



## Epstein-Barr-Virus-Antikörper

<b>Akronym</b>	EBV
<b>Material</b>	<p><b>Serum</b>, 1 mL anti-VCA-IgG anti-VCA-IgM anti-VCA-IgA anti-EA anti-NA.1</p> <p><b>Liquor</b>, 1 mL anti-VCA-IgG anti-VCA-IgM anti-EA</p>

Entscheidungsgrenze		anti-VCA		anti-EA		anti-NA-1
		Negativ		Negativ		Negativ
<b>Serum</b>	IgG	1 : < 10	<u>IIF-TE</u>	1 : < 10	<u>IIF-TE</u>	< 25 U/mL
	IgA	1 : < 10	<u>IIF-TE</u>			

<b>Methode</b>	<u>IIFT, Elisa</u>
<b>Qualitätskontrolle</b>	<u>Zertifikat</u>
<b>Anforderungsschein</b>	<u>Download</u> und <u>Analysenposition</u>
<b>Auskünfte</b>	<u>Infektionsimmunologie</u>

**Indikationen** Fieber, Angina, Splenomegalie, atypische Lymphozyten im Blutbild. Lymphknotenschwellung. Seltener sind Hepatitis mit Ikterus, Meningitis, Meningoenzephalitis, Guillain-Barré Syndrom, Exantheme, Myokarditis, Pneumonie. Haarleukoplakie, B- und T-Zell-Lymphome bei AIDS-Patienten. Burkitt-Lymphom, Nasopharynxkarzinom.

**Erreger** Das zu den  $\gamma$ -Herpesviren zählende Epstein-Barr-Virus (EBV, humanes Herpesvirus 4, siehe Herpesviren) besitzt ein doppelsträngiges lineares DNA-Genom von etwa 170.000 kb. Da jeder Virusstamm jedoch eine spezifische Anzahl verschiedener genomischer Wiederholungseinheiten (intern repeats, IR) besitzt, ist die Genomlänge der Epstein-Barr-Viren unterschiedlich groß. Auch Isolate mit großen Deletionen wurden beschrieben. Das weit verbreitete Virus infiziert B-Lymphozyten und Epithelzellen im Oropharynx. Hier tritt es einerseits in einen lytischen produktiven Zyklus ein, andererseits aber auch in den Zustand der Viruslatenz mit einer begrenzten Expression weniger Virusgene, deren Genprodukte den Übergang in eine produktive Infektionsphase verhindern. Latent mit EBV-infizierte B-Zellen besitzen die Fähigkeit, sich unendlich zu teilen. Sie lassen sich *in vitro* immortalisieren. *In vivo* verhindert wahrscheinlich das Immunsystem eine unkontrollierte Vermehrung dieser Virus-tragenden Zellen. Das Genom liegt in der Zelle in bis zu 100 Kopien als Episom vor. Die für die Aufrechterhaltung des nichtproduktiven Zyklus notwendigen Proteine sind EBNA1, EBNA2, EBNA3A, EBNA3C, EBNA-LP und LMP1. Wie bei allen Herpesviren erfolgt die Synthese der Virusproteine in mehreren Stufen. Unterschieden werden infektionsfrühe Antigene (early antigen, EA), Viruskapsid-Antigene (VCA), kernassoziierte Antigene (EBNA1-3) und Membran-Antigene (MA).

**Epidemiologie** Entwicklungsländern bzw. in Bevölkerungsgruppen mit einem niedrigen sozio-ökonomischen Status wird die überwiegende Mehrzahl der Kinder bereits in den ers-



## Epstein-Barr-Virus-Antikörper

ten Lebensjahren meist unbemerkt infiziert. In Industrieländern ist die Hälfte aller Kinder im Vorschulalter infiziert. Damit steigt die Wahrscheinlichkeit, als Jugendlicher oder junger Erwachsener nach Erstkontakt mit EBV an einer infektiösen Mononukleose zu erkranken. Etwa 95 % der Erwachsenen sind gegen das Virus immun. Die Übertragung des nur beim Menschen vorkommenden EBV erfolgt oral, meist durch kontaminierten Speichel. Die Erkrankung beginnt nach einer Inkubationszeit von 10 - 14 Tagen bei Jugendlichen und von 4 bis 6 Wochen bei Erwachsenen.

### Pathogenese

Das Virus infiziert B-Lymphozyten und Epithelien in der Schleimhaut des Oropharynx, wobei es mit seinem Glykoproteinkomplex gp 220/350 an die CD21-Antigene der B-Lymphozyten und Epithelien bindet. Es folgt eine polyklonale Aktivierung der B-Zellen und eine entsprechende massive T-Zell-Antwort mit Hyperplasie der lymphatischen Gewebe. Vermutlich repliziert in der Frühphase der Infektion das Virus lytisch in den B-Zellen unter Freisetzung von infektiösen Viren. Die Immunantwort richtet sich gegen Zellen, die Proteine des produktiven Zyklus synthetisieren. Gleichzeitig etabliert sich in anderen Zellen die latente Infektion wobei der lytische Zyklus reprimiert wird. Die Epithelien des Oropharynx exprimieren ebenfalls CD21 und können daher ebenfalls mit dem EBV infiziert werden, wobei hier bevorzugt der produktive lytische Infektionszyklus eingeschlagen wird. Eine andauernde Neuinfektion dieser Zellen mit den aus B-Lymphozyten stammenden Viren ist möglicherweise die Ursache der intermittierenden Virusausscheidung mit dem Speichel. Nach der Primärinfektion wird das Virus in den Epithelzellen der Parotis bei vielen Patienten längere Zeit gebildet und intermittierend ausgeschieden. Das Virus wird nach der Primärinfektion lebenslang in unterschiedlichen Mengen im Speichel ausgeschieden. Die Ursache der Entstehung einer chronisch aktiven Epstein-Barr-Virus-Infektion ist noch unbekannt. Möglicherweise kann das Virus die B-Zellen nicht latent infizieren, sodass sie kontinuierlich in geringem Ausmaß Viren produzieren. Es entwickeln sich auch keine Antikörper gegen die späten EBNA-Antigene, die einen Hinweis auf die Ausbildung eines latenten Infektionszyklus darstellen. Diskutiert werden auch Defekte der zellulären Immunität, sodass lytisch infizierte B-Zellen nicht vollständig eliminiert werden.

### Klinik

Die Primärinfektion verläuft im Kindesalter meist asymptomatisch, bei Jugendlichen und Erwachsenen finden sich gehäuft die Symptome einer infektiösen Mononukleose (Halsschmerzen, Fieber, Lymphknotenschwellungen, tränende Augen), wobei den ersten Symptomen nach zwei bis sechs Wochen auch eine Splenomegalie, Hepatitis (Transaminasenerhöhungen), Hautausschläge, selten Meningitis und Arthritiden folgen können. Freie Viren lassen sich auch nach Abklingen der Symptome (einige Wochen) nachweisen. Die Genome latenter Viren verbleiben in B-Zellen des peripheren Blutes (ca. 1 pro  $10^5$  Zellen). Teilweise entwickelt sich eine chronisch persistierende Form der Infektion, in der neben dem Latenzstadium das Virus sich auch lytisch vermehrt und freie Viren im Blut nachgewiesen werden können. Symptome der chronisch aktiven Infektion sind Müdigkeit und Lymphknotenschwellungen, die schwächer ausgeprägt sind als bei der opportunen Infektion, aber Jahre bestehen können.

Bei immunsupprimierten, mit EBV infizierten Patienten beobachtet man gehäuft Burkitt-Lymphome, B- und T-Zelllymphome, Zervixkarzinome sowie die Haarleukoplakie der Zunge. Tödliche Verläufe der infektiösen Mononukleose treten familiär gehäuft bei Männern auf und korrelieren mit bestimmten Gendefekten auf dem X-Chromosom (Xq25-27). Dieses XLP-Syndrom (X-linked lymphoproliferative Syndrome) oder Duncan Syndrom ist durch eine Hypo- $\gamma$ -Globulinämie, aplastische Anämie und



## Epstein-Barr-Virus-Antikörper

massive Infiltration der Lunge, Nieren, Leber und des Knochenmarks mit CD8<sup>+</sup>-T-Zellen und B-Lymphozyten gekennzeichnet. Es kommt zum Multiorganversagen. 70 % der Patienten versterben im akuten Krankheitsstadium. Außerdem nimmt man an, dass das EBV als Kofaktor an der Entstehung bestimmter bösartiger Tumoren in Afrika sowie Asien beteiligt ist. Dabei handelt es sich einerseits um das Burkitt-Lymphom, einen Tumor des Ober- bzw. Unterkiefers, der vor allem bei Kindern in stark malarieverseuchten Gegenden Afrikas auftritt, sowie andererseits um das Nasopharynxkarzinom, das vorwiegend bei Männern in Südchina vorkommt.

### Erregernachweis

**molekulargenetisch:** quantitativ mittels NAT aus EDTA-Blut (Akutdiagnostik) sowie bei V. a. Reaktivierung bei Immunsupprimierten. Nachweis von Virus-DNA im Tumorgeewebe.

**serologisch:** In der Frühphase anti-VCA-IgG, anti-VCA-IgM und anti-EBNA1. Anti-VCA-IgG und anti-VCA-IgM werden meist innerhalb der ersten Krankheitswoche nachweisbar (nach unserer Erfahrung in seltenen Fällen auch erst in der 2. Krankheitswoche). In etwa 25 % der Fälle kann anti-VCA-IgM auch bei frischen Infektionen und trotz Vorliegen von anti-VCA-IgG fehlen, da diese Antikörper erst Wochen bzw. Monate nach der akuten Infektion auftreten. Bei positivem anti-EBNA1-Test handelt es sich um eine längere Zeit zurückliegende Infektion (meist mehr als 3 Monate). Ein negativer anti-EBNA1-Test bei positivem anti-VCA-IgG spricht für eine akute bzw. relativ frische Infektion. Bei chronisch aktiver EBV-Infektion persistieren hohe anti-VCA-IgG-Titer, gelegentlich auch ein Anstieg von anti-VCA-IgM (8 %) und positive anti-EA. Das Nasopharynxkarzinom ist mit hohen anti-VCA-IgG- und anti-VCA-IgA-Antikörpern assoziiert. Sie können gegen frühe, aber auch späte Virusproteine gerichtet sein; man findet IgA-Antikörper fast ausschließlich bei Patienten mit Nasopharynxkarzinom, auch im Initialstadium des Tumors.

E. Müller, H.-P. Seelig