

## Infektionen und Immunität

# Wie Infektionen auf Störungen des Immunsystems hinweisen können

Maria Fasshauer

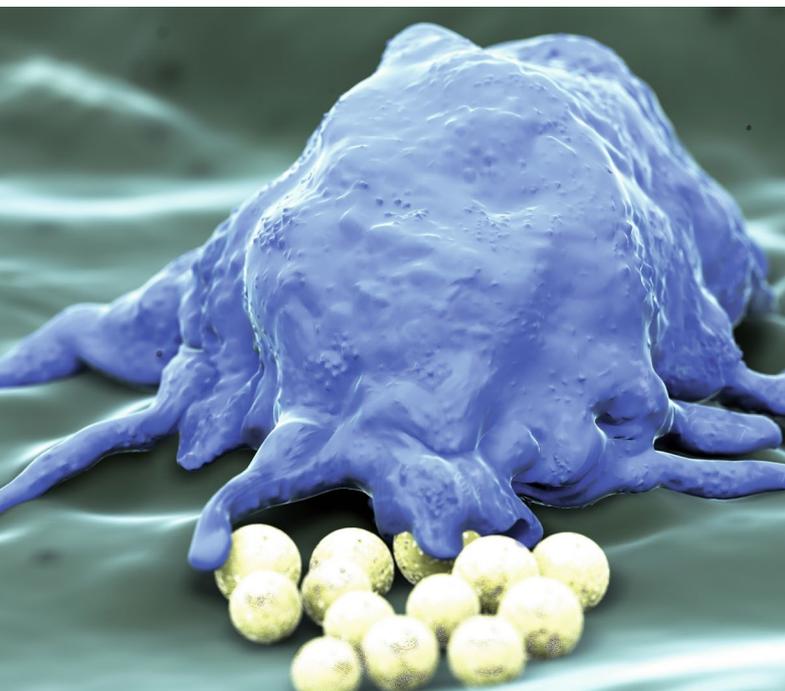
Störungen des Immunsystems sind meist mit einer pathologischen Infektionsanfälligkeit assoziiert. Doch nicht jede immunologische Störung macht Betroffene gleichermaßen anfällig für alle Erreger, sodass häufige oder schwere Infektionen durch bestimmte Erreger – etwa Bakterien, Pilze oder auch aktuell SARS-CoV-2 – Rückschlüsse auf zugrundeliegende immunologische Störungen liefern können. Je früher dies erkannt wird, desto schneller können Patienten einer spezialärztlichen Versorgung zugeführt werden.

**D**ie heterogene Gruppe der angeborenen Störungen des Immunsystems (früher: primäre Immundefekte) besteht inzwischen aus mehr als 400 verschiedenen, meist monogenen Krankheitsentitäten. Die Symptome dieser großen Erkrankungsgruppe sind vielfältig und oft unspezifisch, weswegen die Diagnosestellung des einzeln insgesamt seltenen Krankheitsbildes schwierig und häufig verzögert ist. Eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber Infektionen ist Leitsymptom fast aller angeborenen Störungen des Immunsystems [1]. Um die vor allem im Kindesalter typische physiologische Infektions-

anfälligkeit abzugrenzen, charakterisiert die im Jahr 2017 überarbeitete interdisziplinäre S2k-Leitlinie zur Diagnostik von primären Immundefekten die pathologische Infektionsanfälligkeit und fasst die wichtigsten Merkmale unter dem Akronym „ELVIS“ (Erreger, Lokalisation, Verlauf, Intensität, Summe) zusammen [2].

Eine pathologische Infektionsanfälligkeit weist auf die gestörte Funktion des Immunsystems bei der Abwehr von Infektionserregern hin. Schon länger sind die Zusammenhänge zwischen Art des Erregers, Infektionsverlauf und spezifischer Störung bestimmter immunologischer Abläufe bekannt. Durch Untersuchungen von Patienten mit angeborener Immundefizienz konnte ein besseres Verständnis immunologischer Abläufe bei der Abwehr von Infektionserregern gewonnen werden, da sich bei ihnen im Allgemeinen ein Zusammenhang zwischen Phänotyp und zugrundeliegender Störung der immunologischen Funktion in der Infektionsabwehr spezieller Erreger herstellen lässt. Das ermöglicht Erkenntnisse über die verschiedenen Komponenten des Immunsystems sowie ein inzwischen rasant zunehmendes Verständnis der komplexen Mechanismen und Abläufe innerhalb der Immunantwort [3].

Die angeborene Immunität ist ein Keimbahn-kodiertes System, das Infektionen unspezifisch abwehrt – beispielsweise durch Makrophagen, Granulozyten oder lösliche Komponenten wie Komplementfaktoren und Zytokine. Dieser schnell ablaufende Teil der Immunantwort hat keine immunologische Gedächtnisfunktion. Dazu sind die Zellen der erworbenen (adaptiven) Immunität in der Lage – T-Zellen und antikörperproduzierende B-Zellen –, die aufgrund somatischer Veränderungen zudem zur antigenspezifischen Immunantwort fähig sind. Ihre Aktivierung dauert länger, sie können aber mit ihren hoch spezialisierten Antigenrezeptoren eine riesige Bandbreite an Erregern spezifisch erkennen. Angeborenes und erworbenes Immunsystem arbeiten in fein regulierten Abläufen eng zusammen und kommunizieren über Rezeptoren und



Makrophage phagozytiert pathogene Bakterien.

© Juan Gärtner / stock.adobe.com

Membranproteine sowie verschiedenste Mediatoren (z. B. Zytokine wie Interferone und Interleukine) [4, 5].

Art und Ablauf einer Infektion bei einer vorliegenden angeborenen Störung des Immunsystems sind abhängig von der Genmutation, ihrer Penetranz beziehungsweise Expressivität sowie von anderen, bisher weniger gut verstandenen Ursachen. Eine kausale Assoziation zwischen Infektionen durch bestimmte Erreger und einer angeborenen Störung des Immunsystems ist nicht selten vorhanden und kann bei der Diagnosestellung einer zugrundeliegenden Immundefizienz hilfreich sein [3, 4].

### Infektionsanfälligkeit für extrazelluläre Bakterien

*Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae* gehören zu den bekapselten pyogenen Bakterien. Sie verursachen im Kindesalter insbesondere Atemwegsinfektionen, die durch Impfungen inzwischen bei immunkompetenten Kindern seltener geworden sind. Die Polysaccharidhülle erschwert die Phagozytose dieser Erreger, und für ihre Elimination sind opsonierende, gegen die Polysaccharidkapsel gerichtete Antikörper (v. a. vom Isotyp IgG2), die Aktivierung des Komple-

mentsystems sowie weitere proinflammatorische Prozesse (z. B. über Toll-like-Rezeptoren [TLR], Interleukine und NF- $\kappa$ B) erforderlich. Die Milz spielt eine Rolle bei der Beseitigung der opsonierten Bakterien aus dem Blut sowie als Schauplatz der T-Zell-unabhängigen Antikörperantwort in der Marginalzone. Betroffene mit immunologischen Störungen in diesen Bereichen leiden daher rezidivierend vor allem an durch Pneumokokken verursachten Infektionen wie Pneumonien, Bronchitis und Otitis media, seltener an Arthritis oder Weichteilentzündungen, können aber auch lebensbedrohlich an invasiven Pneumokokkeninfektionen wie Sepsis oder Meningitis erkranken (**Tab. 1**) [5, 6, 7].

*Staphylococcus aureus* gehört beim Menschen zur kommensalen Flora von Haut und Schleimhäuten, kann aber beispielsweise bei Barriestörungen oder Immunkompromittierung neben eitrigen Haut- und Weichgewebsinfektionen auch zu einer Pneumonie, Meningitis, Endokarditis sowie zum toxischen Schocksyndrom oder einer Sepsis führen. Mehrere Pathogenitätsfaktoren – unter anderem Polysaccharidkapsel, verschiedene Proteine und Toxine – kennzeichnen *S. aureus*, und das angeborene Immunsystem spielt eine Schlüsselrolle in der Abwehr dieser Erreger. Phagozyten (insbesondere Makrophagen und neutrophile Granulozyten) nehmen *S. aureus* auf und zerstören ihn zum Beispiel durch freie Radikale. Daneben aktivieren sie unter anderem über den TLR-IL-1/IRAK-4/NEMO-Signalweg sowie über die Antigenpräsentation die erworbene Immunantwort. Trotz fortschrittlicher antimikrobieller Therapiemöglichkeiten bleibt *S. aureus* aber ein Hauptproblem für Betroffene mit Störungen in diesen Teilen des Immunsystems, insbesondere bei Phagozytenstörungen wie der septischen Granulomatose oder bei Leukozytenadhäsionsdefekten (LAD). Betroffene leiden an tiefen Abszessen auch an inneren Organen bis hin zu septischen Ver-

**Tab. 1: Erhöhte Anfälligkeit für Infektionen mit extrazellulären Bakterien aufgrund einer zugrundeliegenden angeborenen Störung des Immunsystems**

Infektionen durch	Zugrundeliegende Störung des Immunsystems durch
<i>Streptococcus pneumoniae</i> und <i>Haemophilus influenzae</i>	X-linked Agammaglobulinämie (XLA, M. Bruton) Common variable immunodeficiency IgG2-Subklassendefizienz (auch in Kombination mit selektiver IgA-Defizienz) Selektive Antikörperbildungsstörung (insbesondere gegen Polysaccharide) IL-6-Rezeptor (loss of function, AR) MHC-I-Defizienzen (TAP-1- bzw. TAP-2-Defizienz) Neutropenie-Formen
Invasive pneumococcal disease	Kongenitale Asplenie Störungen der frühen Komponenten des klassischen Komplementwegs (C1, C4, C2), C3, Faktoren I und D Störungen der NEMO-abhängigen NF- $\kappa$ B-Aktivierung IRAK4-Defizienz MyD88-Defizienz
<i>Staphylococcus aureus</i>	Hyper-IgE-Syndrom (STAT3, loss of function, AD) Septische Granulomatose Neutropenie-Formen Leukozytenadhäsionsdefekte Chédiak-Higashi-Syndrom IRAK4-Defizienz MyD88-Defizienz IPEX-Syndrom IL-6-Rezeptor (loss of function, AR) ZNF341 (loss of function, AR) Störungen der NEMO-abhängigen NF- $\kappa$ B-Aktivierung X-linked und autosomal-rezessive Agammaglobulinämie

Abkürzungen: AR = autosomal-rezessiv; AD = autosomal-dominant; IPEX = Immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked



© Prof. Volker Wahn, Charité – Universitätsmedizin Berlin

**Abb. 1:** Lymphknotenabszess durch *Staphylococcus aureus* bei einem 16-jährigen Jungen mit septischer Granulomatose. Alte Narbe in der Halsmitte von vorangegangenen Abszess

© Prof. Volker Wahn, Charité – Universitätsmedizin Berlin



Abb. 2: Meningokokkensepsis bei einem zweijährigen Jungen mit Defekt des späten Komplementfaktors C8

läufen durch *S. aureus* (Abb. 1). Aber auch Patienten mit einem Hyper-IgE-Syndrom erkranken an rezidivierenden Staphylokokkeninfektionen, vor allem an der Haut (in Form „kalter“ Abszesse) und in der Lunge (Tab. 1) [5, 6].

**Infektionsanfälligkeit für intrazelluläre Bakterien**

Mykobakterien sind eine aus etwa 100 Arten bestehende Gattung. Dazu gehören pathogene Arten, die beim Menschen Krankheiten wie Tuberkulose (*Mycobacterium tuberculosis*) oder Lepra (*Mycobacterium leprae*) verursachen, aber auch viele apathogene Arten (nicht tuberkulöse Mykobakterien, NTM), die bei Gesunden nicht krankheitsverursachend sind. An der Elimination von Mykobakterien sind vor allem Makrophagen und verschiedene T-Zellen beteiligt, die über

TNF- $\alpha$  und IFN- $\gamma$  reguliert werden. Eine schützende Immunität gegen intrazelluläre Erreger wie Mykobakterien oder Salmonellen ist insbesondere von einer intakten IL-12/IL-23-IFN- $\gamma$ -Achse abhängig, was vor allem bei Patienten mit einer monogen vererbten Suszeptibilität für Mykobakteriosen („mendelian susceptibility to mycobacterial disease“, MSMD) deutlich wird. Nach aktueller Kenntnis führen Veränderungen an elf verschiedenen Genen zu 21 als MSMD bezeichneten Krankheitsbildern, die alle durch mykobakterielle Infektionen aufgrund des fehlenden IFN- $\gamma$ -vermittelten Schutzes auffallen. Auch bei Patienten mit Störungen der T-Zellen oder Phagozyten sind mykobakterielle Infektionen, hervorgerufen durch Bacillus Calmette-Guérin (BCG) oder NTM, häufiger beschrieben (Tab. 2) [5, 6, 7, 8].

Meningokokken (*Neisseria meningitidis*) sind gramnegative Diplokokken, die beim Menschen den Nasen-Rachen-Raum besiedeln. Etwa 10 % der europäischen Bevölkerung sind asymptomatische Keimträger. Meningokokkeninfektionen können aber auch invasiv als Meningitis oder Sepsis verlaufen (Abb. 2). Die komplementabhängige Bakteriolysen ist hierbei entscheidend, weswegen es insbesondere bei Patienten mit Störungen im Membranangriffskomplex sowie den terminalen Komplementfaktoren (C5–C9) zu invasiven Meningokokkeninfektionen kommt (Tab. 2) [5, 6].

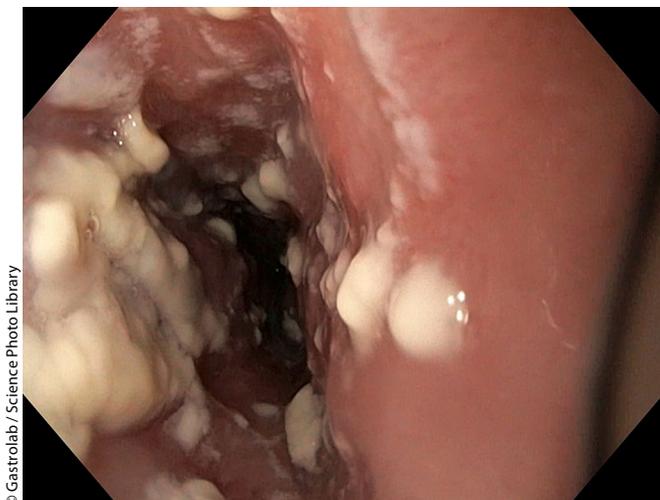
Tab. 2: Erhöhte Anfälligkeit für Infektionen mit intrazellulären Bakterien aufgrund einer zugrundeliegenden angeborenen Störung des Immunsystems	
Infektionen durch	Zugrundeliegende Störung des Immunsystems durch
Mykobakterien	Störungen der IL-12/IL-23-IFN- $\gamma$ -Achse (v. a. BCG, NTM, <i>M. tuberculosis</i> ) TYK2 (loss of function, AR) (v. a. <i>M. tuberculosis</i> , NTM) ROR $\gamma$ (loss of function, AR) (v. a. BCG, <i>M. tuberculosis</i> ) JAK1 (loss of function, AR) (v. a. NTM) Alle SCID-Typen (v. a. BCG) Idiopathische CD4-Lymphozytopenie (v. a. NTM) Störungen der NEMO-anhängigen NF- $\kappa$ B-Aktivierung (v. a. NTM) Septische Granulomatose (v. a. BCG, <i>M. tuberculosis</i> ) CYBC1/EROS (loss of function, AR) (v. a. BCG, <i>M. tuberculosis</i> )
<i>Neisseria meningitidis</i>	Störungen im alternativen und terminalen Komplementweg (C5–C9) IL-6-Rezeptor (loss of function, AR) RAC2 (gain of function, AD)

Abkürzungen: BCG = Bacillus Calmette-Guérin; NTM = nicht tuberkulöse Mykobakterien; AR = autosomal-rezessiv; SCID = severe combined immunodeficiency; AD = autosomal-dominant



Abb. 3: Chronische Candidainfektion an Haut, Schleimhaut und Nägeln bei einem 17-jährigen Mädchen mit genetischer Störung der natürlichen Immunität gegen Candida-Arten

© Prof. Volker Wahn, Charité – Universitätsmedizin Berlin



© GastroLab / Science Photo Library

**Abb. 4:** Befall der Speiseröhre mit *Candida albicans* bei einem Patienten mit mukokutaner Candidiasis bei STAT1-GOF-Immundefekt

### Infektionsanfälligkeit für Pilze

*Pneumocystis jirovecii* und insbesondere *Candida*-Arten finden sich bereits bei Säuglingen, da sie in frühem Lebensalter kolonisieren. Dagegen erfolgt die Exposition gegenüber *Aspergillus*- und *Histoplasma*-Arten sowie *Cryptococcus neoformans* später im Leben und zudem seltener, und stellt für Immunkompetente kein Infektionsrisiko dar. Die Abwehr von Pilzen gelingt bei suffizienter angeborener und adaptiver Immunreaktion in erster Linie über Phagozyten und T-Zellen mittels Aktivierung verschiedener Rezeptoren und Signalproteine sowie über pro- und antiinflammatorische Interleukine. Bei Störungen – etwa der Phagozyten, T-Zellen oder der IL17-Achse – treten je nach Art der immunologischen Auffälligkeiten charakteristische Pilzinfektionen auf (**Abb. 3, Abb. 4, Tab. 3**) [6].

### Infektionsanfälligkeit für Protozoen

*Giardia lamblia* und *Cryptosporidium parvum* sind als intestinale Protozoen Ursache chronischer Durchfälle und werden bei Patienten mit angeborenen Störungen der B- oder T-Zellen gefunden. Die Anfälligkeit für Lamblieninfektionen wird auf die gestörte Produktion mukosaler IgA-Antikörper zurückgeführt, die bei verschiedenen Antikörpermangelkrankungen vorliegt. Patienten mit einem Hyper-IgM-Syndrom (CD40L- bzw. CD40-Defizienz) sind besonders anfällig für Kryptosporidienspezies und können komplizierend eine sklerosierende Cholangitis entwickeln (**Tab. 4**) [6].

### Infektionsanfälligkeit für Viren, darunter SARS-CoV-2

Die T-Zell-vermittelte Immunität, insbesondere durch MHC-II-abhängige CD4-T-Helferzellen, sowie die IFN- $\alpha$ - und IFN- $\beta$ -Achsen sind essenziell für die Virusabwehr. Eine intakte Funktion der natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) scheint zum Schutz vor invasiven Infektionen der Herpesvirengruppe nötig zu sein. Neutralisierende Antikörper können erforderlich sein, um eine hämatogene Streuung (z. B. von Enteroviren, beschrieben bei XLA-Patienten) zu verhindern. Patienten mit Störungen

**Tab. 3:** Erhöhte Anfälligkeit für Infektionen mit Pilzen aufgrund einer zugrundeliegenden angeborenen Störung des Immunsystems

Infektionen durch	Zugrundeliegende Störung des Immunsystems
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Alle SCID-Typen MHC-II-Defizienz ZAP-70-Defizienz Idiopathische CD4-Lymphozytopenie X-chromosomal vererbtes Hyper-IgM-Syndrom (CD40L-Defizienz) /Hyper-IgM-Syndrom (CD40-Defizienz, AR) X-linked Agammaglobulinämie (XLA, M. Bruton) Common variable immunodeficiency Wiskott-Aldrich-Syndrom X-chromosomal vererbte NEMO-Defekte Hyper-IgE-Syndrom (STAT3, loss of function, AD)
<i>Candida albicans</i>	APECED Andere Formen von chronischer mukokutaner Candidose (u. a. IL-17F, IL-17RA) STAT1 (gain of function, AD) Hyper-IgE-Syndrom (STAT3, loss of function, AD) SCID MHC-II-Defizienz Idiopathische CD4-Lymphozytopenie X-chromosomal vererbte NEMO-Defekte Wiskott-Aldrich-Syndrom CYBC1/EROS (loss of function, AR) RORC (loss of function, AR) CARD9 (loss of function, AR) ZNF341 (loss of function, AR)
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Septische Granulomatose Hyper-IgE-Syndrom (STAT3, loss of function, AD) Leukozytenadhäsionsdefekte Idiopathische CD4-Lymphozytopenie CARD9 (loss of function, AR)
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Idiopathische CD4-Lymphozytopenie Hyper-IgE-Syndrom (STAT3, loss of function, AD)
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Idiopathische CD4-Lymphozytopenie X-chromosomal vererbtes Hyper-IgM-Syndrom (CD40L-Defizienz) Hyper-IgE-Syndrom (STAT3, loss of function, AD)

Abkürzungen: SCID = severe combined immunodeficiency; AR = autosomal-rezessiv; AD = autosomal-dominant; APECED = Autoimmun-Polyendokrinopathie-Candidiasis-Ektodermale Dystrophie

in diesen Bereichen sind daher oft nicht in der Lage, bestimmte Viren abzuwehren beziehungsweise die Infektion lokal zu begrenzen (**Tab. 5**) [6].

Auch jüngste Daten im Verlauf der SARS-CoV-2-Pandemie zeigen, dass ungewöhnliche Infektionsverläufe durch bestimmte Erreger auf das Vorliegen einer immunologischen Störung hinweisen können. Zhang et al. nutzten einen Ansatz über Kandidaten-Gene, um die Ursache von schweren COVID-19-Verläufen bei bestimmten Patienten zu erklären. Sie fanden als seltene Ursache dafür neue Varianten in Genen,

**Tab. 4: Erhöhte Anfälligkeit für Infektionen mit Protozoen aufgrund einer zugrundeliegenden angeborenen Störung des Immunsystems**

Infektionen durch	Zugrundeliegende Störung des Immunsystems
<i>Giardia lamblia</i>	X-linked Agammaglobulinämie (XLA, M. Bruton) Common variable immunodeficiency IgA-Defizienz X-chromosomal vererbtes Hyper-IgM-Syndrom (CD40L-Defizienz)/Hyper-IgM-Syndrom (AID-Defizienz) MHC-II-Defizienz X-chromosomal vererbter EDA-ID (NEMO-Defekte) APECED
<i>Cryptosporidium parvum</i>	X-chromosomal vererbtes Hyper-IgM-Syndrom (CD40L-Defizienz)/Hyper-IgM-Syndrom (CD40-Defizienz) MHC-II-Defizienz

Abkürzungen: AID = aktivierungsinduzierte Cytidin-Desaminase; EDA-ID = anhidrotische Ektodermaldysplasie mit Immundefekt; APECED = Autoimmun-Polyendokrinopathie-Candidiasis-Ektodermale Dystrophie

die die Typ-I- und Typ-III-IFN-vermittelte Immunität regulieren. Aber auch ein anderes Phänomen konnte mit einem schweren COVID-19-Verlauf assoziiert werden: Bastard et al. wiesen bei circa 10 % der Patienten mit schwerer COVID-19-Pneumonie hohe Titer neutralisierender Autoantikörper gegen Typ-I-IFN- $\alpha$ 2 und IFN- $\omega$  nach. Diese Autoantikörper wurden weder bei infizierten Menschen mit asymptomatischem oder mildem Krankheitsverlauf noch bei gesunden Individuen gefunden. Dieses Phänomen, auch als „Phänokopie angeborener Störungen des Immunsystems“ bezeichnet, ist bisher schon bei drei weiteren immunologischen Störungen der Zytokinregulation beschrieben worden, bei denen neutralisierende Autoantikörper gegen IFN- $\gamma$  (mykobakterielle Infektionen), IL-6 (Staphylokokkeninfektionen),

**Fazit für die Praxis**

- Trotz der großen Vielfalt an Zelltypen und molekularen Mechanismen der angeborenen und erworbenen Immunität bei der Abwehr infektiöser Pathogene zeigen Patienten mit einer angeborenen Störung des Immunsystems hinsichtlich ihrer Anfälligkeit für bestimmte Infektionen, dass für die Abwehr spezifischer Erreger essenzielle, nicht redundante, immunologische Prozesse erforderlich sind.
- Angeborene Störungen des Immunsystems, die mit einer pathologischen Infektionsanfälligkeit einhergehen, geben aufschlussreiche Einblicke in diese fein regulierten, überlebenswichtigen Abläufe.
- Ein Verständnis dieser immunologischen Mechanismen bei der Elimination infektiöser Pathogene kann die Diagnosestellung einer vorliegenden Störung des Immunsystems erleichtern. Betroffene können dann einer spezialärztlichen Versorgung und gezielten Therapiemaßnahmen zugeführt werden.

**Tab. 5: Erhöhte Anfälligkeit für Infektionen mit Viren aufgrund einer zugrundeliegenden angeborenen Störung des Immunsystems**

Infektion durch	Zugrundeliegende Störung des Immunsystems
Viren generell	Alle SCID-Typen MHC-II-Defizienz Idiopathische CD4-Lymphozytopenie Selektive NK-Zell-Defizienz STAT1 (gain of function, AD) IFN- $\gamma$ -Rezeptor-Defekte RAC2 (gain of function, AD, v. a. <i>Varicella zoster</i> , <i>humanes Papillomvirus</i> , <i>Herpes simplex</i> )
Enteroviren	X-linked und autosomal-rezessive Agammaglobulinämie
Humanes Papillomvirus	WHIM-Syndrom Epidermodysplasia verruciformis JAK1 (loss of function, AR) NLRP1 (gain of function, AR)
Epstein-Barr-Virus	X-chromosomales lymphoproliferatives Syndrom

Abkürzungen: SCID = severe combined immunodeficiency; AD = autosomal-dominant; WHIM = Warzen-Hypogammaglobulinämie-Immundefizienz-Myelokathexis; AR = autosomal-rezessiv

und IL-17A/IL-17F (mukokutane Candidiasis) als Ursache für die erregerspezifische Infektionsanfälligkeit nachgewiesen werden konnten [9, 10].

**Ein Beispiel aus der Praxis – wie der frühe Verdacht einer Kinderärztin zur richtigen Diagnose führte**

Die Patientin wurde im Oktober 2018 als erstes Kind kaukasischer, nicht konsanguiner gesunder Eltern nach unauffälliger Schwangerschaft spontan und ohne Komplikationen geboren. In der Familie sind keine primären Immundefekte bekannt, es gibt familiäre Fälle von Heuschnupfen/Allergien.

Postnatal fiel bei der Patientin ein ausgeprägtes Neugeborenenexanthem auf. Mit Abstillen circa im neunten Lebensmonat (Juli 2019) traten im Gesicht des Mädchens kleine Papeln, zum Teil eitrig tingiert, auf gesunder Haut auf, die problemlos abheilten. Im Weiteren kam es zu wiederholtem Auftreten dieser eitrigen Papeln, die besonders das Gesicht betrafen und sich zu flächigen eitrigen Krusten entwickelten. Seit Oktober 2019 unternahm die behandelnde Kinderärztin Therapieversuche lokal mit Fusidinsäure, bei Verschlechterung des Lokalbefundes erfolgte auch eine orale antibiotische Therapie. Kurz nach Absetzen der Therapie trat die durch *S. aureus* verursachte Impetigo erneut auf und die eitrigen Efloreszenzen flammten mehrfach im Gesicht und nun auch an den Extremitäten sowie am behaarten Kopf auf. Unter Antibiotikatherapie fielen ausgeprägte Soormykosen im Urogenitalbereich auf.

Aufgrund der rezidivierenden eitrigen Hauteffloreszenzen mit hohem Antibiotikabedarf überwies die Kinderärztin das Mädchen im September 2020 zum Ausschluss einer immunologischen Grunderkrankung in die Immundefektsprechstun-

de. Zu diesem Zeitpunkt war die Patientin gerade von einer purulenten Otitis genesen. Anamnestisch waren sonst keine polytypen Infektionen, keine Abszesse oder schwere bakterielle Infektionen wie Pneumonien berichtet worden. Es gab keine Hinweise für eine Immundysregulation und keine Magen-Darm-Beteiligung.

Bei Erstvorstellung zeigte sich ein fast zwei Jahre altes Mädchen in stabilem Allgemeinzustand. Es fanden sich eitrig-papeln und ausgeprägte eitrig-krustige Papeln, die fast das komplette Gesicht betrafen (besonders perioral und perinasal), vereinzelt auch im Dekolleté. Am Arm zeigten sich vereinzelt kleine stecknadelkopfgroße Papeln, die sonstige Haut war rein. Die Haut war trocken, atopisch, zum Teil mit Exkoriationen, zum Teil mit beginnender Lichenifikation. Es lagen keine Abszesse oder Mykosen an Haut oder Schleimhäuten vor.

Es wurden Basisdiagnostik und erweiterte Diagnostik auf primäre Immundefekte sowie eine genetische Untersuchung bei Verdacht auf Vorliegen eines Hyper-IgE-Syndroms (STAT3-HIES) durchgeführt. Es zeigte sich eine Eosinophilie sowie eine ausgeprägte IgE-Erhöhung (> 2.000 kU/l) mit Hypergamma-globulinämie, jedoch eine selektive Antikörperbildungsstörung für Diphtherie-Antitoxin und *Haemophilus influenzae Typ b* (Hib).

Zur Befundbesprechung im November 2020 lag der genetische Befund vor, der eine Funktionsverlust-Mutation im STAT3 c.1145G>A (p. Arg382Gln) zeigt. Zu diesem Zeitpunkt fiel die kleine Patientin klinisch wie röntgenologisch mit ihrer ersten Pneumonie auf. Das klassische STAT3-HIES ist eine autosomal-dominant vererbte Multiorganerkrankung mit Auffälligkeiten des Immunsystems, von Bindegewebe und Skelett sowie der Zahnentwicklung.

Dieser Fall demonstriert, dass die behandelnde Kinderärztin die pathologische Infektionsanfälligkeit erkannt und rasch an eine immunologische Störung als Ursache gedacht hat. Das Mädchen wurde sehr schnell einer spezialärztlichen Versorgung zugewiesen, so konnte in kürzester Zeit – bereits kurz nach ihrem zweiten Geburtstag – eine korrekte Diagnose gestellt und eine adäquate antiinfektiöse Therapie mit Cotrimoxazol und Fluconazol sowie supportive intensive Hautpflege begonnen werden. Darunter hat die kleine Patientin bis heute keine erneuten Hautinfektionen durch Staphylokokken, keine Abszesse oder Pilzinfektionen und keine sonstigen schweren, polytypen Infektionen erlitten. Zudem waren bisher keine Organschäden eingetreten, die sonst bei langjährig verzögerter Diagnosestellung dieser seltenen Erkrankung mit kompliziertem Krankheitsverlauf assoziiert sind.

#### Literatur

1. Tangye SG et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the international union of immunological societies expert committee J Clin Immunol 2020;40:24-64
2. S2k-Leitlinie. Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefekts. AWMF-Register-Nr. 112-001
3. Notarangelo LD et al. Human inborn errors of immunity: An expanding universe. Sci Immunol 2020;5:eabb1662
4. Bucciol G et al. Lessons learned from the study of human inborn errors of innate immunity. J Allergy Clin Immunol 2019;143:507-27
5. Murphy KM, Weaver C, Janeway C. Janeway Immunologie. 9. Auflage. Springer Spektrum, Berlin. 2018
6. Carneiro-Sampaio M, Coutinho A. Immunity to microbes: lessons from primary immunodeficiencies. Infect Immun 2007;75:1545-55
7. Casanova J-L. Severe infectious diseases of childhood as monogenic inborn errors of immunity. Proc Natl Acad Sci USA 2015;112:E7128-37
8. Constantine GM, Lionakis MS. F1000Research 2020. <https://doi.org/10.12688/f1000research.22036.1>
9. Zhang Q et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. Science 2020;370:eabd4570
10. Bastard P et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. Science 2020;370:eabd4585



#### Dr. med. Maria Fasshauer

Klinikum St. Georg  
Klinik für Kinder- und  
Jugendmedizin  
ImmundefektCentrum Leipzig (IDCL)  
Delitzscher Str. 141  
04129 Leipzig  
E-Mail: maria.fasshauer@sanktgeorg.de

#### Interessenkonflikt

Die Autorin erklärt, dass sie sich bei der Erstellung des Beitrags von keinen wirtschaftlichen Interessen leiten ließ. Sie legt folgende potenzielle Interessenkonflikte offen: Bis 2018 Honorare für Vorträge, Advisory Boards sowie Reisekostenunterstützung für wissenschaftliche Kongresse durch die Unternehmen CSL Behring (Marburg), Octapharma (Langenfeld) und Baxter/Shire Deutschland (Berlin). Der Verlag erklärt, dass die inhaltliche Qualität des Beitrags von zwei unabhängigen Gutachtern geprüft wurde. Werbung in dieser Zeitschriftenausgabe hat keinen Bezug zur CME-Fortbildung. Der Verlag garantiert, dass die CME-Fortbildung sowie die CME-Fragen frei sind von werblichen Aussagen und keinerlei Produktempfehlungen enthalten. Dies gilt insbesondere für Präparate, die zur Therapie des dargestellten Krankheitsbildes geeignet sind.

## Wie Infektionen auf Störungen des Immunsystems hinweisen können

FIN gültig bis 11.03.2022:

PH22N11Y

Teilnehmen und Punkte sammeln können Sie

- als e.Med-Abonnent\*in von SpringerMedizin.de
- als registrierte\*r Abonnent\*in dieser Fachzeitschrift
- zeitlich begrenzt unter Verwendung der abgedruckten FIN.



Dieser CME-Kurs ist auf [SpringerMedizin.de/CME](https://www.springermedizin.de/CME) zwölf Monate verfügbar. Sie finden ihn, wenn Sie die FIN oder den Titel in das Suchfeld eingeben. Alternativ können Sie auch mit der Option „Kurse nach Zeitschriften“ zum Ziel navigieren oder den QR-Code links scannen.

**? Unter dem Akronym „ELVIS“ sind Warnhinweise auf eine pathologische Infektionsanfälligkeit zusammengefasst. Welcher Aspekt gehört dazu?**

- Erreger
- Latenzzeit
- Vakzine
- Inkubationszeit
- Sensitivität

**? Welche Zellen gehören zur erworbenen (adaptiven) Immunität?**

- Neutrophile Granulozyten
- Eosinophile Granulozyten
- T-Lymphozyten
- Makrophagen
- Basophile Granulozyten

**? Welche Aussage zum erworbenen (adaptiven) Immunsystem trifft zu?**

- Die Komponenten des erworbenen Immunsystems wehren Erreger antigenunspezifisch ab.
- Komponenten des erworbenen Immunsystems kommen nur in sekundären lymphatischen Organen vor.
- Gedächtnis-T-Zellen bilden spezifische Antikörper (Immunglobuline).
- T- und B-Lymphozyten sind zur Ausbildung eines „immunologischen Gedächtnisses“ in der Lage.
- Makrophagen und Granulozyten sind vor allem durch ihre immunologische Gedächtnisfunktion charakterisiert.

**? Welche Aussage zu angeborenen Störungen des Immunsystems trifft zu?**

- Es handelt sich dabei um häufige Krankheitsbilder, meist iatrogenen Genese.
- Sie sind grundsätzlich nicht durch pathologische Infektionsanfälligkeit gekennzeichnet.
- Die Therapie der Wahl ist eine sofortige hämatopoetische Stammzelltransplantation.
- Es bedarf prinzipiell keiner genetischen Untersuchung, um eine konkrete angeborene Störungen des Immunsystems zu identifizieren.
- Eine kausale Assoziation zwischen Infektionen durch bestimmte Erreger und einer angeborenen Störung des Immunsystems kann hinweisend für die Art der immunologischen Störung sein.

**? Welche Aussage zur Infektionsanfälligkeit für extrazelluläre Bakterien trifft zu?**

- S. aureus* ist so gut wie nie ein „Problemkeim“ bei Patienten mit Hyper-IgE-Syndrom.
- Streptococcus pneumoniae* sowie *Haemophilus influenzae* sind typische Erreger bei Patienten mit Antikörperbildungsstörungen.
- Staphylokokkeninfektionen werden selten bei Patienten mit septischer Granulomatose gefunden.
- Invasive *S.-aureus*-Infektionen sind

kennzeichnend für die physiologische Infektionsanfälligkeit.

- Störungen der Phagozytose stellen kein Problem in der Abwehr extrazellulärer Bakterien dar.
- ? Welche Aussage zur Infektionsanfälligkeit für intrazelluläre Bakterien trifft zu?**
- Eine BCG-Impfung verhindert bei Immundefektpatienten immer eine Tuberkulose-Erkrankung.
  - Antikörpermangelkrankungen fallen insbesondere durch atypische Mykobakteriosen auf.
  - Störungen in der IFN- $\gamma$ -Achse können sich mit mykobakteriellen Infektionen manifestieren.
  - T-Zellen sind nicht an der Elimination von Mykobakterien beteiligt.
  - Invasive Meningokokkeninfektionen treten so gut wie nie bei Störungen der terminalen Komplementfaktoren auf.
- ? Welche Aussage über Infektionsanfälligkeit für Pilze trifft zu?**
- An der Abwehr von Pilzen sind v. a. Phagozyten, T-Zellen sowie verschiedene Interleukine (z. B. IL17) beteiligt.
  - Spezifische Antikörper wirken immunologisch ausschließlich in der Abwehr von Pilzinfektionen.
  - Polytope und invasive Candida-Infektionen sind besonders jenseits des Säuglingsalters bei immunkompetenten Kindern typisch.

Dieser CME-Kurs wurde von der Bayerischen Landesärztekammer mit zwei Punkten in der Kategorie I (tutoriel unterstützte Online-Maßnahme) zur zertifizierten Fortbildung freigegeben und ist damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70% der Fragen richtig beantwortet werden. Pro Frage ist jeweils nur eine Antwortmöglichkeit zutreffend. Bitte beachten Sie, dass Fragen wie auch Antwortoptionen online abweichend vom Heft in zufälliger Reihenfolge ausgespielt werden.

Bei inhaltlichen Fragen erhalten Sie beim Kurs auf [SpringerMedizin.de/CME](https://www.springermedizin.de/CME) tutorielle Unterstützung. Bei technischen Problemen erreichen Sie unseren Kundenservice kostenfrei unter der Nummer 0800 7780777 oder per Mail unter [kundenservice@springermedizin.de](mailto:kundenservice@springermedizin.de).

- Patienten mit septischer Granulomatose und Hyper-IgE-Syndrom sind praktisch nicht von Pilzinfektionen betroffen.
- Pneumocystis-jirovecii-Pneumonien treten nur bei sekundären Immundefekten auf.
- ? Welche Aussage zur Infektionsanfälligkeit für Protozoen trifft zu?**
  - Infektionen durch Protozoen werden in der Definition der pathologischen Infektionsanfälligkeit nicht erfasst.
  - Protozoen sind nur „Reisekeime“ und spielen bei Patienten mit angeborenen Störungen des Immunsystems keine Rolle.
  - Infektionen mit Protozoen sind charakteristisch für die physiologische Infektionsanfälligkeit des Kleinkindes.
  - Die Anfälligkeit für Lamblieninfektionen als Ursache chronischer Durchfälle bei Patienten mit Antikörpermangel wird auf die gestörte Produktion mukosaler IgA-Antikörper zurückgeführt.
- Patienten mit Hyper-IgM-Syndrom fallen nicht durch eine pathologische Infektionsanfälligkeit auf.
- ? Welche Aussage zur Infektionsanfälligkeit für Viren trifft zu?**
  - Virusinfektionen sind nie hinweisend auf angeborene Störungen des Immunsystems.
  - Die physiologische Infektionsanfälligkeit ist durch invasive Virusinfektionen charakterisiert.
  - Bei Patienten mit X-linked Agammaglobulinämie werden quasi nie invasive Virusinfektionen beschrieben.
  - NK-Zellen spielen in der Virusabwehr nur eine untergeordnete Rolle.
  - Die T-Zell-vermittelte Immunität, insbesondere durch CD4-T-Helferzellen, sowie die IFN- $\alpha$ - und IFN- $\beta$ -Achsen sind essenziell für die Virusabwehr.
- ? Welche Aussage zu Infektionen mit SARS-CoV-2 trifft zu?**
  - Genvarianten, die die Typ-I- und -III-IFN-vermittelte Immunität regulieren, sind als seltene Ursache schwerer COVID-19-Verläufe gefunden worden.
  - Schwere COVID-19-Verläufe sind bisher nicht bei Immundefektpatienten beschrieben worden.
  - Der Nachweis neutralisierender Autoantikörper gegen Typ-I-IFN- $\alpha$ 2 und IFN- $\omega$  ist ein protektiver Faktor vor schweren COVID-19-Verläufen.
  - Patienten aller Untergruppen spezifischer Störungen des Immunsystems haben ein gleich hohes und extrem erhöhtes Risiko, schwer an SARS-CoV-2 zu erkranken.
  - Fehlende B-Zellen sind der einzige Risikofaktor für einen schweren COVID-19-Verlauf.

## Aktuelle CME-Kurse aus der Pädiatrie

### ► Auf der Suche nach dem „Superfood“ für Babys – Neugeborenen- und Säuglingsernährung

aus: Pädiatrie 6/2021  
 von: Kristina Kampmann  
 zertifiziert bis: 13.12.2022  
 CME-Punkte: 2

### ► Wichtige Aspekte zur Medikamentensicherheit bei Kinder- notfällen

aus: Monatsschrift Kinderheilkunde Ausgabe 12/2021  
 von: Jost Kaufmann, Antje Neubert, Florian Hoffmann, Philipp Jung  
 zertifiziert bis: 3.12.2022  
 CME-Punkte: 3

### ► Von A wie Adenoiden bis O wie Otitis externa – Wichtige HNO-Krankheitsbilder in der Pädiatrie

aus: Pädiatrie 5/2021  
 von: Marlene C. Wigand, Franziska Stupp, Jörg Lindemann  
 zertifiziert bis: 14.10.2022  
 CME-Punkte: 2

Diese Fortbildungskurse finden Sie, indem Sie den Titel in das Suchfeld auf [SpringerMedizin.de/CME](http://SpringerMedizin.de/CME) eingeben. Zur Teilnahme benötigen Sie ein Zeitschriften- oder ein e.Med-Abo.

Effizient fortbilden, gezielt recherchieren, schnell und aktuell informieren – ein e.Med-Abo bietet Ihnen alles, was Sie für Ihren Praxis- oder Klinikalltag brauchen: Sie erhalten Zugriff auf die Premiuminhalte von SpringerMedizin.de, darunter die Archive von 99 deutschen Fachzeitschriften. Darüber hinaus ist im Abo eine Springer-Medizin-Fachzeitschrift Ihrer Wahl enthalten, die Ihnen regelmäßig per Post zugesandt wird.

Als e.Med-Abonnent\*in steht Ihnen außerdem das CME-Kursangebot von SpringerMedizin.de zur Verfügung: Hier finden Sie aktuell über 550 CME-zertifizierte Fortbildungskurse aus allen medizinischen Fachrichtungen!

Unter [www.springermedizin.de/eMed](http://www.springermedizin.de/eMed) können Sie ein e.Med-Abo Ihrer Wahl und unser CME-Angebot 14 Tage lang kostenlos und unverbindlich testen.

