

Internist 2009 · 50:150–159
 DOI 10.1007/s00108-008-2207-8
 Online publiziert: 21. Dezember 2008
 © Springer Medizin Verlag 2008

Schwerpunktherausgeber

P.H. Itin, Basel
 U.R. Hengge, Düsseldorf
 M. Battegay, Basel

P.H. Itin¹ · M. Battegay²

¹ Dermatologie, Universitätsspital, Basel

² Klinik Infektiologie und Spitalhygiene, Universitätsspital, Basel

Haut- und Schleimhautinfektionen bei Immunsuppression

Schutzfunktion der Haut

Die Haut ist ein Grenzorgan zur Umwelt, damit ist ihre Oberfläche kontinuierlich physikalischen, chemischen, aber auch mikrobiologischen Attacken ausgesetzt. Die Hauptaufgabe des Integuments (Haut und Anhangsgebilde) besteht in einer umfassenden Schutzfunktion. Die Barrierefunktion wird vorwiegend durch das Stratum corneum aufrecht erhalten [16].

Die Hauptaufgabe des Integuments besteht in einer umfassenden Schutzfunktion

Ein weiterer wichtiger Schutzfaktor der Haut besteht in einem sauren pH-Wert im physiologischen Zustand. Wir sprechen von einem Säuremantel der Haut. Neue Untersuchungen haben gezeigt, dass mit zunehmendem Alter die Hautoberfläche basischer wird, was zahlreiche Rückwirkungen auf die Hautphysiologie hat [7]. Durch einen basischen pH-Wert der Hautoberfläche wird der Lipidmantel, der sich durch Schweiß- und Talgabsorption aufbaut, stärker degradiert und führt deshalb zu einer trockenen Haut. Die trockene Haut ihrerseits verbessert die Adhärenzmöglichkeit von Mikroben und zusätzlich führt die raue Hautoberfläche zu einer einfacheren Besiedelung. Psychostress konnte kürzlich als Ursache für eine gestörte Lipidsekretion in den Interzellularraum der Korneozyten dokumentiert werden [1].

Die Haut schützt sich über verschiedenste Mechanismen, um die Homöostase der nosokomialen Keime in Balance

zu halten. In den letzten Jahren wurden die Defensine und Cathelicidine als natürliches Antibiotikum in der Epidermis entdeckt. Diese Proteine sind außerordentlich stark antimikrobiell wirksam, sowohl gegen Bakterien, Pilze und Viren. Verschiedene Faktoren, sowohl genetischer Art (atopischer Dermatitis), als auch erworbener Form (Psychostress) führen zu einer dramatischen Reduktion der Cathelicidine und Defensine mit entsprechend verstärkter Infektallfälligkeit. Neben der antimikrobiellen Wirkung verursachen die Defensine und Cathelicidine auch eine starke Zytokinfreisetzung wie z. B. bei der Psoriasis.

Die Haut ist ein Milieu, welches zu einer kontrollierten mikrobiologischen Flora führt. Die gesunde Haut unterstützt das Wachstum von komensalen Bakterien und Pilzen. Diese Normalflora schützt den Wirt vor pathogenen Keimen. Umwelteinflüsse und lokale Faktoren, wie auch die Immunität des Wirtes, interferieren mit der Adhärenz und Virulenz von Hautkeimen [6].

Zelluläre Abwehrmechanismen

Mindestens 4 verschiedene Zelltypen können in der menschlichen Epidermis bei der Abwehr von mikrobiologischen Attacken mithelfen. Die Keratinozyten können über die Toll-like-Rezeptoren die kutane Homöostase regulieren und die in der Epidermis vorhandenen Langerhanszellen sowie die Melanozyten und die T-Lymphozyten interagieren mit den Toll-like-Rezeptoren und der Zytokinmaschinerie. Antimikrobielle Substanzen in der

Epidermis umfassen die Komplementkaskade, Defensine, Cathelicidine, Zytokine, Chemokine und reaktive Sauerstoffradikale.

Störungen der Hautschutzmechanismen

Patienten mit genetischer oder erworbener Immunsuppression, z. B. im Rahmen einer Organtransplantation mit entsprechender Abstoßungsprophylaxe durch Immunsuppressiva, Patienten unter Chemotherapie oder solche mit einer HIV-Infektion, haben gegenüber der Normalbevölkerung ein deutlich erhöhtes Risiko, zahlreiche entzündliche Dermatosen sowie Haut- und Schleimhautinfektionen zu entwickeln (Abb. 1; Infobox 1; [11]). Unter den gutartigen Veränderungen sind Nebenwirkungen der Immunsuppressiva häufig, wie etwa Steroidakne, die Gingivahypertrophie und der übermäßige Haarwuchs bei Therapie mit Ciclosporin oder der Haarverlust bei The-

Tab. 1 Die häufigsten dermatologischen Probleme bei HIV-Patienten

| | |
|--------------------------|-------|
| Xerodermie | 48,1% |
| Fadenpilzkrankungen | 43,6% |
| Candidastomatitis | 41,7% |
| Seborrhoische Dermatitis | 35,3% |
| Verrucae vulgares | 28,8% |
| Follikulitis | 25,3% |
| Herpes simplex | 14,9% |
| Condylomata acuminata | 12,4% |
| Mollusca contagiosa | 11,0% |

Daten aus der prospektiven HIV-Studie Basel.

Hier steht eine Anzeige.





Abb. 1 ▲ Skabies unter Immunsuppression



Abb. 2 ▲ Ulzerierendes Lippenkarzinom bei Nierentransplantiertem



Abb. 3 ▲ Plattenepithelkarzinom am Ohr bei Nierentransplantiertem



Abb. 4 ▲ Multiple Präkanzerosen und Plattenepithelkarzinome an Handrücken bei Nierentransplantiertem unter chronischer Immunsuppression

rapie mit CellCept® (Mycophenolat Mofetil).

Parallel zur gesteigerten Überlebenszeit dieser Patientengruppe unter chronischer Immunsuppression zeigt sich ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Malignomen, insbesondere der epithelialen Hauttumoren (■ Abb. 2, 3). Bei Immunsupprimierten ist die onkogene Wirkung von zahlreichen Viren im Zusammenhang mit der erhöhten Malignomentwicklung gut dokumentiert [5]. So entwickeln innerhalb der ersten 5 Jahre nach Nierentransplantation beispielsweise 40% der Patienten prä-maligne und maligne Tumoren der Haut (■ Abb. 4).

Neben der Malignitätsentstehung zeigt die immunsupprimierte Population ein deutlich erhöhtes Risiko für Hautinfektionen [12]. Bei 4 von 5 Organtransplantierten beispielsweise treten Hautinfektionen auf. Die Häufigkeit sowie das Erregerspektrum ist abhängig von der Ursache der Immunsuppression und der Zeitachse

[18]. Zum Beispiel nach Organtransplantationen finden sich im ersten Monat besonders häufig Wundinfektionen und Pyodermie mit *Staphylococcus aureus*. Zusätzlich zeigen diese Patienten oft eine Reaktivierung von Herpes-Virus-Typ 6 und 7 sowie Herpes simplex. Zwischen dem 2. und 5. Monat nach Transplantation können ungewöhnliche Hautinfektionen wie z. B. Nokardiosen auftreten und es werden auch gehäuft Herpes-zoster-Manifestationen und Zytomegalie-Virus-Reaktivierungen gesehen. Zusätzlich findet sich in diesem Zeitintervall auch eine vermehrte klinische Manifestation von HPV-induzierten Warzen. Im weiteren Verlauf entwickeln die Patienten mit Organtransplantationen nicht selten Mykosen, insbesondere mit *Candida*, *Aspergillus* und *Malassezia furfur* und es kann überzufällig gehäuft zur Entwicklung von Kaposi-Sarkomen, bedingt durch eine Herpesvirus Typ 8-Infektion kommen und auch die EBV-induzierten Lymphome sind bei die-

ser Population gehäuft (■ Abb. 5). Anogenitale Dysplasien im Rahmen von onkogenen HPV-Infektionen sind ebenfalls eine gehäufte Problemstellung bei dieser Patientengruppe.

Hautveränderungen bei HIV-Infektion

HIV-Infizierte haben gegenüber der Normalbevölkerung ein deutlich erhöhtes Risiko, Hauterkrankungen zu entwickeln [3]. Eine große Zahl von infektiösen und nicht-infektiösen Haut- und Schleimhauterkrankungen sind bei diesem Kollektiv gehäuft und einzelne Pathologien gelten als Markerzeichen für eine zunehmende Immundefizienz. Manchmal führt das Auftreten opportunistischer Haut- und Schleimhautinfektionen sogar zur Diagnose einer bisher unerkannten HIV-Infektion.

Obwohl keine der dermatologischen Komplikationen pathognomonische Bedeutung hat, müssen z. B. die orale Haar-

Hier steht eine Anzeige.





Abb. 5 ◀ Nierentransplantiertes mit Non-Hodgkin-Lymphom



Abb. 6 ◀ Orale Haarleukoplakie



Abb. 7 ◀ Großflächige Tinea corporis mit typischer Randbetonung

- Bei 10% der HIV-Infizierten wird die Erstdiagnose durch Veränderungen an der Haut- oder Schleimhaut gestellt.

Da sich bei schwerer Immunsuppression die dermatologischen Befunde atypisch präsentieren, sollte bei dieser Patienten-Gruppe großzügig biopsiert werden. Die Hälfte des Biopsats sollte auch mikrobiologisch untersucht werden. Dies gilt besonders für:

- knotige Hautveränderungen,
- pustulöse Hautveränderungen,
- ulzeröse Prozesse.

Nach Einführung der kombinierten antiretroviralen Therapie (ART) Mitte der 1990er Jahre ist aufgrund der robusteren Immunantworten die Inzidenz von Haut- und Schleimhautmanifestationen, z. B. Kandidose und Kaposi-Sarkom, deutlich gesunken (▣ Tab. 2). Erstaunlicherweise sind aber HPV-assoziierte Veränderungen unter ART im Ansteigen, und die Zahl der Analkarzinome hat von 35/100.000 in der Vor-ART-Periode auf 100/100.000 deutlich zugenommen. Hierbei fand sich bei Männern ein 60-fach erhöhtes relatives Risiko für das Analkarzinom bzw. bei Frauen ein 4,6-fach erhöhtes relatives Risiko für das Zervixkarzinom. Für diesen Anstieg ist möglicherweise ein Immunrekonstitutionsphänomen verantwortlich und/oder die Tatsache, dass die Lebensverlängerung Jahrzehnte beträgt und somit Patienten mit zunehmendem Alter ein Karzinom erleiden können [9, 10].

Mukokutane Veränderungen bei Immunsuppression

Xerodermie

Die Entwicklung von extrem trockener Haut (Xerodermie) war bei unserer prospektiven Studie zum Auftreten von Hautveränderungen bei HIV-Infizierten der häufigste pathologische Hautbefund [15]. Es wird diskutiert, ob die sehr früh auftretende Malabsorption bei HIV-Patienten eine pathogenetische Bedeutung hat. Zusätzlich konnte auch gezeigt werden, dass die epidermalen Nervenendigungen zahlenmäßig zunehmen und diese evtl. eine Rückwirkung auf den Talgfluss haben könnten [17]. Trockene Haut

leukoplakie (▣ Abb. 6), die orale Kandidose bzw. die eosinophile Follikulitis Ofuji oder ein Herpes zoster, v. a. falls mindestens über 2 Dermatome ausgedehnt, an eine HIV-Infektion denken lassen. Der Verdacht auf eine mögliche HIV-Infektion ergibt sich auch, wenn die aufgetretenen Dermatosen atypisch in Bezug auf initiale Manifestation, Ausdehnung, Verlauf oder Ansprechen auf die Therapie sind.

Parallel zur reduzierten Immunlage zeigt sich unter der chronischen viralen Immunsuppression ein signifikant

erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Malignomen, insbesondere von Kaposi-Sarkomen und Non-Hodgkin-Lymphomen, welche sich nicht selten an der Haut manifestieren. Epitheliale Malignome sind besonders in den Übergangsepithelien der Mundschleimhaut und der Perianalregion gehäuft, bedingt durch eine Proliferation onkogener humaner Papillomviren (HPV). Aus diesem Grund gehört die Inspektion der Perianalhaut und der Mundschleimhaut zu jeder Kontrolluntersuchung von HIV-Infizierten.

Infobox 1 Kennzeichen mukokutaner Manifestationen unter Immunsuppression

- Ungewöhnliche klinische Präsentation
- Atypischer Verlauf
- Ungenügendes Ansprechen auf konventionelle Therapien

führt zu Juckreiz, weshalb eine Behandlung dieses Zustands für die Erhaltung der Lebensqualität dieser Patienten wichtig ist. In einer kürzlich publizierten Studie war die Hauttrockenheit bei HIV-Infizierten eindeutig mit erniedrigter CD₄-Zellzahl assoziiert [14]. Auch andere Formen von Immunsuppression zeigen nicht selten eine Xerodermie.

Pruritus ist ein oft plagues Leitsymptom und das häufige Auftreten von pruritischen Papeln bei HIV-Infektion wurde durch eine übersteigerte Reaktion auf Insektenstiche erklärt. Die klinisch nicht veränderte Haut bei HIV-Infizierten zeigt eine deutliche Vermehrung von CD₈-Zellen in der Epidermis, was zu einem höheren Zytokinlevel und somit zu einer größeren Entzündungsbereitschaft der Haut führt. Die bei HIV-Patienten häufige pruriginöse und papulöse Dermatose zeigt unter kombinierter ART eine deutliche Besserung [4].

Fadenpilzkrankungen

Fadenpilzkrankungen können sich bei Immunsupprimierten stärker ausbreiten und deshalb zu ungewöhnlichen Bildern führen. Die weißliche oberflächliche Nagelmykose gilt als Marker für eine Immunsuppression [2]. Die Tinea der Haut ist gekennzeichnet durch randbetonte Rötung, Schuppung und zentrifugale Wachstumstendenz (■ **Abb. 7**). Dabei zeigt sie eine atypische Präsentation mit Pusteln und großflächiger Ausbreitung. Großflächige Fadenpilzkrankungen, Tinea lamellosa sicca (Handflächen, Fußsohlen), Nagelmykosen und Pilzkrankungen im behaarten Kopf benötigen eine Systemtherapie.

Candidastomatitis

Die Candida-Infektion der Mundregion manifestiert sich als erosive Perlèche, pseudomembranöse, atroph-erythematöse oder hyperplastische Form (■ **Abb. 8**).

Zusammenfassung · Abstract

Internist 2009 · 50:150–159 DOI 10.1007/s00108-008-2207-8
© Springer Medizin Verlag 2008

P.H. Itin · M. Battegay

Haut- und Schleimhautinfektionen bei Immunsuppression

Zusammenfassung

Die Haut besitzt physikalische, chemische und immunologische Faktoren, um die inneren Organe zu schützen. Zusätzlich verhindert eine physiologische mikrobiologische Hautflora die Ausbreitung pathogener Keime. Eine konstitutionelle oder erworbene Immunsuppression zeigt Rückwirkungen auf diese Parameter. Erworbene Immunsuppressionen werden vorwiegend medikamentös verursacht, z. B. um eine Organabstoßung nach Transplantation zu vermeiden. Das HI-Virus führt unbehandelt ebenfalls meist zu einer ausgeprägten Abwehrschwäche. Patienten mit schwerer Immunsuppression zeigen nicht selten sehr atypische Manifestationen mukokutaner Infektionen, sodass die Indikation zur Biopsie mit gleichzeitiger Asservierung eines Gewebeteils für mikrobiologische Kulturen großzügig gestellt werden

sollte. Neben akuten Infektionen sind auch Langzeitauswirkungen durch onkogene Viren zu berücksichtigen, wie z. B. Epitheliome durch HPV, Kaposi-Sarkome durch HHV8 und Lymphome durch EBV. Indikator dermatosen können auf das Vorliegen einer Immunschwäche hinweisen. So wird die orale Haarleukoplakie besonders bei AIDS-Patienten beobachtet, kann aber auch bei anderweitig verursachter Immundefizienz auftreten. Diese Übersicht beschreibt die Pathophysiologie der Hautschutzmechanismen und zeigt typische Infektionen der Haut und Schleimhaut, welche gehäuft bei Immunsuppression auftreten.

Schlüsselwörter

Abwehrschwäche · Hautinfektionen · Onkogene Viren · HIV · Organtransplantation

Mucocutaneous infections in immunosuppression

Abstract

The skin has several physical, chemical and immunological properties which help to protect the internal organs. In addition, there is a physiological colonisation of commensal microbes which help to suppress the expansion of pathogenic germs on the skin. Genetic or acquired immunodeficiency will have an impact to these factors. Drug induced immunodeficiency is common in organ transplanted patients with the aim to prevent organ rejection. HIV infection most commonly leads without therapy to marked immune suppression. Such patients with prolonged immunodeficiency often develop atypical manifestation of mucocutaneous infections. Therefore such patients should be biopsied liberally and besides the conventional histology a part of the biopsied tissue should be used for microbiological cultures. In addition to acute

infections of the skin, long-term effects of oncogenic viruses have to be taken in account which can lead to epithelial cancers (HPV), Kaposi sarcomas (HHV8) and lymphomas (EBV). There are mucocutaneous markers for immunosuppression such as oral hairy leukoplakia, which are commonly seen in AIDS patients but may also be observed in otherwise chronically immune suppressed patients. This work gives an overview to the pathophysiology of skin protection and describes typical mucocutaneous infections in immune suppressed patients.

Keywords

Immune suppression · Mucocutaneous infections · Oncogenic viruses · HIV · Organ transplant



Abb. 8 ◀ Soorostomatitis unter Immunsuppression



Abb. 9 ◀ Erosiver und persistierender Herpes simplex bei Patient mit Leukämie



Abb. 10 ◀ HPV-Verrukose bei HIV-positivem Patienten

Eine Candidastomatitis ohne begleitende Ösophagitis kann lokal behandelt werden (Amphotericin-Lutschtabletten), großflächige Formen und Ösophagusbeteiligung benötigen eine Systemtherapie mit Diflucan. Bei chronisch rezidivierendem Verlauf kann eine wöchentliche Prophylaxe mit 150 mg Diflucan sinnvoll sein.

Seborrhoische Dermatitis

Die seborrhoische Dermatitis manifestiert sich bei Immunsupprimierten großflächig mit anulären Herden. Oft erinnert die Klinik auch an eine Psoriasis. Die Therapie ist stets lokal. Bei starker Entzündung kann für 2 Tage ein mildes Steroid eingesetzt werden und dann 2-mal täglich Ketokonazolcreme. Gerade die seborrhoische Dermatitis kann sich nach Beginn einer kombinierten ART

bei HIV-Patienten zuerst verstärken, da die wieder entstandene Immunität zur stärkeren Entzündung führen kann.

Verrucae vulgares

Verrucae vulgares verlaufen sehr therapieresistent und heilen meist nur bei Verbesserung der Immunlage ab. Je tiefer die CD₄-Zahl ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Warzen. Unblutige lokale Therapieverfahren werden bei HIV-Infizierten aus epidemiologischen Gründen bevorzugt. Meist wird die Kryochirurgie angewendet, neuerdings auch ein Immunmodulator (Imiquimod) als Lokalthherapie eingesetzt.

Folikulitis

Bei Immunsupprimierten gibt es verschiedene Formen der Follikulitis, sodass eine genaue Diagnostik notwendig ist. Mikrobielle Ursachen sind vorwiegend Staphylokokken, Pseudomonas und *Demodex folliculorum*. Auch follikuläre Virusmanifestationen wie z. B. Herpes simplex können sich als Follikulitis klinisch manifestieren. Eine aseptische Form bei Immunsupprimierten ist die eosinophile Follikulitis.

Herpes simplex

Bei Patienten mit deutlichem Immundefizit zeigt sich eine Herpes-simplex-Infektion meist als chronisch ulzierender Prozess.

— Entsprechend muss bei jeder Ulzeration bei HIV-positiven Patienten ein Herpesnachweis durchgeführt werden.

T-regulatorische Zellen sind für die frühe Immunabwehr viraler Infektionen verantwortlich [13]. Ein Herpes simplex heilt bei Patienten mit schwerer Immunsuppression meist nicht spontan ab (▣ **Abb. 9**), sodass systemische Virostatika eingesetzt werden müssen (Valaciclovir: Valtrex®, Famciclovir: Famvir®).

Condylomata acuminata

Spitze Kondylome (Feigwarzen) sind wie die vulgären Warzen durch HPV verurs-

Hier steht eine Anzeige.



Tab. 2 Auswirkung der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) auf die Prävalenz von Hautveränderungen

| Hautveränderung | Vor HAART | Nach HAART |
|--------------------------|-----------|------------|
| Candidastomatitis | 41,7% | 12,0% |
| Orale Haarleukoplakie | 34,2% | 4,3% |
| Seborrhoische Dermatitis | 32,5% | 13,0% |
| Follikulitis | 21,8% | 10,9% |
| Reaktive Luesserologie | 10,9% | 18,5% |

Fazit für die Praxis

Die langfristige Prognose hat sich für Patienten mit Immunsuppression (z. B. transplantierte oder HIV-infizierte Menschen) deutlich verbessert. Durch die Störung der physiologischen Schutzfunktion der Haut leiden diese Patienten häufig unter Hautveränderungen:

- ▶ Jeder immunsupprimierte bzw. transplantierte oder HIV-infizierte Patient braucht eine jährliche dermatologische Kontrolle der gesamten Haut und Schleimhaut.
- ▶ Bei Auftreten von verdächtigen Befunden sollten die Kontrollen häufiger erfolgen und die Indikation zur bioptischen Diagnostik und aggressiveren Therapie großzügig gestellt werden.
- ▶ Die wichtigsten dermatologischen Affektionen bei Immunsuppression sollten bekannt sein.
- ▶ Die richtigen diagnostischen Schritte sind frühzeitig zu unternehmen: z. B. HIV-Test bei einer Markerkrankheit für HIV (orale Haarleukoplakie, orale Kandidose etc.) oder Diagnostik für Herpes simplex bei Verdacht auf eine atypische Herpesmanifestation.
- ▶ Eine frühzeitige therapeutische Intervention kann entscheidend sein, um die Prognose hinsichtlich der Funktion, aber auch *quo ad vitam* zu verbessern.

acht. Hier spielt meist HPV 6/11 oder 16/18 eine Rolle, während bei den Verrucae vulgares HPV 1–4 bedeutsam sind. Condylomata acuminata verlaufen bei Immunsupprimierten sehr therapieresistent und heilen meist nur bei Verbesserung der Immunlage ab (▣ Abb. 10). Die CO₂-Lasertherapie oder Kryochirurgie bzw. Immunmodulation durch Imiquimod-Lokaltherapie sind etablierte Therapieverfahren.

Mollusca contagiosa

Diese manifestieren sich als knotige Effloreszenzen und sind oft im Gesicht lokalisiert. Die Therapie der Wahl ist die Kryochirurgie (Cave: bei dunklen Rassen Hypopigmentierung). Eine Löffelentfernung ist ebenfalls möglich, es besteht aber die Gefahr der Kontamination bei HIV-Infizierten!

Kaposi-Sarkom

Das Kaposi-Sarkom wird gehäuft bei Immunsupprimierten beobachtet, insbesondere bei Nierentransplantierten und bei AIDS-Patienten. Unter Reduktion der Immunsuppression zeigt sich in der Regel eine deutliche Regredienz. Verursachend ist Herpesvirus Typ 8. Mit Verbesserung der Immunlage können Kaposi-Sarkome verschwinden. Neben der systemischen Chemotherapie sind Lokaltherapie mit Kryochirurgie, Röntgentherapie und Vindesin möglich.

Risiko für nekrotisierende Weichteilinfektionen

Ein erhöhtes Risiko für nekrotisierende Weichteilinfektionen haben Patienten, die älter als 50 Jahre sind und verschiedene Co-Morbiditäten aufweisen, wozu auch Immunsuppression sowie sys-

temische Kortikoidtherapie gezählt werden. Bei dieser Patientengruppe muss sowohl in Bezug auf Diagnostik und Therapie entsprechende Aufmerksamkeit geschenkt werden. Leitsymptome bei dieser schwersten Form der Weichteilinfekte sind der sehr starke lokalisierte Schmerz, Fieber und ein systemisch-toxisches Zustandsbild. Eine Eintrittspforte kann, aber muss nicht sichtbar vorhanden sein.

Chemotherapieinduzierte Infektionen

Nebenwirkungen von Chemotherapien manifestieren sich häufig an der Haut [8]. Dosisabhängig zeigen eine Vielzahl von Patienten vor allem Alopezie und Mukositis. Zusätzlich können im Rahmen einer Neutropenie verschiedene lebensgefährliche Infektionen entstehen und sich weiter ausbreiten. Aus diesem Grund sollten vor der Hochdosischemotherapie Infektherde wie z. B. kariöse Zähne saniert werden.

Bei vielen Krebskranken unter Chemotherapie oder nach Bestrahlungen im Kopf-Hals-Bereich treten gehäuft Infektionen der Schleimhaut auf. Besonders häufig kommt es zur Reaktivierung von Herpes simplex und zum Auftreten von Mundsoor (▣ Abb. 8). Entsprechende Kontrollen im Rahmen der Nachbetreuung sind wichtig, ebenso die frühzeitige Behandlung solcher Komplikationen.

Fazit für die Praxis

Korrespondenzadresse

Prof. P.H. Itin



Dermatologie, Universitätsspital
Petersgraben 4, 4031 Basel
peter.itin@unibas.ch

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Aberg KM, Radek KA, Choi EH et al. (2007) Psychological stress downregulates epidermal antimicrobial peptide expression and increases severity of cutaneous infections in mice. *J Clin Invest* 117: 3339–3349

2. Baran R, Faergemann J, Hay RJ (2007) Superficial white onychomycosis – a syndrome with different fungal causes and paths of infection. *J Am Acad Dermatol* 57: 879–882
3. Beltraminelli H, Itin PH (2006) Human immunodeficiency virus and dermatology – a focus on special diseases and a review of the literature. *G Ital Dermatol Venereol* 141: 267–277
4. Castelnovo B, Byakwaga H, Menten J et al. (2008) Can response of a pruritic papular eruption to antiretroviral therapy be used as a clinical parameter to monitor virological outcome? *AIDS* 22: 269–273
5. Cathomas G, Tamm M, McGandy CE et al. (1997) Transplantation-associated malignancies. Restriction of human herpes virus 8 to kaposi's sarcoma. *Transplantation* 64: 175–178
6. Chiller K, Selkin BA, Murakawa GJ (2001) Skin microflora and bacterial infections of the skin. *J Invest Dermatol Symp Proc* 6: 170–174
7. Choi EH, Man MQ, Xu P et al. (2007) Stratum corneum acidification is impaired in moderately aged human and murine skin. *J Invest Dermatol* 127: 2847–2856
8. Heidary N, Naik H, Burgin S (2008) Chemotherapeutic agents and the skin: An update. *J Am Acad Dermatol* 58: 545–570
9. Hirsch HH, Kaufmann G, Sendi P, Battegay M (2004) Immune reconstitution in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 38: 1159–1166
10. Hogg R, Lima V, Sterne JA Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (2008) Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet* 372: 293–299
11. Itin PH (2000) Checkup der Haut – wer und wann? *Therap Umschau* 57: 22–25
12. Itin PH, Frei R, Lautenschlager S et al. (1998) Cutaneous manifestations of *paecilomyces lilainus* infection induced by a contaminated skin lotion in patients who are severely immunosuppressed. *J Am Acad Dermatol* 39: 401–409
13. Kassiotis GOA, Kassiotis G, O'Garra A (2008) Immunology. Immunity benefits from a little suppression. *Science* 320: 1168–1169
14. Lee D, Benson CA, Lewis CE et al. (2007) Prevalence and factors associated with dry skin in HIV infection: the FRAM study. *AIDS* 21: 2051–2057
15. Schaub N, Gilli L, Ruffli Th et al. (1996) Epidemiologie von Hauterkrankungen bei HIV-infizierten Patienten: eine prospektive Kohortenstudie. *Schweiz Rundsch Med (PRAXIS)* 85: 1162–1166
16. Segre JA (2006) Epidermal barrier formation and recovery in skin disorders. *J Clin Invest* 116: 1150–1158
17. Tominaga M, Ozawa S, Tengara S et al. (2007) Intraepidermal nerve fibers increase in dry skin of acetone-treated mice. *J Dermatol Sci* 48: 103–111
18. Ulrich C, Hackethal M, Meyer T et al. (2008) Skin infections in organ transplant recipients. *J Dtsch Dermatol Ges* 6: 98–105

**Autoimmunität durch T-Zell Selektion verhindern
Damit sie nicht den eigenen Körper angreifen, müssen autoreaktive T-Zellen im Thymus aussortiert werden. Forscher der Ludwig-Maximilians-Universität München zeigten anhand eines Mausmodels, das die Autophagie im Thymusepithel eine wichtige Rolle in der T-Zell-Selektion spielt.**

T-Zellen sind ein wichtiger Bestandteil des Immunsystems, die Antigene von Bakterien und Viren auf der Oberfläche anderer Zellen erkennen und eine Immunantwort auf die Infektion einleiten. Die T-Zellen reifen im Thymus aus, wo sie verschiedene T-Zell-Rezeptoren zur Antigenerkennung erhalten. Damit alle potentielle Krankheitserreger erkannt werden können werden diese Rezeptoren in verschiedenen Varianten per Zufallsprinzip hergestellt. Die Konsequenz eines solchen Verfahrens ist jedoch, dass auch T-Zellen mit Rezeptoren produziert werden, die körpereigene Proteine erkennen. Gelangen solche T-Zellen in die Zirkulation, so wird eine Immunattacke gegen eigene Gewebe und Organe eingeleitet. Dies wiederum führt zu Autoimmunkrankheiten wie Typ 1 Diabetes, Multiple Sklerose, Morbus Crohn oder rheumatoider Arthritis führen. Um Schaden des eigenen Körpers zu verhindern, müssen diese autoreaktiven T-Zellen im Thymus aussortiert werden.

Wissenschaftler der Ludwig-Maximilians-Universität München zeigten nun anhand eines Mausmodels, dass Autophagie eine wichtige Rolle in der Aussortierung autoreaktiver T-Zellen spielt. Mäuse, in denen die Autophagie im Thymus gezielt ausgeschaltet wurde, zeigten ein gestörtes Immunsystem. In den Epithelzellen des Thymus werden körpereigene Proteine durch Autophagie zerlegt und die Bruchstücke auf der Zelloberfläche präsentiert. Die MHC II-Moleküle, die normalerweise für die Präsentation fremder Antigene zuständig sind, werden in diesem Fall zweckentfremdet, und präsentieren die körpereigenen Proteinfragmente. Sobald eine autoreaktive T-Zelle körpereigene Antigene erkennt wird der programmierte Zelltod eingeleitet. Funktioniert dieser Mechanismus nicht, so gelangen autoreaktive

T-Zellen in den Blutkreislauf, und von dort in einzelne Organe. Bei den Mäusen mit defekter Autophagie im Thymus wurden autoreaktive T-Zellen nicht aussortiert und drangen in verschiedene Organe ein, wo sie Gewebeschäden verursachten.

Literatur: Nedjic J, Aichinger M, Emmerich J (2008) Autophagy in thymic epithelium shapes the T-cell repertoire and is essential for tolerance. *Nature* 455: 396–400

Quelle: Ludwig-Maximilians-Universität München