



### Epstein-Barr-Virus -Übertragung und Persistenz in B-Zellen

Ein Teil der EB-Viren bleibt nach einer Infektion latent in den B-Lymphozyten («memory cells»). Bei intaktem Immunsystem werden sie jedoch lebenslänglich von den T-Zellen kontrolliert. Eine Reaktivierung kann beispielsweise bei Immunsuppression auftreten.

Die Übertragung des Epstein-Barr-Virus erfolgt über den Speichel infizierter Personen, was der Infektion auch den Namen «Kissing disease» eingetragen hat. Die Ansteckung erfolgt häufig bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen.

Das Virus ist sehr verbreitet, so dass rund 95% der über 30jährigen mit EBV infiziert sind. Da die Infektion häufig auch asymptomatisch verläuft, wissen viele Menschen gar nicht, dass sie die Infektion durchgemacht haben. Serologisch lässt sich die Infektion aber durch das Vorhandensein von IgG-EBNA-Antikörpern belegen.

### Unterscheidung Monozyten / reaktiv veränderte Lymphozyten

Monozyten weisen ein homogen grau-blaues («taubengraues») Zytoplasma auf. Etwas dunkler basophil kann es sein, wenn es sich an einen Erythrozyten anschliesst. Allerdings ist diese Basophilie auf eine feine Randzone beschränkt. Das Monozytenplasma ist häufig vakuolisiert.

Im Gegensatz dazu zeigen reaktive Lymphozyten eine zunehmende Zytoplasmabasophilie, welche an den Rändern speziell auffallend ist, sich aber immer in Richtung des Kerns fortsetzt, wo sie zunehmend heller wird. Dieser «Farbverlauf» zum Kern hin ist typisch für reaktive Lymphozyten.

### Einleitung

Die infektiöse Mononukleose (auch «Pfeiffer'sches Drüsenfieber») wird durch eine Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) ausgelöst. Rund 95% der Erwachsenen haben eine EBV-Infektion durchgemacht. Ein Grossteil der EBV-Infektionen verläuft asymptomatisch. Bei klinisch manifesten Infektionen leiden die Patienten u.a. unter Kopfschmerzen, Müdigkeit, Fieber, Lymphknotenschwellungen, Pharyngitis (Rachenentzündung), Splenomegalie (Milzvergrößerung) und leichter Hepatomegalie (Lebervergrößerung). Der hämatologische Befund zeigt eine Lymphozytose bei meist erhöhter Leukozytenzahl und reaktiv veränderten Lymphozyten. Rein morphologisch kann die Abgrenzung dieser Zellen von neoplastischen Lymphozyten bei malignen Lymphoproliferationen teilweise schwierig sein. Die definitive Diagnosestellung erfolgt über den serologischen Nachweis von Antikörpern gegen EBV oder molekulargenetisch über den Nachweis der Virus-DNA mittels PCR. Die aktuellen Ringversuchspräparate stammen von einem 21-jährigen Patienten mit einer EBV-Infektion.

### Pathophysiologie

Das Epstein-Barr-Virus (EBV) gehört in die Gruppe der Herpes-Viren. Es wird über den Speichel übertragen und infiziert epitheliale Zellen des Rachenraumes sowie die B-Lymphozyten. Durch die Infektion wird eine zytotoxische T-Zellreaktion ausgelöst. Die befallenen B-Lymphozyten transformieren unter dem Viruseinfluss in lymphoblastoide Zellen, welche heterophile Antikörper bilden. Die bei EBV-Infektionen typischerweise im Blutbild auftretenden reaktiv veränderten Lymphozyten sind aktivierte T-Lymphozyten und NK-Zellen (natural killer cells). Daneben finden sich in kleinerer Zahl veränderte Zellen mit blastenartigen Aspekten, bei denen es sich meist um B-Lymphozyten handelt.

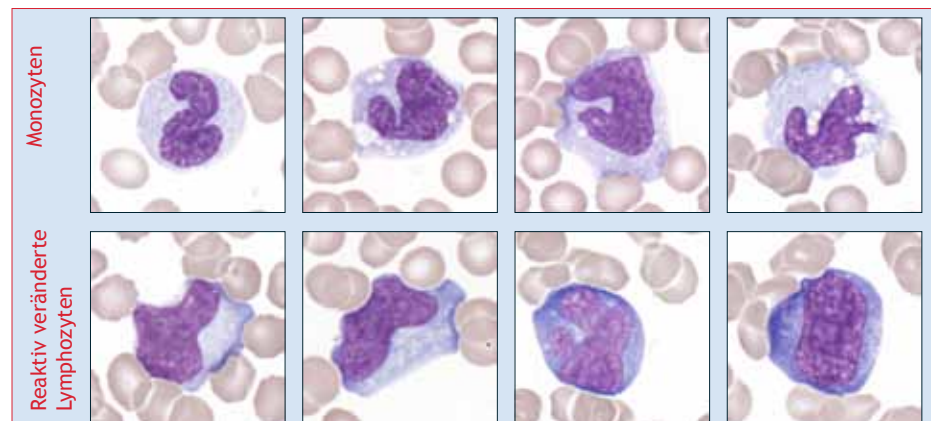
### Laborbefunde

Befund	Häufigkeit	Bemerkung
Lymphozytose abs./rel.	99 %	> 60% Lymphozyten (meist 6-18 G/l)
atypische Lymphozyten	99 %	reaktive Veränderungen
Neutropenie	60-80%	begünstigt bakt. Superinfektionen
Thrombopenie, leicht	25-50%	
Anämie, schwer	selten	autoimmunhämolytisch (Auto-Ak)
EBV-Antikörper im Serum	100%	VCA-IgM, VCA-IgG und IgG-EBNA* (auftreten im Verlauf der Infektion in dieser Reihenfolge)
Heterophile IgM- Ak im Serum	80-100%	Mononukleose Schnelltest («Monospot»)
EBV-DNA (PCR)	100%	
Path. Leberwerte	80-100%	ALT, AST
Kälteagglutinine	10-50%	
Hyperbilirubinämie	30-50%	

\* VCA = Virus capsid Antigen (Virushülle), EBNA= Kernassozierte Antigene

Quelle: «Diagnostische Hämatologie» H.Huber, H.Löffler, D. Pastner

### Unterscheidung Monozyten / reaktiv veränderte Lymphozyten





### Variabilität reaktiv veränderter Lymphozyten


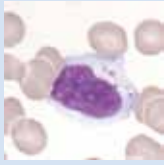
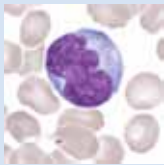





Die morphologische Variabilität innerhalb der Lymphozytenpopulation ist gross («buntes Bild»). Sie kann sowohl von Patient zu Patient als auch innerhalb der verschiedenen Stadien der Infektion stark variieren.

Die Grössenvariabilität der Zellen ist eindrücklich. Neben Lymphozyten mit einer nur geringgradigen Vergrösserung von bis zu ca. 15 µm, finden sich auch sehr grosse Zellen mit einem Zelldurchmesser von bis zu 25 µm.

Während reaktiv veränderte Lymphozyten bis ca 20 µm Zelldurchmesser bei diversen viralen Erkrankungen (Rubeolen, Masern, virale Hepatitiden) vorkommen, finden sich die stark vergrösserten Elemente mit einem Zelldurchmesser von >20 µm typischer Weise bei EBV (Epstein-Barr-Virus), CMV (Zytomegalievirus), primärer HIV-Infektion und Toxoplasmose.

### Lymphozytenmorphologie

Die reaktiv veränderten Lymphozyten liegen morphologisch zwischen Lymphozyten, Plasmazellen und Monozyten. Die Zellen sind unterschiedlich gross (8–25µm) und weisen Auffälligkeiten der Kernform und -struktur sowie Abweichungen der Zytoplasmamenge und -färbung auf (Grössen- und Kernpolymorphie). Auch die Zahl der für diese Zellen verwendeten Bezeichnungen ist gross und variiert von Labor zu Labor (reaktive Lymphozyten, lymphatische Reizformen, Virozyten, Pfeifferzellen, Lymphomonozyten, transformierte Lymphozyten).

Zelle	Grösse	Kern	Zytoplasma
Normaler Lymphozyt 	8-10 µm	rund, Chromatin dicht-klumpig	schmal, basophil
LGL - large granular lymphocyte (NK-Zelle) 	10-12 µm	leicht oval, Chromatin dicht	mittelbreit, hellbasophil mit grober azurophiler Granulation
Reaktiv veränderte Lymphozyten    	10-15 µm	eingebuchtet oder unregelmässig, Chromatin dicht	mittelbreit, leichte Randbasophilie, heller zum Kern hin.
	10-15 µm	rund bis minim gebuchtet, exzentrisch gelegen, Chromatin dicht	mittelbreit, leicht basophile Randzone, zum Kern hin blasser.
	15-20 µm	eingebuchtet, unregelmässig aufgelockertes Chromatin, evt. Nukleolen	mittelbreit, Ränder umlaufen ev. angrenzende Erythrozyten, deutliche Randbasophilie mit perinukleärer Aufhellung
	20-25 µm	unregelmässig, gekerbt, Chromatin fein, häufig ein bis mehrere Nukleolen	breit, Ränder umlaufen ev. angrenzende Erythrozyten, ausgeprägte, breite Randbasophilie mit perinukleärer Aufhellung
Monozyt 	12-20 µm	länglich, bohnenförmig, gebuchtet, Chromatin feinstrukturiert, «schwammartig», keine Nukleolen	mittelbreit, grau-basophil, oft mit Vakuolen, feine azurophile Granula.
Plasmazelle 	8-14 µm	exzentrisch gelegen, rund, grobes-klumpiges Chromatin	dunkelbasophil mit auffälligem perinukleärem Hof. Keine Nukleolen.

#### Impressum

Autorin Annette Steiger  
 Fotografie Dr. Roman Fried

#### Fachliche Beratung

K. Schreiber, Dr. J. Goede, Klinik für Hämatologie, Universitätsspital Zürich