

Granulomatöse Dermatitis bei einem 5 Monate alten Mädchen mit Omenn-Syndrom (atypisches SCID)

Granulomatous Dermatitis in a 5-Month-Old Girl with Omenn Syndrome (leaky SCID)

Autoren

R. Bleuel¹, A. Zink¹, T. Biedermann¹, F. Hauck²

Institute

- 1 Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, Fakultät für Medizin, Technische Universität München
- 2 Dr. von Haunersches Kinderspital, Kinderklinik und Kinderpoliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0863-5688> |

Online-Publikation: 8.5.2019 |

Akt Dermatol 2019; 45: 406–409

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Dr. med. Rachela Bleuel, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, Fakultät für Medizin, Technische Universität München, Biedersteiner Str. 29, 80802 München
rachela.bleuel@mri.tum.de

ZUSAMMENFASSUNG

In der Dermatologie sehen wir auch pädiatrische Patienten mit Syndromen im Rahmen hereditärer schwerer Immundefekte. Die unverzügliche Diagnosestellung und Überweisung in spezialisierte Zentren ist entscheidend für die Prognose. Wir beschreiben ein bei Diagnosestellung 5 Monate altes Mädchen mit Omenn-Syndrom bei atypischem schwe-

rem kombinierten Immundefekt (SCID). Klinisch führend waren eine Dermatitis, eine chronische, antibiotikaresistente Atemwegsinfektion und eine chronisch entzündliche Darmerkrankung. Laborchemisch bestand in der Routinediagnostik eine milde Lymphozytopenie mit Eosinophilie und erhöhtem Serum-IgE. Nach Anbindung an das nationale Versorgungsprojekt Translate-NAMSE wurde in der immunologischen Spezialdiagnostik ein atypischer $T^{\text{low}} B^{\text{low}} NK^+$ SCID, verursacht durch eine hypomorphe homozygote *IL7RA*-Mutation, diagnostiziert und eine kurative haploidente allogene hämatopoietische Stammzelltransplantation eingeleitet.

ABSTRACT

In dermatology, we may be confronted with severe combined immune deficiency syndromes. Early diagnosis and referral to specialized centers is crucial for the prognosis. We describe a girl aged 5 months at diagnosis with an Omenn syndrome due to an atypical severe combined immunodeficiency (SCID). Clinical manifestations were a dermatitis, a chronic, antibiotic-resistant respiratory tract infection and inflammatory bowel disease. Routine laboratory tests revealed mild lymphocytopenia with eosinophilia and elevated IgE. After inclusion in the national patient centered project Translate-NAMSE specialized immunological investigations diagnosed an atypical $T^{\text{low}} B^{\text{low}} NK^+$ SCID caused by hypomorphic homozygous *IL7RA* mutation and a curative haploidentical allogeneic hematopoietic stem cell transplantation was started.

Einleitung

Bei schweren kombinierten Immundefekten (SCID) handelt es sich um seltene angeborene Störungen der Immunität. Bis heute sind 17 Gendefekte bekannt, die eine schwere Insuffizienz der zellvermittelten Immunität, v. a. der T- und B-Zellen gemeinsam haben. Der Vererbungsmodus ist, mit einer X-chromosomal-rezessiven Ausnahme, autosomal-rezessiv. Wenige Tage bis Wochen nach Geburt präsentieren sich die Patienten typischerweise mit einer schweren Infektionsanfälligkeit, insbesondere gegenüber viralen, aber auch opportunistischen

Erregern, einer Immundysregulation insbesondere des Magen-Darm-Trakts und in der Folge mit einer Gedeihstörung. Das Omenn-Syndrom ist gekennzeichnet durch pathologische Infektionsanfälligkeit (CMV-Pneumonitis, PCJ-Pneumonie, Impfvirusinfektionen, Soor, etc.), Lymphoproliferation (Hepatosplenomegalie, Lymphadenopathie), Autoimmunität (Enterocolitis, Dermatitis) und Immundysregulation (Eosinophilie, Hyper-IgE) und resultiert insbesondere aus hypomorphen Mutationen klassischer SCID-Gene. Pathophysiologisch relevant sind oligoklonale und dysfunktionale autoregulatorische T-Zellen [1, 2].

Anamnese

Uns wurde ein 5 Monate altes Mädchen mit seit mehreren Wochen bestehenden roten, schuppenden Hautveränderungen am gesamten Integument und einer festhaftenden Pomadenkruste am Kapillitium vorgestellt. Das Kind war als zweites Kind einer gesunden Mutter vaginal entbunden worden und entwickelte postpartal einen oralen Soor, der über mehrere Wochen antimykotisch therapiert wurde. Die weitere Entwicklung bis zum 2. Lebensmonat verlief unauffällig, das Mädchen bekam dann wässrige und vereinzelt auch blutige Durchfälle (mit Stuhlfrequenzen $>15 \times$ /Tag). Die Diarrhoen wurden im Sinne einer milchinduzierten Proktitis gewertet und eine Umstellung der Ernährung von Muttermilch auf hypoallergene Säuglingsnahrung eingeleitet. Anschließend erkrankte es an der Hand-Mund-Fuß-Krankheit und bei persistierenden Hautveränderungen nach der Viruserkrankung wurde im 3. Lebensmonat ein atopisches Ekzem vermutet und mit topischen Steroiden behandelt. Begleitend hatte das Mädchen wiederholt persistierende Infektionen der oberen Atemwege, mit intermittierend erhöhten Temperaturen, und erhielt daher keine Impfungen. Die Familienanamnese war positiv für Atopie (Rhinoconjunktivitis allergica der Mutter), eine 4 Jahre alte Schwester wies bisher keine Auffälligkeiten auf.

Erst-/Aufnahmebefund

Bei Erstvorstellungen zeigte sich ein normal entwickelter weiblicher Säugling (5990 g [21 P], 65 cm [63 P] BMI 14,2 [7 P]) mit leicht reduziertem Allgemeinzustand bei bronchopulmonaler Infektion und Superinfektion der Haut. Betroffen war das gesamte Integument mit Betonung des Kopfes, der Axillae, der Palmae, Plantae sowie des ventralen Rumpfes. Man sah multiple, erythematöse, konfluierende, leicht schuppende Papeln und zum Teil lichenoidale Papeln. An den Ohren, am Kapillitium und axillär sah man hocherythematöse Plaques mit Erosionen und gelben exsudativen Krusten (► **Abb. 1** und ► **Abb. 2**).

In der körperlichen Untersuchung zeigten sich, neben einer starken Rhinorrhoe, Husten und breiigem dunklen Stuhl, keine weiteren Auffälligkeiten. Es waren keine vergrößerten Lymphknoten und keine Hepatosplenomegalie palpabel.

Befunde diagnostischer Untersuchungen

Wir führten Labor-, Abstrich- und Stuhluntersuchungen durch. Zur Diagnosesicherung wurden Hautproben entnommen. Eine Superinfektion mit *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter cloacae* sowie *Streptokokken Gruppe G* konnte diagnostiziert werden, eine mykologische Infektion der Haut wurde ausgeschlossen. Der Stuhl war mehrfach negativ für Blut (Gujak-Test), die Bestimmung von fäkalem Calprotectin zeigte aber Werte >800 mg/kg Stuhl. Im Labor zeigte sich eine milde Lymphozytopenie von 5,8/nl (Norm 6,5–15,0), eine Eosinophilie mit 31% (Norm $<5\%$) und eine deutliche Erniedrigung der CD4⁺-T-Zellen (0,08%). Das Gesamt-IgE war erhöht auf 24 IU/ml (Norm <15).

Histologisch wurde eine granulomatöse Dermatitis mit parakeratotisch verhornender Epidermis und einzelnen Dyskeratosen sowie oberflächlich dermale gemischtzelligen Infiltrat aus Lymphozyten und Makrophagen gesehen. In den immun-



► **Abb. 1** Hocherythematöse, exsudative Plaques mit Erosionen und gelb-braunen Krusten am Ohr und axillär sowie beginnende Alopezie (links). Erythematöse, konfluierende Papeln am Rumpf und facial sowie eine festhaftende Kruste am Kapillitium (rechts).



► **Abb. 2** Rumpfbetonte erythematöse Papeln: Zum Teil spiegelglänzende Oberfläche, zum Teil zart schuppend (links). Handflächenerythem mit einzelnen Erosionen und Papeln (rechts).

histochemischen Färbungen waren die Infiltratzellen positiv für CD3 mit deutlicher Dominanz von CD4 gegenüber CD8 (10:1) bei komplett negativer CD20-Färbung und zahlreich beigemengten CD68-positiven Makrophagen. Sowohl in der HE-Färbung als auch immunhistochemisch (S100 und CD1a) war keine Vermehrung von Langerhanszellen sichtbar.

Ergänzende apparative Untersuchungen Es wurde eine ergänzende bildgebende Diagnostik durch die hinzugezogenen Pädiater durchgeführt; im Röntgen-Thorax und in der Abdomen-Sonografie zeigten sich keine grob pathologischen Befunde.

Therapie und Verlauf

Es wurde die Indikation zu einer stationären Aufnahme gestellt. Bei klinisch führender Superinfektion der Haut und Atemwegsinfekt starteten wir eine orale antibiotische Therapie mit Cefaclor. Eine topisch antiseptische und antientzündliche Therapie wurde mit 0,08% Prednicarbat und 0,1% Octenidin in DAC-Basiscreme (NRF 11.145) begleitend am gesamten Integument durchgeführt. Die erosiven Stellen betupften wir 1×/Tag mit 1% wässriger Eosin-Lösung, die festhaftenden Krusten am Kapillitium lösten wir vorsichtig mit BabyBene-Gel tagsüber und Olivenölkappe zur Nacht. Nach anfänglicher Besserung, durch Rückgang der Superinfektion, verschlechterten sich Haut- und Allgemeinzustand in den darauffolgenden 2 Wochen weiter. Bei antibiotikaresistenter Atemwegsinfektion, chronischen Diarrhoen, seit dem 2. Lebensmonat bestehenden Hautveränderungen mit ausgeprägter Therapieresistenz und histologisch gesicherter granulomatöser Dermatitis mit buntem Zellinfiltrat, die sich keinem Krankheitsbild klar zuordnen ließ, wurde das Mädchen in das nationale Versorgungsprojekt für seltene Erkrankungen Translate-NAMSE eingeschlossen und direkt an eine pädiatrische Immundefekt-Ambulanz überwiesen. In den dort durchgeführten weitergehenden immunologischen und molekulargenetischen Untersuchungen konnte die Diagnose eines atypischen SCID mit dem Immunphänotyp $T^{\text{low}} B^{\text{low}} NK^+$, verursacht durch eine hypomorphe homozygote *IL7RA*-Mutation, gestellt werden. Klinisch, infektiologisch und radiologisch imponierte eine chronische Atemwegsinfektion mit Rhinovirus, Parainfluenzavirus Typ 3, eine *Pneumocystis jirovecii* Pneumonie, eine autoimmune Hepatitis, eine autoimmune chronisch entzündliche Darmerkrankung und die autoimmune Dermatitis im Sinne eines Omenn-Syndroms. Eine Therapie mit hochdosiertem Cotrimoxazol, Ribavirin, Piperacillin/Tazobaktam, Immunglobulinsubstitution und systemischen Steroiden wurde zur Stabilisierung eingeleitet. Aufgrund des inzwischen schweren Krankheitsbildes wurde bei fehlendem passendem Geschwisterspender eine high urgency, haploidentische allogene hämatopoetische Knochenmarkstransplantation nach reduziert intensiver Konditionierung eingeleitet.

Diskussion

Bei schweren kombinierten Immundefektsyndromen (SCID) unterscheidet man anhand fehlender, reduzierter und/oder defekter T-Zellen zwischen klassisch, funktionell und atypisch. Das Omenn-Syndrom (OS), welches den atypischen SCID zugeordnet wird, geht neben den Symptomen der pathologischen Infektionsanfälligkeit auch mit immundysregulatorischer Entzündung durch klonal expandierende, fehlentwickelte T-Zellen einher. Diese wandern in Haut, Darm, Leber und sekundäre lymphatische Organe ein und führen u. a. durch autoreaktive oligoklonale T-Zellen und den Mangel regulatorischer T-Zellen zu autoimmunen Reaktionen. Diese ähneln klinisch der alloimmunen Graft-versus-Host-Reaktion, induziert durch maternale expandierte T-Zellen oder antransfundierte T-Zellen bei typischen SCID-Patienten [3]. Ähnlich wie bei den meisten Patienten

mit OS präsentierte sich auch unsere Patientin mit frühen viralen und opportunistischen Infekten, trockenem Husten, intermittierend erhöhten Temperaturen, chronischer Diarrhoe und erhöhten IgE-Spiegeln. Bei allen Säuglingen mit diesem Symptomenkomplex und entzündlichen Hautveränderungen sollte auch bei initial unauffälligem Röntgen-Thorax an eine opportunistische Infektion bei Immundefektsyndrom gedacht werden. Ein zunächst normales Differenzialblutbild hat in diesem Fall keine Aussagekraft, da das OS mit einer normalen bis erhöhten Zahl autologer T-Lymphozyten einhergehen kann [2]. Die Diagnosestellung ist auch durch die unspezifische und primäre Dermatitis deutlich erschwert. Zu Beginn imitierten die Hautveränderungen ein superinfiziertes atopisches Ekzem und wandelten sich im Verlauf zum klinischen Bild einer Langerhanszell-Histiozytose. Wichtigste dermatologische Differenzialdiagnose waren zuletzt ein Lichen ruber planus exanthematicus und die juvenile Sarkoidose. Hautbiopsien können hilfreich sein und zeigen beim OS in der HE-Färbung oft Akanthose, Parakeratose, Dyskeratose und Spongiose in der Epidermis, sowie Zellinfiltrate inflammatorischer Zellen ($CD3^+$ -T-Zellen [v. a. $CD4^+$]) in der Dermis [3]. Die granulomatöse autoimmune Dermatitis bei unserer Patientin lässt sich pathophysiologisch ähnlich einer alloimmunen Graft-versus-Host-Disease bei klonaler Expansion autoreaktiver T-Zellen verstehen. Eine Erythrodermie lag nicht vor. Unbehandelt ist eine SCID in den ersten 12–18 Lebensmonaten fatal. Je früher die Diagnosestellung erfolgt, umso besser ist das Outcome. In den Vereinigten Staaten werden seit 2010 Neugeborenen-screens für SCID durchgeführt, die 2-Jahres-Überlebensrate konnte so nach Stammzelltransplantation auf 90% (bzw. 80% bei Patienten mit aktiver Infektion) gesteigert werden. Insgesamt wurde eine Inzidenz von 1 zu 58000 Säuglingen für ein SCID identifiziert. In Deutschland ist das SCID-Screening in Vorbereitung [4–6]. Die Erkrankung wird auch von der Europäischen Union als selten eingestuft. Nach Schätzungen leiden 4 Millionen Deutsche an einer seltenen Erkrankung; um ihre Versorgung zu verbessern, wurde 2013 das Projekt Translate-NAMSE gestartet. Ein Verbund aus Universitätskliniken, der Patientenorganisation Achse und gesetzlichen Krankenkassen arbeitet an der Umsetzung. Die Förderung erfolgt seit 2017 mit ca. 13,4 Millionen Euro aus dem Innovationsfond des Gemeinsamen Bundesausschusses. Eine Teilnahme kann durch den behandelnden Arzt veranlasst werden, indem die entsprechende schriftliche Einwilligung erteilt und der Initialfragebogen ausgefüllt wird. Weitere Informationen unter www.namse.de und www.translate-namse.charite.de.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Peter H-H, Pichler WJ, Müller-Ladner U. Zelluläre Immundefekte. In: Klinische Immunologie. 3. Auflage, München: Urban & Fischer/Elsevier; 2012: 190–199

- [2] Cassani B et al. Defect of regulatory T cells in patients with Omenn syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 209–216
- [3] Villa A, Notarangelo LD, Roifman CM. Omenn syndrome: inflammation in leaky severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 1082–1086
- [4] Kwan A et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA* 2014; 312: 729–738
- [5] Chinen J, Cowan MJ. Advances and highlights in primary immunodeficiencies in 2017. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 142: 1041–1051
- [6] Gramer G, Hauck F, Lobitz S et al. Neugeborenencreening 2020. Perspektiven der Krankheitsfrüherkennung. *Monatsschr Kinderheilkd* 2017; 165: 216–225