

VERSTEHEN

BEHANDELN

KOMMUNIZIEREN

MITMACHEN

KOMBINIERE – IMMUNDEFEKT!  
Dermatologen mit Spürsinn fragen:  
banaler Infekt oder Immundefekt?



# INFORMATIONEN FÜR DERMATOLOGEN



## PRIMÄRE IMMUNDEFEKTE (PID) – EIN THEMA FÜR DERMATOLOGEN?

Prof. Dr. Volker Wahn und Prof. Dr. Tim Niehues

Ein erster Anfang mit dem Neugeborenen Screening auf den schweren angeborenen Immundefekt SCID ist gemacht, aber die Früherkennung und Frühdiagnose von PID ist in Deutschland immer noch unzureichend. Viele Patienten werden erst dann erkannt, wenn bereits irreversible Organschäden vorliegen oder vorzeitig der Tod eingetreten ist. Es bedarf einer gemeinsamen Initiative aller Ärzte im Krankenhaus und in eigener Praxis, um die Versorgung dieser Patienten zu verbessern. Dafür steht FIND-ID. Mit dieser Broschüre soll illustriert werden, welche Hinweise auf einen PID an der Haut zu finden sind, und welche Rolle dem Dermatologen zukommen könnte.

Da wir nicht in der Lage sind, das Thema enzyklopädisch zu bearbeiten, werden nur einige Beispiele illustriert. Ergänzend sei auf publizierte Übersichtsarbeiten verwiesen (Al-Herz und Nanda, 2011; Lehman, 2014; Sillevs Smitt und Kuijpers, 2013; Pichard et al., 2015; Niehues und Gennery, 2016; de Wit et al, 2018). Insbesondere die Arbeit von de Wit et al sei zur Lektüre empfohlen, da die Kollegen umfassend und gewissenhaft recherchiert haben.

**PID SIND IN DER ÜBERWIEGENDEN MEHRZAHL MONOGENE ERKRANKUNGEN (DERZEIT CA. 430) UND WERDEN ENTSPRECHEND EINEM INTERNATIONALEN KONSENS (TANGYE SG ET AL, 2020) WIE FOLGT EINGETEILT:**

1. Defekte der humoralen und zellulären Immunität (kombinierte T/B/(NK)-Zell-Immundefekte incl. „SCID“)
2. Kombinierte T- und B-Zell-Immundefekte mit syndromalen Eigenschaften
3. Immundefekte, bei denen der Antikörpermangel im Vordergrund steht
4. Störungen der Immunregulation
5. Defekte der Phagozytenzahl und/oder -funktion
6. Defekte der intrinsischen und natürlichen Immunität (innate immunity)
7. Autoinflammatorische Erkrankungen
8. Komplementdefekte
9. Knochenmarksversagen
10. Phänokopien

Die aktuelle Klassifikation kann im Einzelnen jederzeit bei [www.immundefekt.de/pid-informationen-fuer-aerzte/7096-klassifikation-primarer-angeborener-immundefekte-stand-2018](http://www.immundefekt.de/pid-informationen-fuer-aerzte/7096-klassifikation-primarer-angeborener-immundefekte-stand-2018) nachgelesen werden.

Ziel der Diagnostik ist es, einen vorliegenden Immundefekt diesen Gruppen zuzuordnen und den spezifischen Gendefekt zu identifizieren. Aus diesem lässt sich dann u.a. ableiten, welche therapeutische Strategie eingeschlagen werden kann. Für den Dermatologen ist es wichtig an Immundefekte zu denken und PID-relevante Befunde als solche zu erkennen und, am besten in Zusammenarbeit mit klinischen Immunologen, weiter abzuklären. Folgende Situationen sollen hier besprochen und illustriert werden:

- **Atopisches Ekzem: Differentialdiagnose**
- **Jenseits des Ekzems:**
  - Nicht mikrobiell ausgelöste Haut- und Schleimhautbefunde
  - Hautinfektionen bei Immundefekten

Das klassische Atopische Ekzem ist natürlich hinlänglich bekannt. Es gibt aber Differentialdiagnosen insbesondere bei Neugeborenen und kleinen Säuglingen, welche zu übersehen fatale Folgen für die betroffenen Kinder haben kann.

Bei der Erythrodermie ist zunächst zu klären, ob sie bullös oder nicht-bullös ist. Im ersten Fall ist zu denken an:

- Staphylokokkeninfektion mit Toxinbildung (SSSS)
- Bullöse Ichthyose
- Diffuse Mastozytose

Von größerem Interesse aus immunologischer Sicht sind die nicht-bullösen Formen, da sich hierbei am ehesten PID nachweisen lassen:

- Ekzem (üblicherweise jenseits der Neonatalperiode manifest, bei PID z.T. früher)
- Graft vs Host Disease (selten auch bullös)
- Omenn Phänotyp (Omenn-Syndrom)
- Wiskott-Aldrich Syndrom
- Dominant vererbtes Hyper-IgE Syndrom
- Comèl Netherton Syndrom und Differentialdiagnosen
- Ichthyosis, ichthysiforme Erythrodermie
- Rothmund Thomson Syndrom
- Psoriasis
- Menkes kinky hair Syndrom (bisher nur 1 Fallbericht)

**Einige Befunde, die auf diese Erkrankungen hinweisen können, werden im Folgenden illustriert:**

Abb. 1 und 2:  
 Chronische Graft vs Host Reaktion, verursacht durch diaplazentar übertragene mütterliche T-Zellen bei Vorliegen eines schweren kombinierten Immundefekts, SCID. Man sieht die Erythrodermie und das Plantarerythem, hier mit Blasenbildung. ↓

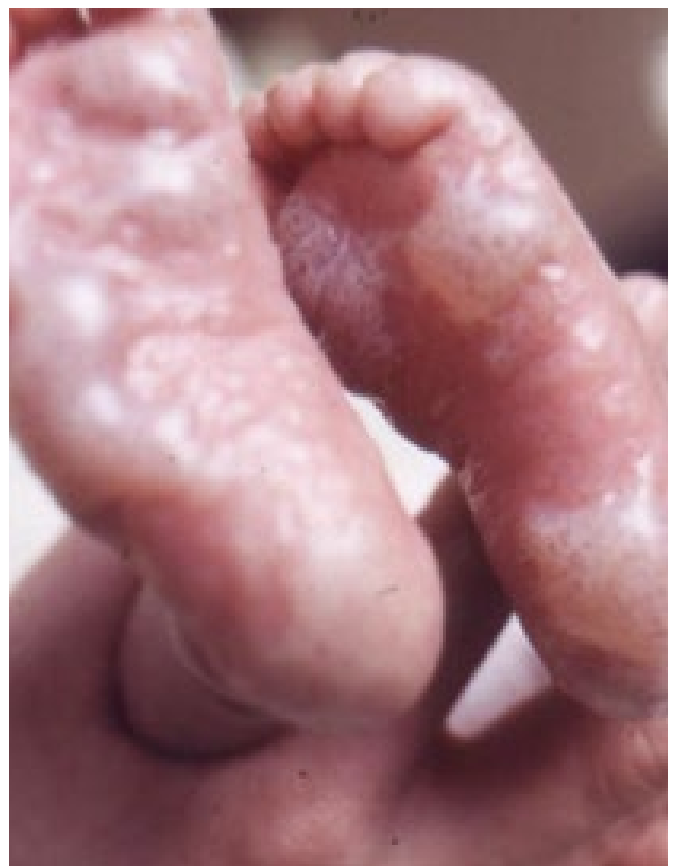


Abb. 3 und 4:  
Erythrodermie und lamellöse Schuppung der Haut, verursacht durch autoreaktive oligoklonale T-Zellen bei Vorliegen hypomorpher Mutationen wie bei SCID (derzeit 10 verschiedene, auch bei DiGeorge Syndrom beschrieben). ↓



Abb. 5 und 6:  
Ekzematische Veränderungen in Kombination mit petechialen Blutungen sowie nicht traumatische Hautblutungen infolge einer Thrombozytopenie: Wiskott-Aldrich Syndrom. ↓

Abb. 7:  
Neonatales Erythem mit Superinfektion: Dominant vererbtes Hyper-IgE-Syndrom. ↓



Abb. 8 bis 11:

Später manifest werden Befunde beim dominant vererbten Hyper-IgE Syndrom: Dentitionsanomalie infolge Milchzahnpersistenz, vergrößerte Gesichtszüge infolge wiederkehrender Hautinfektionen, kalte Abszesse und Pneumatocelen der Lunge. ↓

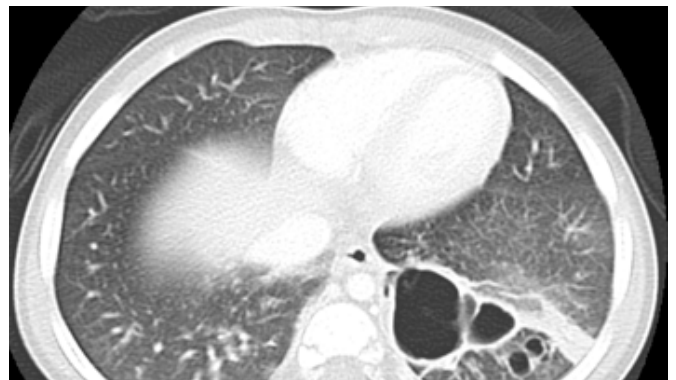
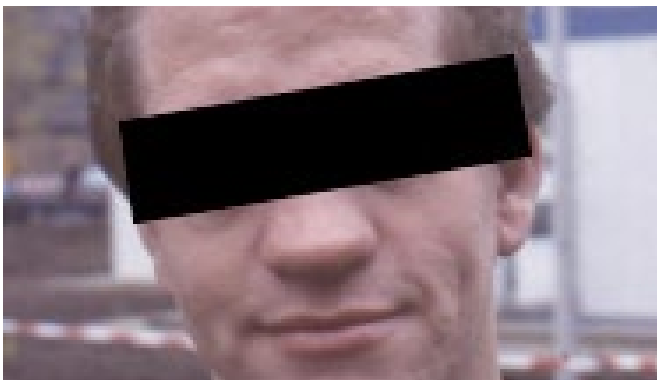


Abb. 12:

Ekzematischer Befund beim Comèl-Netherton Syndrom (Foto von Dr. V. Arpe, Düren). Die typischen im Mikroskop erkennbaren Bambushaare (Trichorrhexis invaginata) sind hier nicht dargestellt. ↓



Das Comèl-Netherton Syndrom hat 2 wichtige Gendefekte als Differentialdiagnosen, die dem Dermatologen gut bekannt sind:

- PSSB (Peeling Skin Syndrom Typ B)
- SAM (Skin dermatitis, multiple severe allergies, and metabolic wasting) Syndrom

Auch die Diagnose der Ichthyosis ist eine Domäne der Dermatologen

Abb. 13:

Hautbefund bei Ichthyosis congenita vom lamellären Typ bei 10 Monate altem Säugling (Foto von Frau Univ.-Prof. Dr. U. Blume-Peytavi, Berlin). 6 verschiedene Gendefekte sind bekannt, beim Collodium-Baby Syndrom allerdings ist die genetische Basis noch unklar. ↓



Abb. 14:

Rothmund-Thomsen Syndrom, Hautbefund bei 14 Monate altem Jungen (Foto von Frau Univ.-Prof. Dr. U. Blume-Peytavi, Berlin). Auch dieses Syndrom ist eine monogene Erkrankung, die durch entsprechende Genanalysen gesichert werden kann. ↓



### Nicht mikrobiell ausgelöste Haut- und Schleimhautbefunde bei älteren Kindern

Die Kälteurticaria ist wieder ein klassisches dermatologisches Krankheitsbild. Wichtig ist dabei die Frage, ob neben der Kälteurticaria Kombinationen weiterer Befunde vorliegen, die auf eine möglicherweise monogene Erkrankung hinweisen:

- Autoinflammation (z.B. ständig hohes CRP)
- Autoimmunität
- Hypogammaglobulinämie
- Atopie

Auch Hautanhangsgebilde können von Interesse sein:

Abb. 15:

Fehlen von Brauen und Wimpern in Kombination mit konisch zulaufenden Zähnen, hier bei Ektodermaldysplasie in Kombination mit einem komplexen Immundefekt (NEMO Defekt). ↓



Abb. 16:

Teleangiektasien, hier besonders gut an den Augen zu sehen, in Verbindung mit einer Ataxie: Ataxia teleangiectatica (Louis-Bar Syndrom). ↓

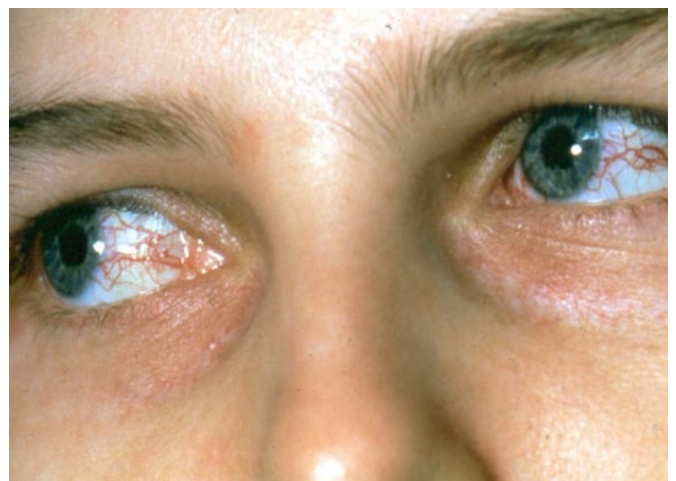


Abb. 17 und 18:  
 Periorale Pigmentierungen und Nageldystrophie bei Dyskeratosis congenita. Aktuell sind insgesamt 11 verschiedene Gendefekte bekannt. ↓



Abb. 19 und 20:  
 Partieller okulokutaner Albinismus bei Kindern mit Hermansky-Pudlak Syndrom Typ 2 (19) und Griscelli-Syndrom Typ 2 bei einem marrokanischen Kind (20). Auch weitere Gendefekte können durch okulokutanen Albinismus auffallen. ↓



**Auch granulomatöse Befunde der Haut können auf Immundefekte hinweisen:**

Abb. 21:  
 Hautgranulome und Superinfektion mit Staph. aureus bei septischer Granulomatose. Genetisch können derzeit 5 verschiedene Formen voneinander abgegrenzt werden. ↓



Abb. 22:  
 Granulomatöse Hautinfiltrate bei atypisch verlaufendem SCID. Während der klassische SCID in der Regel bereits im Säuglingsalter ohne Therapie zum Tode führt, können Patienten mit hypomorphen Mutationen das Kleinkindalter erreichen. ↓



Abb. 23 a-d:  
Granulome der Haut bei Ataxia teleangiectatica (Louis Bar Syndrom). Solche Granulome können gehäuft nach Röteln-Lebendimpfung beobachtet werden. Dabei Nachweis von Rötelnviren in den Granulomen (Fotos 23 a-c von Frau PD Dr. R. Krüger, Berlin). ↓



Dieser Thematik haben sich Perelygina et al (2018) besonders gewidmet. Danach sind die häufigsten Immundefekte, bei denen es zu solchen Komplikationen kommen kann, die Ataxia teleangiectatica, SCID bei ADA-Mangel oder anderen, RAG1 oder RAG2 Defekt, verschiedene kombinierte Immundefekte (CID), CVID und Nijmegen Breakage Syndrom (NBS).

Aber auch bei anderen Immundefekten wurde dieses Phänomen in Einzelfällen beschrieben. Bei Auftreten solcher Granulome ist es deshalb wichtig, die Impfanamnese zu erheben und im Falle einer Hautbiopsie immunhistologisch nach Rötelnantigenen zu suchen.

# HAUTINFEKTIONEN BEI IMMUNDEFEKTEN

Abb. 24:  
 Typische Hautblutungen bei Meningokokkensepsis, hier bei einem Defekt der Komplementkomponente C8 ↓



Abb. 25 und 26:  
 Lokale BCGitis und disseminierte BCG-Histiozytose bei 2 Kindern mit SCID. Zwar wird in Deutschland keine BCG-Impfung mehr durchgeführt, in vielen anderen Ländern aber ist die BCG-Impfung Bestandteil des Impfplans. Neben schweren T-Zell Defekten gibt es eine Reihe von genetisch bedingten Störungen der Innate Immunity (ca. 10 verschiedene), bei denen die Patienten besonders anfällig sind für Infektionen mit atypischen Mykobakterien und BCG. ↓

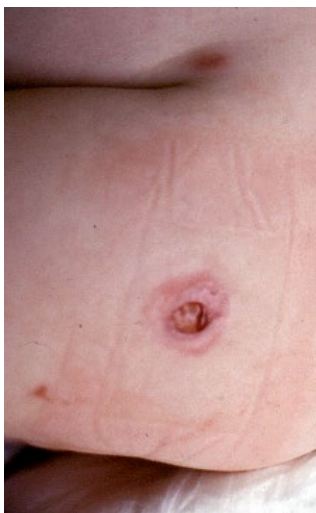
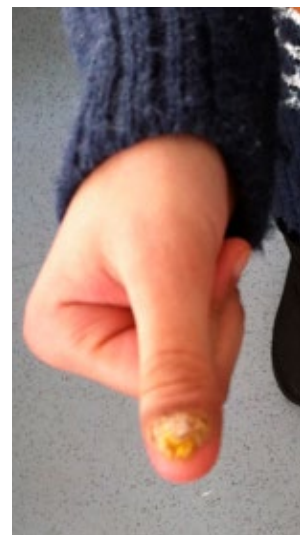


Abb. 27 bis 29:  
 Candida-Infektionen der Mundschleimhaut (27 + 28) sowie von Haut und Nägeln (28 + 29). Während bei Säuglingen zunächst an einen SCID gedacht werden muss, müssen bei Patienten mit nur wenigen oder ohne Viszeralinfektionen auch genetische Störungen der Innate Immunity gegenüber Candida (ca. 10 verschiedene) bedacht werden. ↓



Auch Virusinfektionen der Haut sind von Interesse:

Abb. 30 und 31:  
Hämorrhagisch verlaufende Varizellen bei einem Kind mit Ataxia teleangiectatica. ↓



Abb. 34 und 35:  
Generalisierte und z.T. große Warzen, hier bei idiopathischer CD4-Lymphopenie. Inzwischen sind eine Reihe von Gendefekten bekannt (ca. 6), die eine Unfähigkeit zu einer effizienten Abwehr von Papillomviren zur Folge haben. ↓



Abb. 32 und 33:  
Generalisierte Mollusca contagiosa bei 2 Kindern mit autosomal-rezessivem Hyper-IgE Syndrom (DOCK8-Defekt). ↓



## WARUM NUN FRÜHERKENNUNG?

Fraglos bleibt nach einer Diagnosestellung die Verantwortung des Dermatologen für die Therapie bestehen. Bei einer Reihe der diskutierten Erkrankungen aber müssen immunrekonstitutive Maßnahmen wie die Stammzelltransplantation oder Immunglobulinsubstitution in die Wege geleitet werden. Paradoxerweise bedarf es bei einigen PID sogar immunsuppressive Maßnahmen. Nur die gute Zusammenarbeit zwischen Dermatologen und klinischen Immunologen kann den Problemen dieser Patienten gerecht werden.

**FIND-ID möchte solche Zusammenarbeit im Interesse unserer gemeinsamen Patienten fördern!**

## KURZ UND GRIFFIG: DIE WARNZEICHEN

**LEITSYMPTOM IN DER LISTE DER WARNZEICHEN/HINWEISE IST DIE ERHÖHTE ANFÄLLIGKEIT FÜR INFEKTIONEN, WELCHE BEI ERWACHSENEN UND KINDERN UNTERSCHIEDLICH CHARAKTERISIERT WIRD:**

### WARNZEICHEN / HINWEISE AUF EINEN PRIMÄREN IMMUNDEFEKT BEI KINDERN:

1. Positive Familienanamnese für angeborene Immundefekte
2. Acht oder mehr eitrige Otitiden (Mittelohrentzündungen) pro Jahr
3. Zwei oder mehr schwere Sinusitiden (Nasennebenhöhlenentzündungen) pro Jahr
4. Zwei oder mehr Pneumonien (Lungenentzündungen) innerhalb eines Jahres
5. Indizierte antibiotische Therapie über zwei oder mehr Monate ohne Effekt
6. Impfkomplicationen bei Lebendimpfungen [insb. BCG (Tuberkulose), Polio oral und Rotavirusimpfung]
7. Gedeihstörung im Säuglingsalter, mit und ohne chronische Durchfälle
8. Rezidivierende tiefe Haut- oder Organabszesse (abgekapselter Entzündungsherd mit Eiter)
9. Zwei oder mehr viszerale Infektionen (z. B. Meningitis, Osteomyelitis, septische Arthritis, Empyem, Sepsis), also schwere Entzündungen innerer Organe, der Knochen oder Blutvergiftung
10. Persistierende Candida-Infektionen (Pilzbefall) an Haut und Schleimhäuten, jenseits des ersten Lebensjahres
11. Chronische Graft-versus-Host-Reaktion (z. B. unklare Erytheme bei Säuglingen)
12. Rezidivierende systemische Infektionen mit atypischen Mykobakterien [nicht nur einmalige zervikale Lymphadenitis (Entzündung der Halslymphknoten)]

Quelle: in Anlehnung an Wahn, V., von Bernuth, H.: Diagnostisches Vorgehen beim Verdacht auf einen primären Immundefekt. Journal of Laboratory Medicine, 2009, 33(4): 179-187

### WARNZEICHEN / HINWEISE AUF EINEN PRIMÄREN IMMUNDEFEKT BEI ERWACHSENEN:

1. Vier oder mehr Infektionen in einem Jahr, die mit Antibiotika behandelt wurden (z. B. Bronchitis, Otitis, Sinusitis, Pneumonie)
2. Immer wiederkehrende bakterielle Infektionen oder Infektionen, die eine sehr lange antibiotische Therapie erfordern
3. Zwei oder mehr schwere bakterielle Infektionen (z. B. Osteomyelitis, Meningitis, Sepsis, Entzündungen des Unterhautgewebes)
4. Zwei oder mehr im Röntgenbild nachgewiesene Lungenentzündungen innerhalb von drei Jahren
5. Infektionen mit ungewöhnlicher Lokalisation oder ungewöhnlichem Erreger
6. Bekannter Immundefekt in der Familie

Quelle: ESID, European Society for Immunodeficiencies: 6 warning signs for PID in adults. www.esid.org



## LITERATUR

Al-Herz W, Nanda A. Skin manifestations in primary immunodeficient children. *Pediatr Dermatol*. 2011 Sep-Oct;28(5):494-501

de Wit J, Brada RJK, van Veldhuizen J, Dalm VASH, Pasmans SGMA. Skin disorders are prominent features in primary immunodeficiency diseases: A systematic overview of current data. *Allergy*. 2019 Mar;74(3):464-482

Lehman H. Skin manifestations of primary immune deficiency. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2014 Apr;46(2):112-9

Niehues, T, Gennery AR. Chapter 82: Inherited Immunodeficiency. In: *Rook's Textbook of Dermatology*, Ninth Edition. Edited by Christopher Griffiths, Jonathan Barker, Tanya Bleiker, Robert Chalmers and Daniel Creamer. © 2016 John Wiley & Sons, Ltd. Published 2016 by John Wiley & Sons, Ltd.

Perelygina L, Icenogle J, Sullivan KE. Rubella virus-associated chronic inflammation in primary immunodeficiency diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020 Oct 9

Pichard DC, Freeman AF, Cowen EW. Primary immunodeficiency update: Part I. Syndromes associated with eczematous dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Sep;73(3):355-64

Pichard DC, Freeman AF, Cowen EW. Primary immunodeficiency update: Part II. Syndromes associated with mucocutaneous candidiasis and noninfectious cutaneous manifestations. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Sep;73(3):367-81

Sillevis Smitt JH, Kuijpers TW. Cutaneous manifestations of primary immunodeficiency. *Curr Opin Pediatr*. 2013 Aug;25(4):492-7

Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Franco JL, Holland SM, Klein C, Morio T, Ochs HD, Oksenhendler E, Picard C, Puck J, Torgerson TR, Casanova JL, Sullivan KE. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2020 Jan;40(1):24-64



ALLES ZUM NETZWERK  
FIND-ID FINDEN SIE UNTER  
[www.find-id.net](http://www.find-id.net)

*Auf unserer Website finden Sie weitere  
ausführliche facharztspezifische Broschüren.*

TIPP: FIND-ID IST BEI DOCHECK AKTIV

Wir sind da. Für Sie. [www.find-id.net](http://www.find-id.net)

Immundefekt?

[www.find-id.net](http://www.find-id.net)



FIND-ID Netzwerk für  
Angeborene Immundefekte



Plasma Protein Therapeutics Association (PPTA  
Deutschland) finanziert den Aufbau von FIND-ID

Prof. Dr. Volker Wahn  
Charité Berlin  
Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt  
Pneumologie und Immunologie  
Augustenburger Platz 1  
D-13353 Berlin

E-Mail: [vwahn@find-id.net](mailto:vwahn@find-id.net)  
Web: [www.find-id.net](http://www.find-id.net)