



## X-chromosomale lymphoproliferative Erkrankung (XLP)

- 1 XLP- was ist das?
- 2 Wie häufig ist die Erkrankung?
- 3 Was sind die Ursachen der Erkrankung?
- 4 Ist es eine Erbkrankheit?
- 5 Wie wird die Erkrankung festgestellt?
- 6 Welche Behandlungsmöglichkeiten gibt es?
- 7 Wie sieht die langfristige Entwicklung (Prognose) aus?
- 8 Sind Impfungen erlaubt?
- 9 Kann das Kind in Kindergarten /Schule gehen?
- 10 Kann die Erkrankung geheilt werden?

# 1 XLP- was ist das?

Die X- chromosomale lymphoproliferative Erkrankung (Purtilo- Syndrom oder auch Duncans Disease) gehört zu den seltenen angeborenen Immundefekten. Der XLP liegt ein genetischer Defekt zugrunde, der in seiner Auswirkung und in seinem Erscheinungsbild variabel sein kann, prinzipiell aber zu einer Fehlsteuerung des Abwehrsystems führt.

Typisch (bei etwa 2/3 der Patienten) ist der Erkrankungsbeginn im frühen Kleinkindalter (2. bis 3. Lebensjahr), nach einer Infektion mit dem Epstein- Barr- Virus (EBV), dem Verursacher des Pfeifferschen Drüsenfiebers (Mononukleose). Diese, bei immungesunden Kindern meist als harmlose oder grippeähnliche verlaufende Erkrankung führt bei einem Patienten mit XLP häufig zu einer hochakuten und oft lebensbedrohlich verlaufenden Infektion. Die bis zum Zeitpunkt der EBV Infektion in der Regel klinisch unauffälligen Patienten entwickeln bedingt durch die Störung der Immunantwort gegenüber dem Epstein- Barr- Virus eine schwere Mononukleose. Hierbei handelt es sich jedoch nicht nur um eine Störung in der Kontrolle des Virus, sondern vor allem um eine übermäßige, d.h. um eine über die Norm hinaus verstärkte Reaktion des Abwehrsystems als Antwort auf die Infektion.

Typische, zu Beginn rasch fortschreitende Symptome sind Müdigkeit und Abgeschlagenheit, einhergehend mit Appetitlosigkeit, Kopfschmerzen und Fieber. Die Mandeln sind mit gräulich- schmutzigen Belägen bedeckt und die Patienten klagen über starken Halsschmerzen. Häufig ist ein flüchtiger Hautausschlag zu beobachten. Im Verlauf kommt es zu einer generalisierten Lymphknotenschwellung und

einer deutlichen Leber- Milz- Vergrößerung (Hepatosplenomegalie). Als komplizierende Begleitsymptome kann es zum Auftreten einer schweren Leberentzündung, zu einer Entzündung des Herzmuskels (Myokarditis), sowie zu einer Gehirnentzündung (Enzephalitis), einer Nierenentzündung (Nephritis) oder einer Lungenentzündung kommen. Zu diesen „sichtbaren“ Krankheitszeichen kommt es zusätzlich zu Veränderungen der Blutwerte insbesondere zu einer Verringerung der Blutplättchen (Thrombozytopenie), mit der Gefahr einer erhöhten Blutungsneigung. Viele der betroffenen Kinder entwickelt im Krankheitsverlauf ein lebensbedrohliches Hämophagozytosesyndrom (HLH), welches zu einer Zerstörung der körpereigenen Blutzellen und einer hochentzündlichen Erkrankung vieler Organe führt (sh...).

Nach durchgemachter Mononukleose kann es zum Auftreten eines sekundären Antikörpermangels (30% aller XLP Patienten) und/oder zur Entwicklung maligner Lymphome (Krebserkrankung des lymphatischen Systems) (30% aller XLP Patienten) kommen. Diese beiden Erkrankungen können auch unabhängig von einer vorangegangenen Mononukleose auftreten. Welche dieser drei wesentlichen Erkrankungen ein betroffener Patient durchmacht, ist sehr variabel und im Einzelnen nicht vorherzusehen.

Nach mehr oder weniger schwerem Verlauf einer Mononukleose zeigt sich die X- chromosomale lymphoproliferative Erkrankung im Schulkindesalter meist als sekundärer Antikörpermangel, mit einem CVID (common variable immunodeficiency; sh...) ähnlichen Krankheitsbild. Kommt es zur Entwicklung eines Antikörpermangels, führt dies zu gehäuften Infektionen. Dies sind vor allem

bakterielle Infektionen der Atemwege (Mittelohrentzündungen, Nebenhöhlenentzündungen, Entzündungen der Bronchien und der Lunge), manchmal aber auch Infektionen mit Viren (z.B. Herpes) oder Pilzen (z.B. Mundsoor oder Nagelpilz). Auch Durchfallerkrankungen sind häufig. Lymphome treten bei XLP-Patienten am häufigsten im Alter von 4-6 Jahren auf. Typische Zeichen für diese Erkrankung sind Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust, Lymphknotenschwellungen, Übelkeit, Erbrechen, und Bauchschmerzen. Die meisten Lymphome entwickeln sich im Bauchbereich.

Seltene Erkrankungszeichen, die bei XLP Patienten beobachtet werden (3-5% aller Patienten) sind eine chronische Blutzellarmut (aplastische Anämie), Gefäßentzündungen (Vaskulitis) und knötchenförmige (granulomatöse) Veränderungen in unterschiedlichen Organen sowie Strukturveränderungen der Lunge (Bronchiektasen).

## 2 Wie häufig ist die Erkrankung?

XLP ist eine seltene Erkrankung. Sie tritt in Deutschland bei ungefähr 1 von 100.000 Personen auf.

## 3 Was sind die Ursachen der Erkrankung?

Der Name X-chromosomale Lymphoproliferative Erkrankung beschreibt einerseits den Erbgang (nur männliche Nachkommen sind betroffen), andererseits eine der wesentlichen

Folgen der Erkrankung, die Vergrößerung von lymphatischen Organen wie Milz, Leber und Lymphknoten.

Die Ursache der XLP Erkrankung ist ein genetischer Defekt. Das bedeutet, dass der Bauplan (Gen) für ein Eiweiß (Protein) einen Fehler hat und damit das Protein nicht mehr in der in der richtigen Form oder gar nicht mehr gebildet werden kann.

Bei der XLP Erkrankung liegen Fehler in einem Gen vor, das für ein Eiweiß kodiert, das für den Informationsaustausch zwischen Immunzellen notwendig ist (Signalübertragung). Ist dieses Eiweiß (genannt SAP) „defekt“ oder wird gar nicht gebildet, ist das komplizierte Zusammenspiel zwischen Immunzellen gestört. Dies führt einerseits dazu, dass die Aktivierung bestimmter Zellfunktionen beeinträchtigt wird. So können z.B. sogenannte natürliche Killer (NK)-Zellen oder zytotoxische T-Zellen eine ihrer wesentlichen Aufgaben, die Abtötung von Virus-infizierten Zellen, nicht mehr richtig wahrnehmen. Auch ihre Aufgabe, B-Zellen bei der Bildung von Antikörpern zu unterstützen, ist beeinträchtigt. Ein bestimmter Immunzelltyp (NKT-Zellen) kann sich bei XLP Patienten gar nicht richtig entwickeln. Andererseits aber, und dies ist für viele der Krankheitserscheinungen wahrscheinlich wichtiger, finden aktivierte Immunzellen nicht mehr zur Ruhe. Es kommt zu einer unkontrollierten Vermehrung von T-Zellen, die hoch aktiviert sind mit der Folge einer hochentzündlichen Erkrankung und lymphoproliferativen Erscheinungen. Warum bei XLP Patienten ausgerechnet EBV die Balance des Immunsystems so durcheinanderbringt, ist bis heute nicht richtig verstanden.

Nur etwa 50% aller Patienten mit dem klinischen Erscheinungsbild eines XLP haben Ver-

änderungen im SAP Gen. Inzwischen wurde ein zweites Gen beschrieben, dessen Veränderungen zu XLP führen kann. Dieses Gen (XIAP) liegt ebenfalls auf dem X-Chromosom und kodiert für ein Protein, das bei der Auslösung des natürlichen Zelltods (Apoptose) in Immunzellen beteiligt ist. Warum Veränderungen in 2 Genen, die an so unterschiedlichen biologischen Vorgängen beteiligt sind, zu den gleichen Erscheinungen führen können, ist derzeit noch unklar. Bei einem Teil der Patienten sind sowohl SAP als auch XIAP unverändert. Es werden sicher in den nächsten Jahren noch weitere Gene identifiziert, die XLP verursachen können.

## 4 Ist es eine Erbkrankheit?

Wenn eine Erbkrankheit vorliegt, bedeutet das, dass der Patient von Mutter und/oder Vater das fehlerhafte Gen geerbt hat. Jeder Mensch besitzt von jedem Gen zwei Stück, eines vom Vater und eines von der Mutter. Für die meisten Erbkrankheiten ist es nötig, dass beide Gene fehlerhaft sind, da ein gesundes Gen in der Regel ausreicht, genügend gesundes Protein herstellen zu können.

Bei der XLP-Erkrankung handelt es sich um einen genetischen Defekt, der X-chromosomal rezessiv, d.h. geschlechtsgebunden vererbt wird. Das bedeutet, dass das betreffende Gen (SAP-Gen oder XIAP-Gen) auf dem geschlechtsbestimmenden X-Chromosom liegt. Die Krankheit wird bei diesem Erbgang in der Regel durch die Mütter übertragen. Sie sind klinisch gesund, da sie das kranke X-Chromosom durch ihr zweites, gesundes X-Chromosom ausgleichen können. Söhne

betroffener Mütter können nun entweder das kranke oder das gesunde X-Chromosom erben. Männer besitzen nur ein X-Chromosom, so dass ein Sohn, der das kranke X-Chromosom erbt, nicht in der Lage ist, den Fehler auszugleichen. Dies bedeutet, dass von einer Mutter mit einem fehlerhaften SAP- oder XIAP Gen die Hälfte aller Söhne an XLP erkrankt, die andere Hälfte aber gesund ist. Alle Töchter sind gesund, aber die Hälfte aller Töchter erbt ein krankes Gen und kann daher wiederum die Erkrankung an die Hälfte ihrer Söhne weitergeben. In manchen Fällen hat die Mutter eines betroffenen Sohnes auch 2 gesunde SAP- oder XIAP-Gene; dann hat sich der genetische Fehler bei der Entwicklung des Kindes ergeben und weitere Kinder dieser Mutter sind nicht betroffen. Jedenfalls sollte bei Diagnose eines XLP eine genetische Untersuchung und Beratung der erweiterten Familie erfolgen, um das Risiko des erneuten Erkrankungsfalls einschätzen zu können.

Wie oben beschrieben, ist das klinische Bild der XLP-Erkrankung variabel. Es kann eine identische Mutation bei unterschiedlichen Betroffenen in einer Familie vorliegen, der klinische Verlauf kann aber sehr verschieden sein. Dies hängt vor allem auch damit zusammen, welche Infektionen der Erkrankte durchgemacht hat (insbesondere EBV). Es sind auch einige Familien bekannt, bei denen Mädchen von einer XLP-ähnlichen Erkrankung betroffen sind. Es ist daher denkbar, dass es auch autosomal-rezessiv vererbte Gene gibt, deren Defekte zu einer XLP-ähnlichen Erkrankung führen.

## 5 Wie wird die Erkrankung festgestellt?

Die Diagnose einer XLP beruht auf klinischen und immunologischen Laboruntersuchungen. Zunächst sind eine sorgfältige körperliche Untersuchung des Patienten, sowie eine genaue Erhebung der Anamnese (Krankheitsgeschichte) erforderlich. Wie oben dargestellt, können unterschiedliche Aspekte aus der Krankengeschichte auf XLP hinweisen. Hier ist auch eine genaue Mitbeurteilung der Familiengeschichte von großer Bedeutung, wie Blutsverwandtschaft, bekannter Immundefekt in der Familiengeschichte, vorausgegangener Kindstod eines anderen Kindes. Bei der körperlichen Untersuchung findet sich oft eine Vergrößerung von Lymphknoten, Leber und Milz.

Um die Verdachtsdiagnose XLP zu sichern, sind dann mehrere Blutuntersuchungen notwendig. Immunologische Untersuchungen geben indirekte Hinweise. Typisch ist eine Störung der Antikörperbildung gegen EBV. Insbesondere fehlen meist EBNA1 Antikörper, die sonst auf eine erfolgreich durchgemachte EBV Infektion hinweisen. Bei weiterführenden immunologischen Bluttests zeigen bestimmte Abwehrzellen (v.a. T-Zellen) eine außergewöhnlich hohe Aktivität, wohingegen andere (B-Zellen, NK-Zellen, NKT-Zellen) in ihrer Funktion und Menge beeinträchtigt sind. Im Blut lässt sich oft eine Erhöhung von Entzündungsstoffen messen, die Leberwerte sind deutlich erhöht. Oft liegt auch eine Blutzellarmut vor. In der Regel ist dann eine Knochenmarksuntersuchung notwendig, um die Ursache zu klären und eine bösartige Erkrankung auszuschließen. Manchmal sind auch feingewebliche Untersuchungen z.B.

an einem Lymphknoten als weiterführende Diagnostik erforderlich. Beweisend ist eine molekulargenetische Untersuchung. Wie oben beschrieben, lässt sich nicht immer mit solchen Gentests die Diagnose sichern, da noch nicht alle Gene bekannt sind, die XLP-ähnliche Erkrankungen verursachen können.

Eine vorgeburtliche Diagnose oder eine Diagnostik unmittelbar bei Geburt ist bei betroffenen Familien möglich, wenn die genetische Störung in dieser Familie bekannt ist.

## 6 Welche Behandlungsmöglichkeiten gibt es?

Die Therapie ist abhängig von dem Verlauf und dem Zeitpunkt des Auftretens der unterschiedlichen Erscheinungen der Erkrankung. Die schwerste Verlaufsform ist die fulminante Mononukleose mit Auftreten eines EBV assoziierten Hämophagozytosesyndroms (HLH). Bei der HLH ist eine intensive immunsuppressive (das Abwehrsystem unterdrückende) Behandlung erforderlich, um eine Stabilisierung der gestörten Immunantwort zu erlangen. Die Behandlung wird mit Medikamenten durchgeführt, die auch bei Krebserkrankungen eingesetzt werden, also mit hochdosierten Kortisonpräparaten und auch mit Zytostatika. Nebenwirkungen sind häufig, die intensive Immunsuppression ist aber die einzige Behandlungsform bei dieser lebensbedrohlichen Erkrankung.

Bei den Patienten die durch ihre XLP Erkrankung einen Antikörpermangel entwickeln besteht die Therapie aus dem Ersatz der fehlenden Antikörper durch Infusionen. Da die Antikörper nach einer gewissen Zeit im Kör-

per abgebaut werden, müssen die Infusionen regelmäßig wiederholt werden. Manchmal ist jedoch auch eine Dauerbehandlung mit Antibiotika notwendig. Bei einigen Patienten mit einer ausgeprägten Vergrößerung von Milz, Leber oder Lymphknoten kann diese Organvergrößerung solche Ausmaße annehmen, dass man mit Cortison versuchen muss, die Größe wieder zu reduzieren. Manchmal ist eine operative Milzentfernung notwendig. Zusätzlich kommen auch hier für die Behandlung auch andere Medikamente zum Einsatz, die das fehlgesteuerte Immunsystem unterdrücken. Impfungen zeigen oft keinen richtigen Impferfolg. Familienmitglieder und engere Kontaktpersonen sollten aber unbedingt die von der STIKO (ständige Impfkommision) empfohlenen Impfungen erhalten haben. Bei der Entstehung von Lymphdrüsenkrebs (Lymphome) erfolgt die Behandlung nach den in der Kinderkrebsbehandlung üblichen Protokollen. Leider kommt es aufgrund des vorliegenden Gendefekts häufiger zu Rückfällen.

Die Knochenmarkstransplantation (SCT = stem cell therapy) ist bis heute die einzige ursächliche Behandlungsmöglichkeit der XLP Erkrankung. Eine erfolgreiche SCT führt zu einer dauerhaften Heilung. Aufgrund der oft bei SCT bereits vorliegenden schweren Erkrankungen ist diese Behandlung jedoch auch mit einem Risiko verbunden. Auf jeden Fall sollten alle Umstände bezüglich einer SCT (Bluttypisierung, Finden eines geeigneten Spenders) so rasch wie möglich abgeklärt werden, wenn die Diagnose XLP gestellt wird.

Wenn bei einem Patienten XLP festgestellt wurde noch bevor er Krankheitserscheinungen entwickelt hat (z.B. durch einen Gentest bei einem Familienmitglied eines XLP-Patienten),

sollte eine Infusion mit Immunglobulinen begonnen werden. Dies hat allerdings nur eine Wirkung auf die Infektanfälligkeit und kann eine schwere Mononukleose oder ein Lymphom nicht verhindern. Ob eine „vorbeugende“ Transplantation durchgeführt werden sollte, muss im Einzelfall diskutiert werden.

## 7 Wie sieht die langfristige Entwicklung (Prognose) aus?

Kommt es bei einer XLP Erkrankung zu einer schweren Mononukleose oder einem Lymphom, ist die Prognose in der Regel schlecht, wenn es nicht gelingt, erfolgreich zu transplantieren. Ältere Patienten mit einem Antikörpermangel haben eine relativ gute Prognose. Am besten ist die Prognose nach erfolgreicher SCT.

## 8 Sind Impfungen erlaubt?

Die im Säuglingsalter empfohlenen Impfungen mit Totimpfstoffen können bei betroffenen Patienten ohne ein Risiko durchgeführt werden. Es muss aber im Einzelfall geprüft werden, ob die Impfungen einen Erfolg zeigen. Lebendimpfungen sollten bei XLP Patienten nicht durchgeführt werden. Nach erfolgreicher Transplantation sollten Impfungen nach einem speziellen Impfplan für Knochenmarkstransplantierte Kinder durchgeführt werden.

## 9 Kann das Kind in Kindergarten /Schule gehen?

Dies hängt grundsätzlich von den Krankheitserscheinungen ab, die aufgrund der XLP-Erkrankung auftreten. Patienten mit Antikörpermangel können bei regelmäßigen Antikörper Infusionen und Einhaltung gewisser vorbeugender Maßnahmen die Schule bzw. den Kindergarten besuchen. Nach einer erfolgreichen Transplantation sind Kindergarten und Schulbesuch in der Regel ohne Einschränkung möglich.

## 10 Kann die Erkrankung geheilt werden?

Die XLP Erkrankung kann nur durch eine erfolgreiche Transplantation geheilt werden. Ohne eine Transplantation verläuft die fulminante Form nach einer Infektion mit dem EB-Virus bei vielen Kindern lebensbedrohlich. Entscheidet man sich z.B. bei ausschliesslichem Vorliegen eines Antikörpermangels beim älteren Kind gegen eine Transplantation, müssen vorbeugende Maßnahmen und regelmäßige Antikörperinfusionen lebenslang durchgeführt werden.

# Informationsblätter primäre Immundefekte

## **Autor/innen:**

Henrike Ritterbusch  
Prof. Dr. Stephan Ehl  
Centrum für Chronische Immundefizienz  
Universitätsklinikum Freiburg  
Mathildenstraße 1  
79106 Freiburg  
Tel. +49 (0)761 270-45240  
henrike.ritterbusch@uniklinik-freiburg.de  
stephan.ehl@uniklinik-freiburg.de

GEFÖRDERT VOM



**Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung**



Das CCI ist ein vom BMBF gefördertes interdisziplinäres Forschungs- und Behandlungszentrum am Universitätsklinikum Freiburg ([www.cci-uniklinik-freiburg.de](http://www.cci-uniklinik-freiburg.de)). Am CCI werden altersübergreifend Patienten mit Immundefizienz diagnostiziert und behandelt.

Das CCI arbeitet eng zusammen mit der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie (API), die ein bundesweites Netzwerk zur Versorgung von Patienten mit Immundefizienz darstellt ([www.kinderimmunologie.de](http://www.kinderimmunologie.de)). Weitere Informationen zu angeborenen Immundefekten finden Sie über die Deutsche Selbsthilfegruppe für angeborene Immundefekte ([www.dsai.de](http://www.dsai.de)).



**ARBEITSGEMEINSCHAFT  
PÄDIATRISCHE IMMUNOLOGIE**

