEDA A, LIU A, SZÉKELY L, KLEIN E.** *The X-linked lymphoproliferative disease gene product SAP is expressed in activated T and NK cells.* s.l. : Immunology letters, 2002. 82(1-2):141-7..
85. **CRUZ-MUNOZ ME, DONG Z, SHI X, ZHANG S, VEILLETTE A.** *Influence of CRACC, a SLAM family receptor coupled to the adaptor EAT-2, on natural killer cell function.* s.l. : Nature immunology, 2009. 10(3):297-305.
86. **MIKHALAP SV, SHLAPATSKA LM, BERDOVA AG, LAW CL, CLARK EA, SIDORENKO SP.** *CDw150 associates with src-homology 2-containing inositol phosphatase and modulates CD95-mediated apoptosis.* s.l. : Journal of immunology, 1999. 162(10):5719-27.
87. **NAGY N, TAKAHARA M, NISHIKAWA J, BOURDON JC, KIS LL, KLEIN G, KLEIN E.** *Wild-type p53 activates SAP expression in lymphoid cells.* s.l. : Oncogene, 2004. 23(53):8563-70.
88. **NAGY N, MATSKOVA L, KIS LL, HELLMAN U, KLEIN G, KLEIN E.** *The proapoptotic function of SAP provides a clue to the clinical picture of X-linked lymphoproliferative disease.* s.l. : Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2009. 106(29):11966-71.
89. **NICHOLS KE, MA CS, CANNONS JL, SCHWARTZBERG PL, TANGYE SG.** *Molecular and cellular pathogenesis of X-linked lymphoproliferative disease.* s.l. : Immunological reviews, 2005. 203:180-99.
90. **FISCHER A, LATOUR S, DE SAINT BASILE G.** *Genetic defects affecting lymphocyte cytotoxicity.* s.l. : Current opinion in immunology, 2007. 19(3):348-53.
91. **RIGAUD S, FONDANÈCHE MC, LAMBERT N, PASQUIER B, MATEO V, SOULAS P, GALICIER L, LE DEIST F, RIEUX-LAUCAT F, REVY P, FISCHER A, DE SAINT BASILE G, LATOUR S.** *XIAP deficiency in humans causes an X-linked lymphoproliferative syndrome.* s.l. : Nature, 2006. 444(7115):110-4.
92. **WASEM C, ARNOLD D, SAURER L, CORAZZA N, JAKOB S, HERREN S, VALLAN C, MUELLER C, BRUNNER T.** *Sensitizing antigen-specific CD81 T cells for accelerated suicide causes immune incompetence.* s.l. : The journal of clinical investigation , 2003. 111(8):1191-9.

93. **SAYOS J, WU C, MORRA M, WANG N, ZHANG X, ALLEN D, VAN SCHAIK S, NOTARANGELO L, GEHA R, RONCAROLO MG, OETTGEN H, DE VRIES JE, AVERSA G, TERHORST C.** *The X-linked lymphoproliferative-disease gene product SAP regulates signals induced through the co-receptor SLAM.* s.l. : Nature, 1998. 395(6701):462-9..
94. **SEEMAYER TA, GROSS TG, EGELER RM, PIRRUCCELLO SJ, DAVIS JR, KELLY CM, OKANO M, LANYI A, SUMEGI J.** *X-linked lymphoproliferative disease: twenty-five years after the discovery.* s.l. : Pediatric Research, 1995. 38(4):471-8.
95. **MILONE MC, TSAI DE, HODINKA RL, SILVERMAN LB, MALBRAN A, WASIK MA, NICHOLS KE.** *Treatment of primary Epstein-Barr virus infection in patients with X-linked lymphoproliferative disease using B-cell-directed therapy.* s.l. : Blood, 2005. 105(3):994-6.
96. **MA CS, NICHOLS KE, TANGYE SG.** *Regulation of cellular and humoral immune responses by the SLAM and SAP families of molecules.* s.l. : Annual review of immunology , 2007. 25:337-79..
97. **FISMAN DN.** *Hemophagocytic syndromes and infection.* s.l. : Emerging infectious diseases, 2000. 6(6):601-8.
98. **HADDAD E, SULIS ML, JABADO N, BLANCHE S, FISCHER A, TARDIEU M.** *Frequency and severity of central nervous system lesions in hemophagocytic lymphohistiocytosis.* s.l. : Blood, 1997. 89(3):794-800.
99. **EHL S, KALLINICH T,.** *Störungen der Zytotoxizität: Familiäre hämophagozytische Lymphohistiozytose.* s.l. : Allergologie, 2005. S. 121–124.
100. **YOUNG NS, CALADO RT, SCHEINBERG P.** *Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia.* s.l. : Blood, 2006. 108(8):2509-19.
101. **PURTILO, DT.** *X-linked lymphoproliferative syndrome. An immunodeficiency disorder with acquired agammaglobulinemia, fatal infectious mononucleosis, or malignant lymphoma.* s.l. : Archieve of pathology & laboratory medicine, 1981. 105(3):119-21..
102. **COHEN JM, SEBIRE NJ, HARVEY J, GASPAR HB, CATHY C, JONES A, RAO K, CUBITT D, AMROLIA PJ, DAVIES EG, VEYS P.** *Successful treatment of lymphoproliferative disease complicating primary immunodeficiency/immunodysregulatory disorders with reduced-intensity allogeneic stem-cell transplantation.* s.l. : Blood, 2007. 110(6):2209-14.
103. **DÍAZ DE HEREDIA C, ORTEGA JJ, DÍAZ MA, OLIVÉ T, BADELL I, GONZÁLEZ-VICENT M, SÁNCHEZ DE TOLEDO J.** *Unrelated cord blood transplantation for severe combined immunodeficiency and other primary immunodeficiencies.* s.l. : Bone marrow transplantation, 2008. 41(7):627-33.
104. **TROTTESTAM H, BEUTEL K, MEETHS M, CARLSEN N, HEILMANN C, PASIĆ S, WEBB D, HASLE H, HENTER JI.** *Treatment of the X-linked lymphoproliferative, Griscelli and Chédiak-Higashi syndromes by HLH directed therapy.* s.l. : Pediatric blood & cancer, 2009. 52(2):268-72.
105. **CHAO NJ, EMERSON SG, WEINBERG KI.** *Stem cell transplantation (cord blood transplants).* s.l. : Hematology/ the Education Program of the American Society of Hematology., 2004. 354-71.
106. **LANKESTER AC, VISSER LF, HARTWIG NG, BREDIUS RG, GASPAR HB, VAN DER BURG M, VAN TOL MJ, GROSS TG, EGELER RM.** *Allogeneic stem cell transplantation in X-linked lymphoproliferative disease: two cases in one family and review of the literature.* s.l. : Bone marrow transplantation, 2005. 36(2):99-105.

107. **CHIANG KY, HAZLETT LJ, GODDER KT, ABHYANKAR SH, CHRISTIANSEN NP, VAN RHEE F, LEE CG, BRIDGES K, PARRISH RS, HENSLEE-DOWNEY PJ.** *Epstein-Barr virus-associated B cell lymphoproliferative disorder following mismatched related T cell-depleted bone marrow transplantation.* s.l. : Bone marrow transplantation, 2001. 28(12):1117-23.
108. **ERNBERG I, ANDERSSON J.** *Acyclovir efficiently inhibits oropharyngeal excretion of Epstein-Barr virus in patients with acute infectious mononucleosis.* . s.l. : The journal of general virology, 1986. 67 (Pt 10):2267-72.
109. **GERSHBURG E, PAGANO JS.** *Epstein-Barr virus infections: prospects for treatment.* s.l. : The journal of antimicrobial chemotherapy, 2005. 56(2):277-81.
110. **MALONEY DG, LILES TM, CZERWINSKI DK, WALDICHUK C, ROSENBERG J, GRILLO-LOPEZ A, LEVY R.** *Phase I clinical trial using escalating single-dose infusion of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8) in patients with recurrent B-cell lymphoma.* s.l. : Blood, 1994. 84(8):2457-66.
111. **BEISSER PS, VERZIJL D, GRUIJTHUIJSEN YK, BEUKEN E, SMIT MJ, LEURS R, BRUGGEMAN CA, VINK C.** *The Epstein-Barr virus BILF1 gene encodes a G protein-coupled receptor that inhibits phosphorylation of RNA-dependent protein kinase.* s.l. : Journal of virology, 2005. 79(1):441-9.
112. **HARABUCHI Y, TAKAHARA M, KISHIBE K, MORIAI S, NAGATO T, ISHII H.** *Nasal natural killer (NK)/T-cell lymphoma: clinical, histological, virological, and genetic features.* s.l. : International Journal of clinical oncology, 2009. 14(3):181-90..
113. **KANEGANE H, BHATIA K, GUTIERREZ M, KANEDA H, WADA T, YACHIE A, SEKI H, ARAI T, KAGIMOTO S, OKAZAKI M, OH-ISHI T, MOGHADDAM A, WANG F, TOSATO G.** *A syndrome of peripheral blood T-cell infection with Epstein-Barr virus (EBV) followed by EBV-positive T-cell lymphoma.* s.l. : Blood, 1998. 91(6):2085-91.
114. **KELLY G, BELL A, RICKINSON A.** *Epstein-Barr virus-associated Burkitt lymphomagenesis selects for downregulation of the nuclear antigen EBNA2.* s.l. : Nature medicine, 2002. 8(10):1098-104..
115. **KELLY GL, LONG HM, STYLIANOU J, THOMAS WA, LEESE A, BELL AI, BORNKAMM GW, MAUTNER J, RICKINSON AB, ROWE M.** *An Epstein-Barr virus anti-apoptotic protein constitutively expressed in transformed cells and implicated in burkitt lymphomagenesis: the Wp/BHRF1 link.* s.l. : PLoS pathogens, 2009. 5(3):e1000341.
116. **KELLY GL, MILNER AE, BALDWIN GS, BELL AI, RICKINSON AB.** *Three restricted forms of Epstein-Barr virus latency counteracting apoptosis in c-myc-expressing Burkitt lymphoma cells.* s.l. : Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2006. 103(40):14935-40..
117. **LATOUR S, GISH G, HELGASON CD, HUMPHRIES RK, PAWSON T, VEILLETTE A.** *Regulation of SLAM-mediated signal transduction by SAP, the X-linked lymphoproliferative gene product.* s.l. : Nature, 2001. 2(8):681-90..
118. **LATOUR S, VEILLETTE A.** *Molecular and immunological basis of X-linked lymphoproliferative disease.* s.l. : Immunological reviews, 2003. 192:212-24..
119. **LI QX, YOUNG LS, NIEDOBITEK G, DAWSON CW, BIRKENBACH M, WANG F, RICKINSON AB.** *Epstein-Barr virus infection and replication in a human epithelial cell system.* s.l. : Nature, 1992. 356(6367):347-50.
120. **MAEDA E, AKAHANE M, KIRYU S, KATO N, YOSHIKAWA T, HAYASHI N, AOKI S, MINAMI M, UOZAKI H, FUKAYAMA M, OHTOMO K.** *Spectrum of Epstein-Barr virus-related diseases: a pictorial review.* Japanese journal of radiology : s.n., 2009. 27(1):4-19..

121. **MÉNASCHE G, FELDMANN J, FISCHER A, DE SAINT BASILE G.** *Primary hemophagocytic syndromes point to a direct link between lymphocyte cytotoxicity and homeostasis.* s.l. : Immunological review, 2005. 203:165-79.
122. **PURTILO DT, DEFLORIO D JR, HUTT LM, BHAWAN J, YANG JP, OTTO R, EDWARDS W.** *Variable phenotypic expression of an X-linked recessive lymphoproliferative syndrome.* s.l. : New England journal of medicine, 1977. 297(20):1077-80..
123. **TANGYE SG, PHILLIPS JH, LANIER LL.** *The CD2-subset of the Ig superfamily of cell surface molecules: receptor-ligand pairs expressed by NK cells and other immune cells.* s.l. : Seminars in immunology, 2000. 12(2):149-57.
124. **TSURUMI T, FUJITA M, KUDOH A.** *Latent and lytic Epstein-Barr virus replication strategies.* s.l. : Reviews in medical virology, 2005. 15(1):3-15.
125. **VEILLETTE A, DONG Z, LATOUR S.** *Consequence of the SLAM-SAP signaling pathway in innate-like and conventional lymphocytes.* s.l. : Immunity, 2007. 27(5):698-710..
126. **YAMASHITA N, KIMURA H, MORISHIMA T.** *Virological Aspects of Epstein-Barr Virus Infections.* s.l. : Acta medica Okayama, 2005. 59(6):239-46..
127. **YATES JL, WARREN N, SUGDEN B.** *Stable replication of plasmids derived from Epstein-Barr virus in various mammalian cells.* s.l. : Nature, 1985. 313(6005):812-5.
128. **BENKERROU M, JAIS JP, LEBLOND V, DURANDY A, SUTTON L, BORDIGONI P, GARNIER JL, LE BIDOIS J, LE DEIST F, BLANCHE S, FISCHER A.** *Anti-B-cell monoclonal antibody treatment of severe posttransplant B-lymphoproliferative disorder: prognostic factors and long-term outcome.* s.l. : Blood, 1998. 92(9):3137-47.
129. **COHEN JI.** *Optimal treatment for chronic active Epstein-Barr virus disease.* s.l. : Pediatric transplantation, 2009. 13(4):393-6.
130. **IMASHUKU S, HIBI S, OHARA T, IWAI A, SAKO M, KATO M, ARAKAWA H, SOTOMATSU M, KATAOKA S, ASAMI K, HASEGAWA D, KOSAKA Y, SANO K, IGARASHI N, MARUHASHI K, ICHIMI R, KAWASAKI H, MAEDA N, TANIZAWA A, ARAI K, ABE T, HISAKAWA H, MIYASHITA H, HENTER JI.** *Effective control of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis with immunochemotherapy.* Histiocyte Society. s.l. : Blood, 1999. 93(6):1869-74.