

IMMUNOLOGIE

SCID-Screening im Neugeborenenalter

Was wir erkennen und warum die Haut weiterhin entscheidend ist

Henner Morbach, Würzburg

Primäre Immundefekte stellen eine wichtige Differenzialdiagnose bei infektiösen und entzündlichen Hauterkrankungen dar. Insbesondere schwere, ungewöhnliche oder therapieresistente Verläufe von Ekzemen können erste Hinweise auf eine zugrunde liegende Störung des Immunsystems geben. Mit der Einführung des Neugeborenen Screenings auf schwere T-Zell-Defekte steht seit wenigen Jahren ein effektives Instrument zur Früherkennung zur Verfügung. Dennoch bleibt die klinische Wachsamkeit unverzichtbar, da nur ein Teil der Immundefekte durch dieses Screening erfasst wird. Viele Immundefekte werden weiterhin erst im Verlauf durch klinische Symptome diagnostiziert, deren Warnzeichen erkannt werden müssen.

Überblick über primäre Immundefekte

Primäre Immundefekte (PID), heute auch unter dem Begriff *Inborn Errors of Immunity* (IEI) zusammengefasst, beschreiben eine große Gruppe genetisch bedingter Störungen des Immunsystems.

Neben Infektanfälligkeit treten häufig auch Störungen der Immunregulation auf, die sich unter anderem in Autoimmunphänomenen, (auto)inflammatorischen Symptomen oder auch allergischen Erkrankungen manifestieren. Die Haut ist dabei ein zentrales Zielorgan [2, 9].

Klinisch lassen sich Warnzeichen mithilfe der Akronyme „ELVIS“ (Infektanfälligkeit: Erreger, Lokalisation, Verlauf, Intensität und Summe) und „GARFIELD“ (Immudysregulation: Granulome, Autoimmunität, rezidivierendes Fieber, Ekzeme, Lymphoproliferation und Darmentzündung) strukturieren. Schwere oder therapieresistente Ekzeme, Erythrodermien im Neugeborenenalter, chronische Infektionen der Haut sowie ungewöhnliche entzündliche Hauterkrankungen sind typische Manifestationen an der Haut [5].

SCID

Pathophysiologie und Klinik

Der schwere kombinierte Immundefekt (SCID) umfasst eine Gruppe genetisch bedingter Erkrankungen, die durch eine gestörte Entwicklung der T-Zellen gekennzeichnet sind. Wegen der fehlenden funktionstüchtigen T-Zellen kommt es zu einem weitgehenden Ausfall der adaptiven Immunität, einschließlich der T-Zell-abhängigen B-Zell-Funktion; je nach bestehendem Defekt können zusätzlich NK-Zellen betroffen sein.

Beim atypischen SCID liegt in der Regel ein partieller Defekt der T-Zell-Entwicklung zugrunde, der durch hypomorphe Mutationen verursacht wird, welche eine Restfunktion des betroffenen Gens bzw. Proteins erhalten. Dies führt nicht zu einem vollständigen Fehlen von T-Zellen, sondern zu einer quantitativ und qualitativ eingeschränkten T-Zell-Neubildung. Die vorhandenen T-Zellen sind häufig oligoklonal expandiert, funktionell dysreguliert und können autoreaktive Eigenschaften aufweisen. Klinisch resultiert daraus eine Kombination aus Immundefizienz und ausgeprägter Immundysregulation.

Klinisch präsentieren sich Kinder mit SCID meist in den ersten Lebensmonaten mit schweren und/oder opportunistischen Infektionen (*Pneumocystis jirovecii*, *Candida spp.*, Virusinfektionen) sowie chronischer Diarrhö und Gedeihstörung. Besondere diagnostische Herausforderungen stellen atypische SCID-Formen dar, insbesondere das Omenn-Syndrom. Eine typische Symptomkonstellation besteht aus generalisierter Erythrodermie, schweren Ekzemen, Lymphadenopathie und Hepatosplenomegalie sowie in der orientierenden Laboruntersuchung einer Eosinophilie und einem stark erhöhten IgE. Diese Konstellation kann leicht als schwere atopische Dermatitis fehlinterpretiert werden und ist eine der wichtigsten Differenzialdiagnosen im Säuglingsalter [1, 6].

Bedeutung der frühen Diagnose

Die Prognose des SCID hängt entscheidend vom Diagnosezeitpunkt ab. Kinder, die vor Auftreten schwerer Infektionen diagnostiziert und behandelt werden, haben mit prophylaktischen Maßnahmen und kurativen Therapien eine Überlebensrate von >90%, während sich diese bei später Diagnose deutlich verschlechtert [1, 6]. Aufgrund dieses ausgepräg-

ten prognostischen Vorteils durch eine frühzeitige Diagnosestellung eignet sich SCID in besonderem Maße für ein Neugeborenen-Screening. Die Erkrankung erfüllt damit zentrale Kriterien für ein effektives Screeningprogramm, da eine früh erkannte und behandelte Erkrankung entscheidend den Krankheitsverlauf und das Überleben beeinflusst.

Grundpfeiler des Screenings bei Neugeborenen

Methodik

Das SCID-Screening – initial in den USA entwickelt und implementiert – ist heute auch fester Bestandteil des erweiterten Neugeborenen-Screenings in Deutschland und wird gemeinsam mit dem Screening auf andere Stoffwechsel- und Hormonerkrankungen durchgeführt [3, 4, 7, 8, 10]. Grundlage ist die Untersuchung einer Trockenblutkarte, die routinemäßig zwischen der 36. und 72. Lebensstunde aus der Ferse des Neugeborenen gewonnen wird.

Das Screening basiert auf der Bestimmung sogenannter *T-cell receptor excision circles* (TRECs). Diese entstehen als Nebenprodukte bei der Reifung von T-Zellen im Thymus. Man kann sich TRECs vereinfacht als „Abfallprodukte“ der genetischen Rekombination vorstellen, die notwendig ist, damit jede T-Zelle ihren individuellen T-Zell-Rezeptor erhält. Diese zirkulären Genabschnitte sind in normalen Umweltbedingungen stabil, weswegen deren Nachweis aus der herkömmlichen Trockenblutkarte erfolgen kann (Abb. 1).

Da TRECs nur in neu gebildeten, naiven T-Zellen vorkommen und sich bei der Zellteilung und Differenzierung in Gedächtniszellen nicht replizieren, sind sie ein indirekter Marker für die Aktivität des Thymus und damit für die Neubildung

von T-Zellen. Gesunde Neugeborene haben hohe TREC-Werte, während beim SCID die T-Zell-Neubildung stark eingeschränkt ist und entsprechend kaum oder keine TRECs nachweisbar sind.

Die Messung erfolgt mittels quantitativer Real-Time-PCR aus der Trockenblutkarte. Zusätzlich wird ein Kontrollgen bestimmt, um die Qualität der Probe sicherzustellen. Die Bewertung erfolgt anhand laborindividuell festgelegter Grenzwerte. Auffällige Befunde werden in „erniedrigt“ und „nicht nachweisbar“ unterteilt, wobei letztere eine sehr dringliche Abklärung erfordern (Abb. 1).

Ergebnis und Interpretation

Zu beachten ist, dass das Screening nur eine indirekte Messung der T-Zell-Zahl darstellt. Daher bedarf es zum einen einer Bestätigungsdagnostik. Bei Nachweis einer T-Zell-Lymphopenie muss zudem eine ätiologische Abklärung erfolgen, da auch andere Ursachen als ein SCID in Betracht kommen.

Das Screening identifiziert daher primär Zustände mit schwerer T-Zell-Lymphopenie [8]. Diese können beispielsweise bedingt sein durch:

- SCID
- syndromale Erkrankungen mit signifikantem Thymusdefekt (CHARGE-Syndrom, Mikrodeletion 22q11)
- Frühgeburtlichkeit
- sekundäre T-Zell-Lymphopenien (T-Zellverlust bei Chylothorax, Einnahme von Immunsuppressiva der Mutter während der Schwangerschaft)
- idiopathische T-Zell-Lymphopenien

Nicht erfasst werden hingegen Immundefekte, die nicht mit einer schweren T-Zell-Lymphopenie einhergehen, z. B.

Antikörpermangelsyndrome, Phagozytendefekte und Komplementdefekte. Auch sogenannte kombinierte Immundefekte fallen in dieses Spektrum. Diese sind weniger durch eine fehlende T-Zell-Entwicklung als vielmehr durch eine partielle Entwicklungsstörung oder funktionelle Störung der T-Zellen gekennzeichnet. Innerhalb dieser Gruppe finden sich zahlreiche Erkrankungen, die sich klinisch mit ausgeprägten atopischen Manifestationen und schweren Ekzemen präsentieren können. Zu den wichtigen Vertretern gehören die DOCK8-Defizienz mit ausgeprägten viralen Hautinfektionen und Ekzemen, das STAT3-assoziierte Hyper-IgE-Syndrom mit rezidivierenden Abszessen und charakteristischen Hautveränderungen sowie das Wiskott-Aldrich-Syndrom, das neben Ekzemen auch mit Thrombozytopenie und Infektanfälligkeit einhergeht. Ergänzend sind heterozygote Mutationen in *CARD11* hervorzuheben, die zur sogenannten CADINS-Erkrankung (*CARD11*-assoziierte Atopie mit dominanter Störung der NF-κB-Signalübertragung) führen können und sich häufig mit schwerer atopischer Dermatitis, Allergien und variabler Infektanfälligkeit präsentieren [2].

Zu beachten ist, dass das Screening kein generelles Screening auf Immundefekte ist und ein großer Teil der Erkrankungen nicht erfasst wird. Hierunter fallen auch die potenziell schwerwiegenden Immundefekte mit „atopischen Phänotyp“, die mit dem TREC-Screening nicht detektiert werden können.

Organisatorischer Ablauf in Deutschland

Nach einem auffälligen SCID-Neugeborenen-Screening erfolgt in Deutschland ein klar strukturierter diagnostischer und organisatorischer Ablauf, der eine rasche Abklärung und frühzeitige Therapieein-

da das therapeutische Vorgehen und die Prognose stark von der zugrunde liegenden Diagnose abhängen.

Frühe Therapie und Prophylaxe

Bereits beim Verdacht auf einen schweren T-Zell-Defekt (hochauffällige „urgent“ Screening-Befunde) müssen unverzüglich Schutzmaßnahmen eingeleitet werden, noch bevor die endgültige Diagnose gesichert ist. Ziel ist es, das Neugeborene vor potenziell lebensbedrohlichen Infektionen zu schützen.

Zu den wichtigsten Maßnahmen gehören:

- **Konsequenter Infektionsschutz:** Kontakt zu Personen mit akuten Infektionen – insbesondere Virusinfektionen – sollte strikt vermieden werden. Dies gilt auch für enge Kontaktpersonen im häuslichen Umfeld. Häufig erfolgt unmittelbar eine stationäre Aufnahme mit Umkehrisolation.
- **Stillverzicht bis zur Klärung des CMV-Status der Mutter:** Da CMV (Zytomegalie-Virus) über die Muttermilch übertragen werden kann, wird bei Verdacht auf SCID empfohlen, vorübergehend auf das Stillen zu verzichten, bis der CMV-Status der Mutter geklärt ist. Bei CMV-negativer Mutter kann das Stillen in der Regel fortgeführt werden.
- **Einleitung weiterer prophylaktischer Maßnahmen:** Hierzu gehören bei Nachweis eines schweren T-Zell-Defekts/SCIDs, medikamentöse antiinfektive Prophylaxen, Immunglobulinsubstitution sowie spezifische Hygienemaßnahmen.

Diese frühen Interventionen sind entscheidend, um Infektionen bis zur definitiven Therapie – insbesondere der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation als kurativer Maßnahme – zu verhin-

dern und dadurch die Prognose erheblich zu verbessern. In ausgewählten Fällen, in denen der SCID auf eine gestörte Thymusentwicklung zurückzuführen ist, ist eine Stammzelltransplantation jedoch nicht ausreichend wirksam. In diesen Situationen kann eine allogene Thymustransplantation erforderlich sein. Dieses hochspezialisierte Therapieverfahren wird weltweit derzeit nur an wenigen Zentren durchgeführt; in Europa steht es aktuell am Standort London zur Verfügung.

Auswertung des Screenings in Deutschland

Aktuelle Daten aus Deutschland zeigen exzellente Überlebensraten bei frühzeitig diagnostizierten und behandelten Patientinnen und Patienten [11]. Seit Einführung des Screenings im August 2019 wurden in Deutschland im Zeitraum bis 2021 nahezu 1,9 Millionen Neugeborene untersucht. Über 99,9% zeigten unauffällige Befunde, während bei etwa 1400 Neugeborenen initial erniedrigte TREC-Werte festgestellt wurden. Nach weiterführender Diagnostik bestätigte sich jedoch nur bei einem kleinen Teil eine relevante Erkrankung. Insgesamt wurden 88 Kinder mit angeborener T-Zell-Lymphopenie identifiziert. Darunter befanden sich 25 Patientinnen und Patienten mit klassischem SCID sowie 17 mit atypischen SCID-Formen, einschließlich Omenn-Syndrom. Zusätzlich wurden 46 Kinder mit syndromalen Erkrankungen diagnostiziert, bei denen eine T-Zell-Lymphopenie Teil des Krankheitsbildes ist.

Therapeutisch erhielten 26 Kinder eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation, meist innerhalb der ersten 4 Lebensmonate. Die Überlebensrate war mit etwa 96% exzellent. Zusätzlich kamen in mehreren Fällen Thymustransplantationen zum Einsatz.

Im Rahmen des Auswertungszeitraums wurde ein Patient mit SCID durch das TREC-basierte Neugeborenen-Screening nicht erfasst und stellte sich erst im weiteren klinischen Verlauf vor; zudem kam es in einem Fall nach einem unklaren Screeningbefund zu einem sogenannten Tracking-Verlust. Durch technische und organisatorische Verbesserungen der Screening- und Nachverfolgungsprozesse hat sich diese Situation in den Folgejahren deutlich verbessert. Nach aktueller Datenlage wurden in den letzten Jahren keine weiteren SCID-Fälle übersehen.

Bedeutung für die pädiatrische Allergologie

Das SCID-Screening stellt einen bedeutenden Fortschritt in der Früherkennung schwerer T-Zell-Defekte dar. Entscheidend ist jedoch, die Limitationen des Screenings zu berücksichtigen: Es erfasst ausschließlich Erkrankungen, die mit einer relevanten T-Zell-Lymphopenie einhergehen. Eine Vielzahl von Immundefekten, die sich klinisch auch über die Haut oder durch atopische Symptome manifestieren, bleibt daher im Screening unentdeckt. Hierzu zählen insbesondere kombinierte Immundefekte mit erhaltener T-Zellzahl, aber gestörter Funktion, wie die DOCK8-Defizienz, das STAT3-assoziierte Hyper-IgE-Syndrom oder heterozygote CARD11-assoziierte Erkrankungen. Diese können sich durch ausgeprägte Ekzeme, rezidivierende Hautinfektionen und eine hohe Virusanfälligkeit (z.B. Mollusca contagiosa, Herpesviren, HPV) manifestieren. Auch das Wiskott-Aldrich-Syndrom gehört in dieses Spektrum und ist klinisch durch die Trias aus Ekzem, Infektanfälligkeit und Thrombozytopenie gekennzeichnet. Ebenfalls nicht erfasst werden Phagozytendefekte wie die chronische Granulomatose (CGD), die sich durch

Übersicht. Hinweise zur klinischen Beurteilung in der pädiatrischen Allergologie

Ein unauffälliges SCID-Screening schließt einen Immundefekt keinesfalls aus; entscheidend ist die klinische Beurteilung. Neben den allgemeinen Warnhinweisen (ELVIS [Infektanfälligkeit: Erreger, Lokalisation, Verlauf, Intensität und Summe] und GARFIELD [Immunsregulation: Granulome, Autoimmunität, rezidivierendes Fieber, Ekzeme, Lymphoproliferation und Darmentzündung]) sind dabei die folgenden Befunde zu beachten:

- **Erythrodermie im Neugeborenen- oder frühen Säuglingsalter**
- **Früh beginnende, schwere oder therapieresistente Ekzeme**, insbesondere bei fehlendem Ansprechen auf Standardtherapie
- **Ausgeprägte oder multiple Allergien** (z. B. Nahrungsmittelallergien, Anaphylaxie) in Kombination mit Hautbefunden
- **Rezidivierende oder ungewöhnlich schwere Hautinfektionen**, insbesondere:
 - virale Infektionen (Mollusca contagiosa, Herpes simplex, HPV)
 - bakterielle Abszesse
 - chronischer Soor
- **Urtikarielle oder entzündliche Hautveränderungen** in Kombination mit systemischen Symptomen (Fieber, Gedeihstörung)
- **Ekzem in Kombination mit weiteren Auffälligkeiten**, wie:
 - Thrombozytopenie
 - Gedeihstörung
 - Lymphadenopathie oder Hepatosplenomegalie

Diese klinischen Konstellationen sollten unabhängig vom Screeningbefund Anlass zu einer weiterführenden immunologischen Abklärung geben.

rezidivierende bakterielle Hautinfektionen, Abszesse und granulomatöse Hautveränderungen manifestieren können, sowie autoinflammatorische Erkrankungen, die mit urtikariellen Exanthemen, Fieber und systemischer Entzündung einhergehen (z. B. CAPS-Spektrum).

Für die Praxis ergibt sich daraus die zentrale Konsequenz, dass ein unauffälliges SCID-Screening einen Immundefekt keinesfalls ausschließt.

Vielmehr kommt der **klinischen Beurteilung** eine entscheidende Rolle zu. Besondere Aufmerksamkeit in der Pädiatrischen Allergologie sollte neben den allgemeinen Warnhinweisen (ELVIS und GARFIELD) den in der Übersicht genannten Befunden gelten.

Fazit

Das SCID-Screening ermöglicht die frühzeitige Erkennung schwerer T-Zell-Defekte und hat die Prognose dieser Patientinnen und Patienten wesentlich verbessert. Gleichzeitig erfordert die große Zahl nicht erfasster Immundefekte weiterhin eine hohe klinische Aufmerksamkeit. Hierbei handelt es sich jedoch nicht um Screeningfehler, sondern um Erkrankungen, die aufgrund ihres Pathomechanismus (ohne relevante T-Zell-Lymphopenie) prinzipiell nicht durch das TREC-basierte Screening detektiert werden. Die Kombination aus Screening und klinischer Expertise bleibt daher entscheidend für eine frühzeitige Diagnose und die optimale Versorgung betroffener Kinder.

PD Dr. med. Henner Morbach

Pädiatrische Immunologie
Kinderklinik und Poliklinik
Universitätsklinikum Würzburg
Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
Tel. 0931 / 20127915
morbach_h@ukw.de

Literatur

- 1 Aranda CS, Gouveia-Pereira MP, da Silva CJM et al. Severe combined immunodeficiency diagnosis and genetic defects. *Immunol Rev* 2024; 322: 138–147
- 2 Bousfiha A, Jeddane L, Moundir A et al. The 2024 update of IUIS phenotypic classification of human inborn errors of immunity. *J Hum Immun* 2025; 1: e20250002
- 3 Buckley RH. The long quest for neonatal screening for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129(3): 597–604
- 4 Currier R, Puck JM. SCID newborn screening: What we've learned. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 147(2): 417–426
- 5 Farmand S, Aydin S, Baumann U et al. S3-Leitlinie Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefekts – Abklärung von Infektionsanfälligkeit, Immunsregulation und weiteren Symptomen von primären Immundefekten. AWMF-Register 189-003. 14.07.2025. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/189-0031_S3_Diagnostik-Vorliegen-eines-primären-Immundefekts_2025-07.pdf; aufgerufen am 04.05.2026
- 6 Fischer A, Notarangelo LD, Neven B et al. Severe combined immunodeficiencies and related disorders. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1: 15061
- 7 Ghosh S, Albert MH, Hauck F et al. Neugeborenen-screening auf schwere kombinierte Immundefekte (SCID) in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2023; 66: 1222–1231
- 8 Kwan A, Abraham RS, Currier R et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA* 2014; 312(7): 729–38
- 9 Niehues T, von Hardenberg S, Velleuer E. Rapid identification of primary atopic disorders (PAD) by a clinical landmark-guided, upfront use of genomic sequencing. *Allergologie select* 2024; 8(1): 304–323
- 10 Shai S, Perez-Becker R, Andres O et al. Incidence of SCID in Germany from 2014 to 2015: an ESPED survey. *J Clin Immunol* 2020; 40(5): 708–717
- 11 Speckmann C, Nennstiel U, Hönig M et al. Prospective newborn screening for SCID in Germany: a first analysis by the Pediatric Immunology Working Group (API). *J Clin Immunol* 2023; 43: 965–978