

# Hautmanifestationen bei Primären Immundefekten

AUTOR:  
PD DR. HENNER MORBACH

Die Haut und Schleimhäute sind als erste Barriere gegen die Umwelt ein sehr wichtiger Teil der Abwehr gegen Infektionserreger. Neben „unspezifischen“ Mechanismen, wie z. B. dem Säurefilm der Haut, sind auch zahlreiche spezialisierte Zellen des Immunsystems in der Haut angesiedelt. Infektionen der Haut und Schleimhäute sind daher ein häufiges Symptom bei Primären Immundefekten. Es wird davon ausgegangen, dass bei 40–60 % aller Patienten mit Primären Immundefekten Symptome an der Haut auftreten. Neben den Hautinfektionen sind dies jedoch auch nicht-infektiöse Probleme, wie z. B. unterschiedliche Arten der Entzündung (Erythrodermie, Ekzeme oder Granulome) oder auch angeborene Fehlbildungen der Haut und der Haare. Zwar treten Hautinfektionen und nicht-infektiöse Hautentzündungen auch bei Patienten ohne zu Grunde liegenden Immundefekt auf, bestimmte Hautsymptome können jedoch auf einen Immundefekt hinweisen und sollten zur weiteren immunologischen Abklärung führen. Nicht selten sind Hautsymptome die ersten Zeichen eines primären Immundefektes. Das Bewusstsein um charakteristische Hautsymptome bei Primären Immundefekten soll zur frühzeitigen Erkennung und Behandlung dieser Erkrankungen beitragen.



Im Weiteren sollen charakteristische Hautmanifestationen bei Primären Immundefekten erläutert werden.

## Infektionen der Haut

### Bakterielle Hautinfektionen

Bakterielle Infektionen der Haut sind häufig durch *Staphylococcus aureus* verursacht. Dieses Bakterium besiedelt die Haut vieler Menschen und sitzt vor allem in den Nasenvorhöfen, von wo es durch Kontakt zu den Fingern immer wieder auf andere Körperstellen übertragen wird. Meist bereiten diese Bakterien keine Probleme, immer wiederkehrende eitrige Hautinfektionen (Furunkel, Abszesse) können jedoch auch auf einen primären Immundefekt hinweisen. Hierbei muss vor allem an Defekte der Granulozyten gedacht werden. Es kann dann zum einen eine gestörte Bildung der Granulozyten im Knochenmark vorliegen (z. B. Kongenitale Neutropenie). Zudem müssen Störungen der Granulozyten-Funktion („oxidativer Burst“, z. B. Septische Granulomatose) in Erwägung gezogen werden. Sehr selten liegen Defekte von Liganden der Zellmembran vor, die einen Übertritt der Granulozyten von der Blutbahn in die infizierte Haut verhindern (Leukozytenadhäsionsdefekt). Bei wiederkehrenden bakteriellen Infektionen der Haut sollte die Bestimmung eines Differential-Blutbildes (absolute Granulozytenzahl) sowie die Messung des oxidativen Burst in Granulozyten (z. B. DHR-Test) durchgeführt werden.

### Chronisch Mukokutane Candidiasis

Immer wiederkehrende oder bleibende Infektionen von Haut, Nägeln und Schleimhäuten durch die Pilzsorte *Candida* kennzeichnen die Chronisch Mukokutane Candidiasis (CMC). Hierbei kommt es vor allem zu Infektionen der Mundschleimhäute, die durch weißliche Beläge der Zunge, Lippen und Mundhöhle gekennzeichnet sind.

Auch die Schleimhäute des Verdauungstraktes können betroffen sein. Zudem treten Infektionen der Nägel auf. Der CMC liegen Störungen der Bildung und Funktion eines bestimmten Botenstoffes zu Grunde (Interleukin-17), welcher unter anderem von einer spezialisierten Untergruppe der T-Zellen (die Th-17 Zellen) gebildet wird. In den letzten Jahren wurde eine Reihe von verschiedenen Immundefekten aufgeklärt, die auf Störungen des IL-17 Systems beruhen und bei denen eine CMC vorwiegend als alleiniges Symptom auftritt. Die CMC kann jedoch auch mit weiteren Symptomen vergesellschaftet sein, die dann in dieser Kombination auf bestimmte Primäre Immundefekte hinweisen. So ist immer an einen generellen Defekt der T-Zellen (Kombinierter Immundefekt, atypischer SCID) zu denken. Liegen neben der CMC auch Störungen von endokrinen Organen vor (z. B. Unterfunktion der Nebennierenrinde oder der Schild- und Nebenschilddrüse) sowie autoimmunbedingte Veränderungen von Haut- und Haaren („Weißflecken“, „kreisrunder Haarausfall“), muss an das Krankheitsbild APECED (= „Autoimmune Polyendokrinopathie mit Candidiasis und ektodermaler Dystrophie“) gedacht werden. Eine CMC ist auch eine typische Manifestation beim Hyper-IgE Syndrom, bei dem zusätzlich ekzematöse Hautveränderungen (s.u.) sowie rezidivierende bakterielle Infektionen der Haut und Lunge auftreten.

Eine Candida-Infektion der Mundschleimhäute („Soor“) tritt relativ häufig bei jungen Säuglingen auf. Der bleibende oder schwer zu behandelnde Soor insbesondere beim älteren Säugling (>6 Monate) ist ein Warnhinweis auf einen zu Grunde liegenden Immundefekt, insbesondere den Schweren Kombinierten Immundefekt (SCID). Hier muss eine sehr schnelle Diagnostik und frühzeitige Therapie erfolgen. Neben den Pilzinfektionen treten beim SCID auch invasive Infektionen durch Bakterien und Viren auf, die nicht nur Haut- und Schleimhäute sondern auch innere Organe (z. B. Lunge) betreffen. Auch eine HIV-Infektion muss ausgeschlossen werden.

**Bei wiederkehrenden oder bleibenden Pilzinfektionen der Haut, Schleimhäute und Nägel sollte die Bestimmung eines Differential-Blutbildes (absolute Granulozyten- und Lymphozytenzahl) sowie der Immunglobuline inklusive IgE erfolgen.**

**Eine Untersuchung der Th-17 Zellen sowie anderer Untergruppen von T-Zellen schließt sich als spezielle Untersuchung in einem Immundefekt-Zentrum an.**

### ***Nicht-infektiöse Entzündungen der Haut***

#### **Erythrodermie**

Mit der Erythrodermie wird eine Rötung der gesamten Haut des Körpers bezeichnet, welche meist durch eine Entzündungsreaktion verursacht ist. Die Erythrodermie kann Ausdruck verschiedener Grunderkrankungen sein. Die Erythrodermie beim Neugeborenen und jungen Säugling ist ein Warnhinweis auf eine besondere Form des SCID, das sogenannte Omenn-Syndrom. Hierbei werden wenige T-Zellen gebildet, die nicht richtig kontrolliert sind und ähnlich wie bei einer Autoimmunerkrankung eine generelle Entzündung der Haut auslösen. Zudem bestehen eine Vergrößerung von Leber, Milz und Lymphknoten. Diese Erkrankung muss schnell diagnostiziert und behandelt werden (v. a. durch Stammzelltransplantation).

#### **Ekzeme**

Ekzeme sind Entzündungsreaktionen der Haut, die nicht direkt durch Infektionserreger ausgelöst sind und Hautrötungen, Bläschen- und Krustenbildung sowie eine Hautschuppung hervorrufen. Die Neurodermitis (Atopisches Ekzem) ist sicherlich die häufigste ekzematöse Hauterkrankung, von der ca. 10% der Kinder und 2 bis 3% der Erwachsenen in Deutschland betroffen sind. Auch wenn bei den meisten Patienten mit Neurodermitis kein primärer Immundefekt zu Grunde liegt, können ekzematöse Hautveränderungen Symptom eines seltenen Immundefektes sein. Um die Patienten mit seltenen primären Immundefekten unter der großen Gruppe von Patienten mit „alleinigem“ Ekzem anderer Ursachen ausfindig zu machen, insbesondere um eine optimale

Therapie zu ermöglichen, soll auf weitere charakteristische Symptome von unterschiedlichen Immundefekten mit Ekzemen hingewiesen werden.

Ekzeme sind ein klassisches Symptom beim Hyper-IgE Syndrom. Bei der autosomal-dominanten Form liegen Veränderungen des STAT3-Gens zu Grunde, welches die genetische Information für einen Transkriptionsfaktor trägt. Bei dieser Erkrankung treten neben den Hautekzemen und der namensgebenden deutlichen Erhöhung des IgE auch eine CMC sowie abszedierende Hautinfektionen (oft ohne manifeste Entzündungsreaktion, „kalter Abszess“) und Atemwegsinfektionen durch Staphylokokken auf. Zudem zeigen sich muskuloskeletale Veränderungen (Skoliose, Knochenbrüchigkeit) sowie Zahnauffälligkeiten (bleibende Milchzähne). Bei den betroffenen Patienten entwickelt sich zudem eine grobporige Gesichtshaut. Bei autosomal-rezessiven Formen des Hyper-IgE Syndroms wurden Veränderungen im DOCK8-Gen gefunden. Bei dieser Form treten neben den ekzematösen Hautveränderungen auch schwere oder bleibende Virusinfektionen der Haut auf (Humane Papillomviren, z.B. „Feigwarzen“; Molluscum-contagiosum Virus, „Dellwarzen“; Herpesinfektionen). Zudem bestehen häufig Nahrungsmittelallergien und ein Asthma bronchiale.

Das Wiskott-Aldrich Syndrom wird X-chromosomal vererbt und tritt also praktisch nur bei Jungen auf. Neben einem Ekzem sind an der Haut häufige Einblutungen sichtbar, die durch eine verminderte Anzahl und gestörte Funktion der Thrombozyten („Blutplättchen“) bedingt sind. Zudem leiden die betroffenen Patienten an häufigen Infektionen.

### **Granulomatöse Entzündung**

Neben den ekzematösen Hautveränderungen treten bei verschiedenen primären Immundefekten auch granulomatöse Hautveränderungen als Zeichen einer chronischen Entzündung der Haut auf. Granulome sind entzündlich-bedingte knotige Haut- und Gewebeneubildungen, die sich vor allem dann ausbilden, wenn Makrophagen („Fresszellen“) und andere weiße Blutkörperchen nicht in der Lage sind, Bestandteile von Erregern

(Bakterien, Pilze) oder andere Partikel (z.B. Fremdkörper) abzubauen. Granulomatöse Entzündungen der Haut und v.a. der inneren Organe treten bei der Septischen Granulomatose (s.o.) auf. Durch eine Störung des sogenannten „oxidativen Burst“ können die von Granulozyten und Makrophagen aufgenommenen Erreger nicht abgetötet werden und lösen eine chronische granulomatöse Entzündungsreaktion aus. Die Funktion des „oxidativen Burst“ lässt sich mit einem einfachen Bluttest überprüfen (z.B. DHR-Test). Granulomatöse Entzündungen der Haut und auch ekzematöse Hautveränderungen treten auch beim Kombinierten Immundefekt bzw. beim atypischen SCID auf. Bei diesen Erkrankungen sind im Gegensatz zum SCID noch Restfunktionen des Immunsystems und damit ein Teilschutz gegenüber Infektionserregern erhalten. Die Symptome zeigen sich nicht unbedingt im ersten Lebensjahr, sondern können auch erst im Kleinkinder- oder Schulalter, auftreten. Neben den ekzematösen und granulomatösen Hautveränderungen kommt es zu immer wiederkehrenden und teils schweren Infektionen. Es kann auch zum Auftreten von Auto-immunerkrankungen kommen. Häufig richten sich diese dann gegen die eigenen Blutzellen („Autoimmunzytopenie“).

Auch bei Antikörpermangelkrankungen (Common Variable Immunodeficiency, CVID) können 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 Zeichen eines primären Immundefektes sein. Es sollte die Bestimmung eines Differential-Blutbildes (absolute Lymphozytenzahl; Thrombozyten) sowie der Immunglobuline inklusive IgE erfolgen. Eine Untersuchung der T-Zellverteilung (naive und Gedächtnis T-Zellen) sowie ggf. der T-Zell Funktion schließt sich als spezielle Untersuchung in einem Immundefekt-Zentrum an.**



## **Fehlbildungen der Haut und Hautanhangsgebilde**

Neben den erworbenen entzündlich und/oder infektiös bedingten Hautveränderungen bei primären Immundefekten können auch angeborene Fehlbildungen der Haut und Hautanhangsgebilde (Haare, Zähne, Schweißdrüsen) Leitsymptome und Warnhinweise für einen primären Immundefekt sein. Patienten mit anhidrotischer ektodermaler Dysplasie mit Immundefekt (EDA-ID) zeigen ein schütteres Haar, teils spitz zulaufende oder fehlende Zähne, ein vermindertes oder fehlendes Schwitzen aufgrund fehlender Schweißdrüsen und gleichzeitig immunologische Probleme mit einer erhöhten Infektionsanfälligkeit. Ursache der Erkrankung sind Störungen in der Aktivierung eines wichtigen Transkriptionsfaktors (NF-κB). Angeborene Pigmentstörungen mit verminderter Pigmentierung der Augen, Haut und Haare („Okulokutaner Albinismus“) sind typische Hautmanifestationen bei einer Gruppe von primären Immundefekten, bei denen der Transport von Vesikeln in der Zelle gestört ist (Chediak-Higashi-Syndrom, Hermansky-Pudlak-Syndrom, Griscelli-Syndrom). Neben den Pigmentstörungen (helle Augen und Haut; helle, teils silbrig-glänzende Haare) treten immunologische Auffälligkeiten auf. Neben einer Infektionsanfälligkeit besteht bei den Patienten vor allem die Gefahr einer schweren, unkontrollierten Entzündungsreaktion („Hämophagozytische Lymphohistiozytose“).

**Angeborene Minderpigmentierung der Haut, Augen und Haare sowie ektodermale Dysplasien und Anhidrose können als weiteres Symptom im Rahmen eines primären Immundefektes auftreten, auch wenn noch keine weiteren klinisch fassbaren Zeichen des Immundefektes bestehen. Hier sollte dann spezielle immunologische Diagnostik in einem Immundefektzentrum initiiert werden.**



PD Dr. Henner Morbach  
Pädiatrische Immunologie  
Kinderklinik und Poliklinik  
Universitätsklinikum Würzburg

Tel. 0931 201 277 28  
E-mail: Morbach\_H@ukw.de

<b>Infektionen von Haut und Schleimhaut</b>	<b>Primärer Immundefekt</b>
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
	Hyper-IgE Syndrom
Chronisch Mukokutane Candidiasis	APECED
	Defekte der IL-17 Achse
	(Atypischer) SCID, Kombiniertes Immundefekt
<b>Nicht-infektiöse Hautsymptome</b>	<b>Primärer Immundefekt</b>
Ekzem	Hyper-IgE Syndrom
	Wiskott-Aldrich Syndrom
	IPEX
	Comèl-Netherton Syndrom
	Atypischer SCID, Kombiniertes Immundefekt
Erythrodermie	Omenn Syndrom
Granulomatöse Entzündung	Septische Granulomatose
	CVID
	Atypischer SCID, Kombiniertes Immundefekt
Vitiligo, Alopezie	CVID
	APECED
	Atypischer SCID, Kombiniertes Immundefekt
<b>Angeborene Hautfehlbildungen</b>	<b>Primärer Immundefekt</b>
Ektodermale Dysplasie (Haut, Nägel, Haare)	EDA-ID
	Knorpel-Haar-Hypoplasie
	Dyskeratosis congenita
	Papillon-Lefèvre-Syndrom
Okulokutaner Albinismus	Chediak-Higashi-Syndrom, Hermansky-Pudlak-Syndrom, Griscelli Syndrom