

Ein atypischer Fall einer chronisch aktiven EBV-Infektion (CAEBV) mit fulminanter Hepatitis und immunologischen Auffälligkeiten

Schwanck E¹, Beier R¹, Bienemann K², Lehmborg K³, Dückers G⁴, Ehl S⁵, Lainka E¹, Schipp C², Fischer U²

Kinderklinik II und III, Universitätsklinikum Essen¹, Kinderklinik, Universitätsklinikum Düsseldorf², Kinderklinik, Universitätsklinikum Hamburg³, Kinderklinik, HELIOS Klinik Krefeld⁴, CCI – Center for Chronic immunodeficiency Freiburg⁵

Einleitung

Vorgelegt wird ein ungewöhnlicher Fall einer chronisch aktiven EBV-Infektion mit Leberversagen, einer persistierend hohen EBV-Last sowie immunologischen Auffälligkeiten. Ein seltener, EBV-assoziiertes primäres Immundefekt scheint zu Grunde zu liegen.

Anamnese/ Aufnahmebefund

- 5 Jahre alter Junge, seit 4 Monaten rezidivierende Fieberschübe, 9/15 serologische Diagnose: EBV Infekt
- 12/15 seit einer Woche zunehmend ausladendes Abdomen, Ödeme, Dystrophie und AZ-Verschlechterung
- Keine nennenswerten Vorerkrankungen, Kleinwuchs, keine positive Familienanamnese hinsichtlich Leber- oder Immunerkrankungen
- Untersuchung: Aszites, Druckschmerz über Leber, Hepatomegalie, V.a. Leberversagen durch hochpathologische Abflussstörung der Lebervenen
- Initiales Labor: GOT 173 U/l, GPT 150 U/l, GGT 275 U/l, Quick: 43%, Fibrinogen: 67mg/dl, Blutbild unauffällig, CRP <0,5mg/dl

Abb.1 Der Patient mit Aszites 12/15



Diagnostik

Hepatology/ Gastroenterologie:

- EBV: Anti-EBV-VCA IgM neg., Anti-EBV-VCA IgG pos., Anti-EBV-EBNA IgG neg., EBV DNA 497'143 Kopien/µl
- Ausschluss: M. Wilson, Autoimmunhepatitis, Zöliakie, Alpha-1-Antitrypsin-Mangel, Mukoviszidose, PCM-Intoxikation, hepatotrope Viren
- Leberbiopsie: Periportale Fibrose, EBV Hepatitis, Zellverfettung, Ausschluss MAS, Monoklonalität für T-Zell- Rezeptor. CD3/CD20-AK: 90% T-Zellen, 10% B-Zellen

Onkologie:

- KMP, Röntgen Thorax, PET CT, Blutausschuss: Ausschluss HLH, Lymphom

Immunologie:

- Normale Expression von Perforin, WASP, SAP, ITK und XIAP
- CD27 Expression unauffällig.
- Aktivierte T-Lymphozyten (CD4) ↑, dabei zytotoxische T-Zellen relativ ↓. CD4/CD8-Quotient ↑ (7,2)
- NK- und B-Lymphozyten relativ vermindert.

Genetik:

- U.a. Whole Exome Sequencing der Familie → Mutation in **MAGT1-Gen (Val343Gly, s.u.)** → seltenen Polymorphismus im Perforin-Gen /N252S

Besonders ungewöhnlich bei EBV-Infekt:

Dominanz der T-Zellen, insbes. der CD4⁺ T-Zellen, in Blut und in Leberbiopsie

Klinischer Verlauf

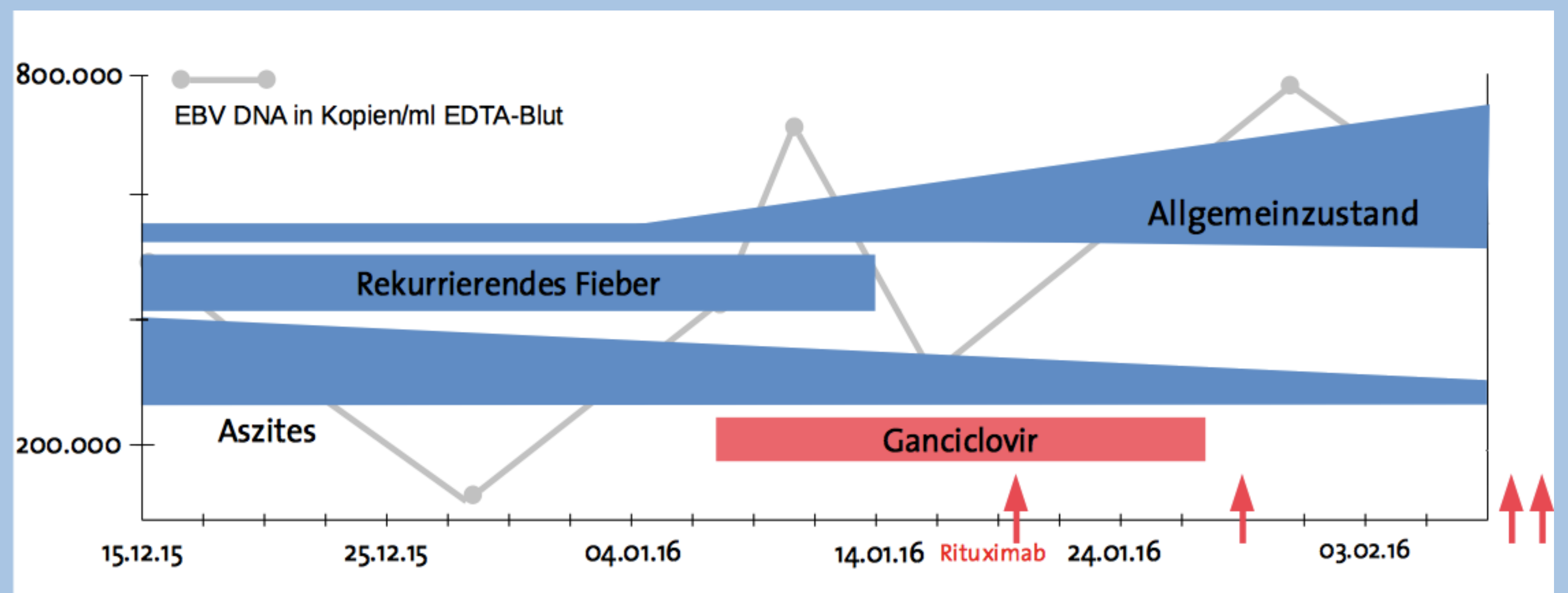


Fig. 1 Klinischer Verlauf während des stationären Aufenthaltes, EBV-Last

Therapie

- Diuretika (Furosemid, Spironolacton, HCT)
- Humanalbumin
- TPN, später Magensonde
- Elektrolyt-Substitution
- Ursodesoxycholsäure
- Immunglobulin-Substitution
- Ganciclovir für insg. 20 Tage
- Rituximab (4 Gaben)

Bei gutem AZ und Beschwerdefreiheit, aber weiterhin hoher Viruslast und noch ungeklärter Diagnose vorerst Entlassung am 05.02.2016.

Weiterhin Regredienz der Symptome und fast vollständige Normalisierung der Leberparameter bis dato. Reduktion der Medikation.

Mögliche Diagnose:

XMEN-Disease

X-linked immunodeficiency with magnesium defect, EBV infection and neoplasia

Im Whole Exome Sequencing: Nachweis einer Veränderung in einem x - chromosomalem Gen, welches für Translation eines Mg²⁺-Transportproteins verantwortlich ist.

MAGT1 – Magnesiumtransporter:

- Beteiligt am Prozess der Reifung und Aktivierung von T-Zellen. (s. Abb.2)
- Patienten mit XMEN-Disease zeigen verschiedene Mutationen im MAGT1-Gen
- Funktionsverlust des Transporters, intrazell. Mg²⁺ ↓ → Primärer EBV-assoziiertes Immundefekt über mangelhafte T-Zell-Aktivierung und reduzierte Expression von NKG2D (antivirale Zytotoxizität ↓)
- Diverse phänotypische Ausprägung: rekurrende Infekte, hohe EBV-Viruslasten, erniedrigter CD4/CD8-Quotient, EBV-assoziierte Lymphome
- Bisher 9 Fälle weltweit beschrieben.

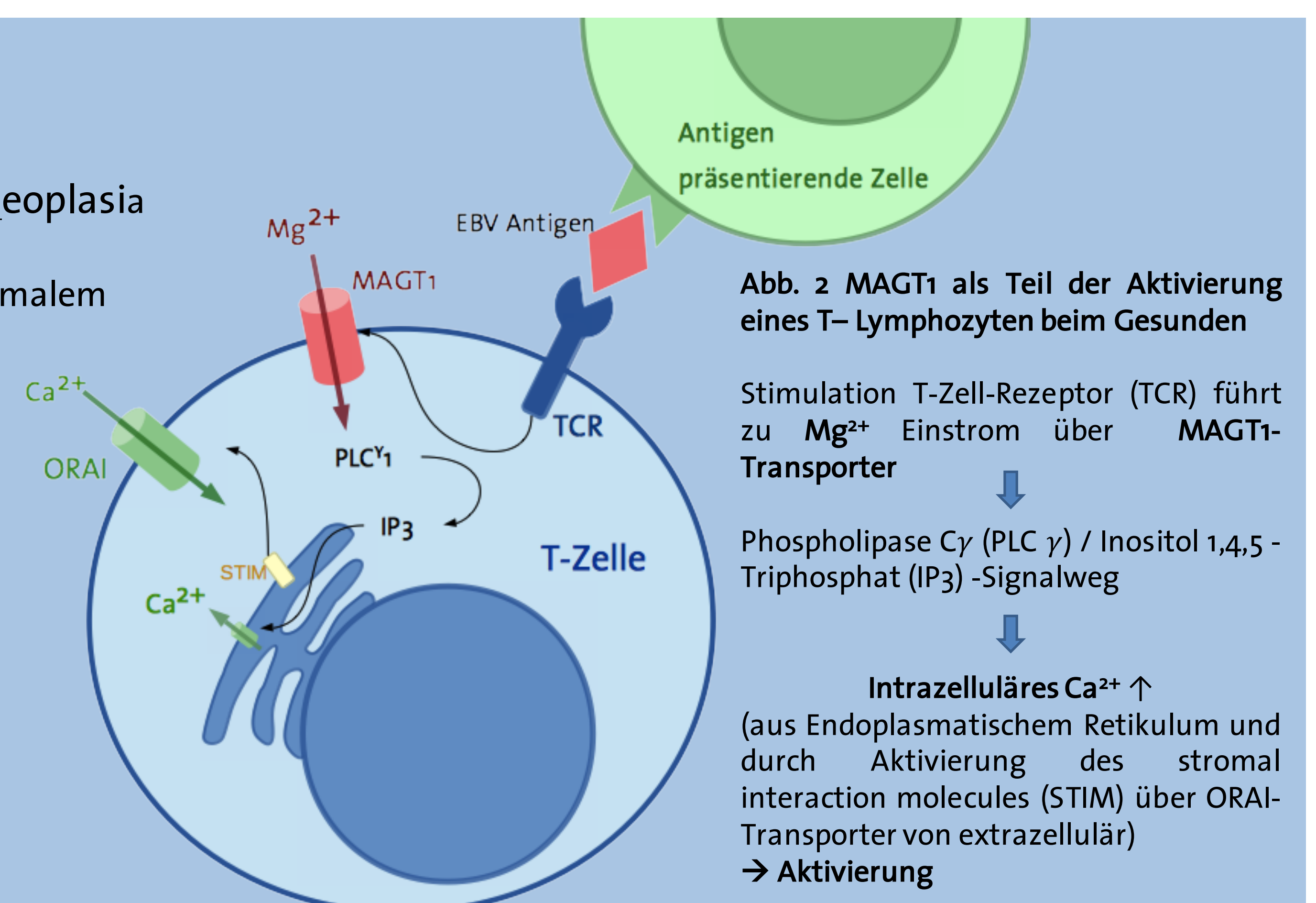


Abb. 2 MAGT1 als Teil der Aktivierung eines T-Lymphozyten beim Gesunden

Stimulation T-Zell-Rezeptor (TCR) führt zu Mg²⁺ Einstrom über MAGT1-Transporter

Phospholipase Cγ (PLC γ) / Inositol 1,4,5 - Triphosphat (IP3) -Signalweg

Intrazelluläres Ca²⁺ ↑ (aus Endoplasmatischem Retikulum und durch Aktivierung des stromal interaction molecules (STIM) über ORAI-Transporter von extrazellulär) → Aktivierung

Procedere/ Prognose:

Aktuell bei sehr gutem AZ und Beschwerdefreiheit nur Cotrim-Prophylaxe + Eisensubstitution. Weiterhin hohe Viruslast. Zu Diskutieren: Risiko der Lymphomentwicklung? Knochenmarksspende/ Transfer EBV-spezifischer T-Zellen? Ein haploidentischen Spender für EBV-spezifische T-Zellen wurde gefunden.

Schlussfolgerung:

Wir diagnostizierten eine chronisch aktive EBV-Infektion (CAEBV), nun ca. 1 Jahr anhaltend. Bei immunologischen Auffälligkeiten und atypischem Verlauf besteht nach Detektion einer Mutation im MAGT1-Gen der V.a. auf einen EBV-assoziierten primären Immundefekt i.S. eines XMEN-Disease. Bestätigungstest stehen aber noch aus.