

Hautmanifestationen bei Primären Immundefekten

STAND: 10-2023

AUTOREN:

DR. JOHANNES DIRKS

PD DR. HENNER MORBACH

Die Haut und die Schleimhäute spielen eine entscheidende Rolle als erste Verteidigungslinie gegen Infektionserreger aus der Umwelt. Neben unspezifischen Abwehrmechanismen wie dem sauren Hautfilm sind in der Haut auch spezialisierte Immunzellen angesiedelt. Bei Primären Immundefekten treten Infektionen der Haut und Schleimhäute häufig auf, aber auch nicht-infektiöse Symptome wie Erythrodermie, Ekzeme oder Granulome sind nicht ungewöhnlich. Diese entzündlichen Symptome werden neben anderen unter dem Akronym „GARFIELD“ zusammengefasst, das auf eine Störung der Immunregulation und möglicherweise einen Primären Immundefekt hinweist. Bei komplexeren Immundefekten können auch angeborene Haut- und Haarfehlbildungen auftreten und als Indikator dienen. Obwohl Hautinfektionen und nicht-infektiöse Hautentzündungen bei Menschen ohne Immundefekte auftreten können, sollten spezifische Hautsymptome als möglicher Hinweis auf einen Immundefekt angesehen werden und erfordern eine nähere immunologische Abklärung. In vielen Fällen sind Hautsymptome sogar die ersten Anzeichen eines Primären Immundefekts. Das Bewusstsein für charakteristische Hautsymptome bei Primären Immundefekten ist entscheidend, um diese Krankheiten frühzeitig zu erkennen und zu behandeln.

Im Folgenden werden charakteristische Hautmanifestationen bei Primären Immundefekten erläutert.

Infektionen der Haut

Bakterielle Hautinfektionen

Bakterielle Infektionen der Haut werden oft durch *Staphylococcus aureus* verursacht. Dieses Bakterium besiedelt normalerweise die Haut und sitzt besonders in den Nasenvorhöfen und kann von dort auf andere Körperstellen übertragen werden. In den meisten Fällen verursacht es keine Probleme, wiederkehrende eitrige Hautinfektionen wie Furunkel und Abszesse können aber auf einen Primären Immundefekt hinweisen. Hierbei sollte besonders an Defekte in den Granulozyten gedacht werden. Diese können durch eine gestörte Granulozytenbildung im Knochenmark, wie bei der Kongenitalen Neutropenie, oder auf Störungen der Granulozytenfunktion, wie bei der Septischen Granulomatose, bedingt sein. Sehr selten können Defekte in den Liganden der Zellmembran vorliegen, die die Überführung von Granulozyten aus dem Blut in die infizierte Haut behindern, was als Leukozytenadhäsionsdefekt bezeichnet wird. Zu beachten ist, dass wiederkehrende Hautabszesse allein durch *Staphylococcus aureus*-Stämme mit dem Pathogenitätsfaktor PVL (Panton-Valentine Leukocidin) verursacht werden können, die vermehrt Hautinfektionen hervorrufen. Hierbei liegt in der Regel kein Immundefekt zu Grunde.

Bei wiederkehrenden bakteriellen Hautinfektionen ist es wichtig, ein Differential-Blutbild (absolute Granulozytenzahl) und die Messung des oxidativen Bursts in den Granulozyten (z. B. DHR-Test) durchzuführen.



Chronisch Mukokutane Candidiasis

Die Chronisch Mukokutane Candidiasis (CMC) ist gekennzeichnet durch immer wiederkehrende oder dauerhafte Infektionen von Haut, Nägeln und Schleimhäuten durch den Pilz *Candida*. Typischerweise tritt die CMC in Form von Infektionen der Mundschleimhaut auf, die sich durch weiße Beläge auf Zunge, Lippen und Mundhöhle äußern. Die Schleimhäute des Verdauungstraktes und die Nägel können ebenfalls betroffen sein. Die CMC resultiert aus Störungen in der Bildung und Funktion eines spezifischen Botenstoffes, Interleukin-17, der von einer spezialisierten T-Zell-Untergruppe, den Th-17-Zellen, produziert wird. In den letzten Jahren wurden verschiedene Immundefekte identifiziert, bei denen Störungen des IL-17-Systems eine isolierte CMC verursachen. Eine CMC kann jedoch auch mit anderen Symptomen einhergehen, die auf bestimmte Primäre Immundefekte hinweisen. So sollten bei Patienten, die zusätzlich zur CMC Störungen der endokrinen Organe aufweisen oder autoimmunbedingte Veränderungen an Haut und Haaren wie „Weißflecken“ oder „kreisrunder Haarausfall“ haben, Krankheitsbilder wie die „Autoimmune Polyendokrinopathie mit Candidiasis und ektodermaler Dystrophie“ (APECED) in Erwägung gezogen werden. Mu-

kokutane *Candida*-Infektionen sind auch typisch für das Hyper-IgE-Syndrom, bei dem zusätzlich ekzematöse Hautveränderungen und wiederkehrende bakterielle Haut- und Lungeninfektionen auftreten. Eine *Candida*-Infektion der Mundschleimhäute (Soor) ist bei Säuglingen recht häufig. Wenn jedoch ein Soor bei älteren Säuglingen (> 6 Monate) anhält oder schwer zu behandeln ist, kann dies auf einen schweren Kombinierten Immundefekt (SCID) hinweisen. Neben Pilzinfektionen treten beim SCID auch invasive Infektionen durch Bakterien und Viren auf, die nicht nur Haut und Schleimhäute, sondern auch innere Organe wie die Lunge betreffen. Eine HIV-Infektion sollte ebenfalls ausgeschlossen werden.

Bei wiederkehrenden oder anhaltenden Pilzinfektionen von Haut, Schleimhäuten und/oder Nägeln sollten Differential-Blutbilder (absolute Granulozyten- und Lymphozytenzahl) sowie die Messung der Immunglobuline, einschließlich IgE, durchgeführt werden. Eine Untersuchung der Th-17-Zellen und anderer T-Zell-Untergruppen ist in einem spezialisierten Immundefektzentrum sinnvoll.

Nicht-infektiöse Entzündungen der Haut

Erythrodermie

Die Erythrodermie ist eine Rötung der gesamten Körperhaut, die in der Regel durch Entzündungen verursacht wird. Eine Erythrodermie kann auf verschiedene Grunderkrankungen hinweisen. Bei Neugeborenen und Säuglingen kann die Erythrodermie auf das sogenannte Omenn-Syndrom hinweisen, eine spezielle Form des SCID. In diesem Zustand werden nur wenige T-Zellen gebildet, die unkontrolliert proliferieren und eine Entzündung der Haut verursachen. Diese Erkrankung ist schwerwiegend und erfordert eine rasche Diagnose und Behandlung, letztendlich durch eine Stammzelltransplantation.

Ekzeme

Ekzeme sind Entzündungsreaktionen der Haut, die nicht durch Infektionserreger verursacht werden. Sie äußern sich durch Hautrötungen, Bläschenbildung, Krustenbildung und Schuppung. Die atopische Dermatitis („Neurodermitis“) ist eine der häufigsten ekzematösen Hauterkrankungen, von der etwa 10% der Kinder und 2-3% der Erwachsenen in Deutschland betroffen sind. Obwohl die meisten Patienten mit Neurodermitis keinen Primären Immundefekt haben, können ekzematöse Hautveränderungen in seltenen Fällen ein alleiniges Symptom eines solchen Defekts sein. Um Patienten mit seltenen Primären Immundefekten, die Ekzeme als Hauptmerkmal aufweisen, zu identifizieren, ist es wichtig, auf weitere charakteristische Symptome hinzuweisen.

Ekzeme sind ein typisches Symptom des Hyper-IgE-Syndroms. Bei der „klassischen“ autosomal-dominanten Form dieser Erkrankung sind Mutationen im STAT3-Gen verantwortlich. Patienten mit dieser Erkrankung zeigen nicht nur Hauterkrankungen und eine erhöhte IgE-Konzentration im Blut, sondern auch mukokutane Candida-Infektionen und abszedierende Hautinfektionen, die oft ohne offensichtliche Entzündungsreaktion auftreten. Darüber hinaus sind muskuloskeletale Veränderungen wie Skoliose und Knochenbrüchigkeit sowie Zahnanomalien häufig. Die betroffenen Patienten entwickeln oft eine grobporige Gesichtshaut. Mutationen in anderen Genen führen zu ähnlichen Symptomen wie beim STAT3-bedingten Hyper-IgE-Syndrom (IL6R/gp130/STAT3/ZNF341-Signalweg). Das Wiskott-Aldrich-Syndrom, das X-chromosomal vererbt

wird und daher fast ausschließlich bei Jungen auftritt, ist durch Störungen in der Funktion des Aktin-Zytoskeletts gekennzeichnet. Neben Ekzemen sind häufige Blutungen in der Haut sichtbar, die auf eine verminderte Anzahl und Funktionsstörungen von Thrombozyten zurückzuführen sind. Mutationen in anderen Genen, die für die Aktin-Polymerisation wichtig sind, können zu Erkrankungen führen, bei denen eine atopische Diathese eine der Erscheinungsformen ist. Bei der DOCK8-Defizienz („autosomal-rezessives Hyper-IgE-Syndrom“) treten neben ekzematösen Hautveränderungen auch schwere oder anhaltende Virusinfektionen der Haut auf, darunter humane Papillomaviren („Feigwarzen“) und Molluscum contagiosum-Virus („Dellwarzen“). Darüber hinaus treten häufig Nahrungsmittelallergien und ein Asthma bronchiale auf. Hypomorphe Mutationen im CARD11-Gen können zu stark ausgeprägten atopischen Diathesen, erhöhtem IgE und anderen allergischen Symptomen führen.

Granulomatöse Entzündung

Zusätzlich zu ekzematösen Hautveränderungen treten bei verschiedenen Primären Immundefekten auch granulomatöse Hautveränderungen als Zeichen einer chronischen Hautentzündung auf. Granulome sind knotige Haut- und Gewebeformen, die sich entwickeln, wenn Makrophagen und andere weiße Blutkörperchen nicht in der Lage sind, Erreger (wie Bakterien und Pilze) oder andere Partikel (z. B. Fremdkörper) abzubauen. Granulomatöse Entzündungen der Haut und inneren Organe sind bei der Septischen Granulomatose häufig. Durch eine Störung des sogenannten „oxidativen Bursts“ können die von Granulozyten und Makrophagen aufgenommenen Erreger nicht abgetötet werden, was eine chronische granulomatöse Entzündungsreaktion auslöst. Die Funktion des „oxidativen Bursts“ kann mit einem einfachen Funktionstest (z. B. DHR-Test) überprüft werden. Granulomatöse Entzündungen der Haut und ekzematöse Hautveränderungen treten auch bei kombinierten Immundefekten und atypischen SCID auf. Bei diesen Erkrankungen sind im Gegensatz zum SCID noch Restfunktionen des T-Zell Systems vorhanden, das jedoch oft fehlerhaft kontrolliert ist und Immundysregulationssymptome verursachen kann. Diese Symptome treten nicht unbedingt im ersten Lebensjahr auf, sondern können auch im Kleinkind- oder Schulalter auftreten.



Subkutane Infusionstherapie

Mehr Flexibilität dank Immunglobulin-Therapie im eigenen Zuhause.



Wir begleiten Sie von der Einstellung bis zur Alltagsanwendung persönlich.



Wir sprechen mit Krankenkassen zu allen notwendigen Kostenübernahmen.



Tag und Nacht haben wir ein offenes Ohr bei Notfällen dank unserer 24h-Pumpenhotline.



Über ein Online-Bestelltool Verbrauchsmaterialien jederzeit direkt nach Hause bestellen.

Jetzt Erstberatung vereinbaren

T +49 571 974 34-0 · E info@omtmed.com

OMT GmbH & Co. KG optimal medical therapies | www.omtmed.com

Neben ekzematösen und granulomatösen Hautveränderungen kommt es zu wiederkehrenden und teils schweren Infektionen. Autoimmunerkrankungen können ebenfalls auftreten, häufig in Form von Autoimmunzytopenien. Granulome, die durch den Rötelnvirus-Impfstamm ausgelöst sind, wurden bei einzelnen Patienten mit Immundefekten identifiziert und scheinen vorwiegend mit Störungen der Zytotoxizität verbunden zu sein. Auch bei „Antikörpermangelkrankungen“ (Common Variable Immunodeficiency, CVID) können nicht selten granulomatöse Entzündungen der Haut und Schleimhäute auftreten. Bei Auftreten granulomatöser Entzündungen im Rahmen eines Antikörpermangels sollte jedoch immer eine zusätzliche Beteiligung der T-Zellen bei der bestehenden Erkrankung erwogen und untersucht werden („Kombinierter Immundefekt“), da sich hieraus wichtige therapeutische Konsequenzen ergeben.

Ekzematöse und granulomatöse Hautentzündungen können Anzeichen eines Primären Immundefekts sein. Daher ist es wichtig, ein Differential-Blutbild (absolute Lymphozyten- und Thrombozytenzahl) sowie die Immunglobulinwerte, einschließlich IgE, zu überprüfen. Eine Untersuchung der T-Zellverteilung (naive und Gedächtnis-T-Zellen) und gegebenenfalls der T-Zellfunktion sollte in einem spezialisierten Immunzentrum durchgeführt werden.

Fehlbildungen der Haut und Hautanhangsgebilde

Neben den durch Infektionen oder Entzündungen bedingten Hautveränderungen können auch angeborene Fehlbildungen der Haut und ihrer Anhangsgebilde (Haare, Zähne, Schweißdrüsen) auf einen Primären Immundefekt hinweisen. Patienten mit anhidrotischer ektodermaler Dysplasie mit Immundefekt (EDA-ID) zeigen schütteres Haar, abnorme oder fehlende Zähne, vermehrtes oder fehlendes Schwitzen aufgrund fehlender Schweißdrüsen und eine erhöhte Anfälligkeit für Infektionen aufgrund einer Immunschwäche. Diese Erkrankung wird durch Störungen bei der Aktivierung des wichtigen Transkriptionsfaktors NF- κ B verursacht. Angeborene Pigmentstörungen mit verminderter



Pigmentierung von Augen, Haut und Haaren („okulokutaner Albinismus“) sind typische Hautmanifestationen bei einer Gruppe von Primären Immundefekten, bei denen der Vesikeltransport innerhalb der Zelle gestört ist (Chediak-Higashi-Syndrom, Hermansky-Pudlak-Syndrom, Griscelli-Syndrom). Neben den Pigmentstörungen (helle Augen und Haut, helle oder silbrig glänzende Haare) treten immunologische Auffälligkeiten auf, insbesondere die Gefahr einer schweren, unkontrollierten Entzündungsreaktion (hämophagozytische Lymphohistiozytose) bei (viral bedingten) Infektionen.

Angeborene Pigmentstörungen der Haut, der Augen und der Haare sowie ektodermale Dysplasien und Anhidrose können auch als isolierte Symptome auftreten, ohne dass weitere klinisch auffällige Anzeichen eines Primären Immundefekts vorliegen. Hier sollte dann spezielle immunologische Diagnostik in einem Immundefektzentrum initiiert werden.

Tabelle: Hautprobleme als Warnhinweise auf primäre Immundefekte

Infektionen von Haut und Schleimhaut	Primärer Immundefekt
Bakterielle Hautinfektionen (Follikulitis, Furunkel, Abszesse, Impetigo)	Neutropenie, Septische Granulomatose Leukozyten-Adhäsionsdefekt, Hyper-IgE Syndrom
Mykobakterielle Infektionen, BCGitis	Defekte in der IFN- γ /IL-12 Achse
Chronisch Mukokutane Candidiasis	Hyper-IgE Syndrom, APECED, Defekte der IL-17 Achse (Atypischer) SCID, Kombinerter Immundefekt
Nicht-infektiöse Hautsymptome	Primärer Immundefekt
Ekzem	Hyper-IgE Syndrom, Wiskott-Aldrich Syndrom, IPEX, Comèl-Netherton Syndrom, Atypischer SCID, Kombinerter Immundefekt
Erythrodermie	Omenn Syndrom
Granulomatöse Entzündung	Septische Granulomatose, CVID, Atypischer SCID, Kombinerter Immundefekt
Vitiligo, Alopezie	CVID, APECED, Atypischer SCID, Kombinerter Immundefekt
Angeborene Hautfehlbildungen	Primärer Immundefekt
Ektodermale Dysplasie (Haut, Nägel, Haare)	EDA-ID Knorpel-Haar-Hypoplasie
Okulokutaner Albinismus	Chediak-Higashi-Syndrom, Hermansky-Pudlak-Syndrom, Griscelli Syndrom



PD Dr. Henner Morbach

Dr. Johannes Dirks



Pädiatrische Immunologie
Kinderklinik und Poliklinik
Universitätsklinikum Würzburg
Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg