

# Primer İmmün Yetmezlik Hastalıklarında Cilt Bulguları

## Skin Manifestations in Primary Immunodeficiency Diseases

### Öner Özdemir

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, Sakarya, Türkiye.

Yazışma Adresi / Correspondence:

### Öner Özdemir

Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bölümü, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Adnan Menderes Cad., Sağlık Sok. No: 195 Adapazarı, Sakarya, Türkiye

T: +90 264 444 54 00 E-mail: ozdemir\_oner@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 19.11.2021 Kabul Tarihi / Accepted : 06.03.2022

Orcid:

Öner Özdemir <https://orcid.org/0000-0002-5338-9561>

( Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(2):349-354 ) DOI: 10.31832/smj.1025702

#### Öz

Primer immün yetmezlik hastalık tipleri günümüzde bilindiği gibi 450 hastalığı geçmiş bulunmaktadır. Farkındalığın artması ve tanı yöntemlerinin gelişmesi ile nadir olarak görülmekten çıkmışlar ve sık görülen hastalıklar haline gelmeye başlamışlardır. Bu hastalıklara cilt bulguları açısından yaklaşmak ve tanımak bu derlemenin asıl amacıdır. Primer immün yetmezlik hastalıklarının 10 uyarıcı işaretlerinden ikisi cilt bulgularından olmakla beraber sadece (bakteriyel ya da fungal) enfeksiyöz cilt bulgularını düşündürmektedir. Bunlardan ilki tekrarlayan derin cilt apseleri ve diğeri cilt üzerindeki persistan mantar enfeksiyonu (tinea / dermatofitoz) olmasıdır. Cilt bulgularının sık olarak primer immün yetmezlik hastalıklarında görüldüğü bilinmelidir. En sık enfeksiyonlara (bakteriyel) ait cilt bulguları görünmesine rağmen, onu enfeksiyöz olmayan (non-enfeksiyöz) tipte immüno-alerjik bulgu olarak egzama (atopik dermatit) izler. İmmüno-alerjik olmayan bulgulardan bazıları ise epidermal displazi, telenjektazi vb. belirtilerdir. Bu deri belirtileri, bazen primer immün yetmezlik hastalığının ilk geliş bulgularından biri olabilir. Her zaman bu bulgular çok özgün de olmayabilir.

#### Anahtar kelimeler

deri; immünyetmezlik; eritrodermi; granülom.

#### Abstract

Primary immunodeficiency diseases, as it is known today, have exceeded 450 diseases. With the increase in awareness and the development of diagnostic methods, they have ceased to be seen as rare and have begun to become common diseases. The main purpose of this review is to approach and recognize these diseases in terms of skin findings. Although 2/10 warning signs of these diseases are skin findings, they suggest only (bacterial/fungal) infectious skin findings. The first is recurrent deep skin abscesses and the other is persistent fungal infection on the skin (tinea/dermatophytosis). It should be known that skin findings are frequently seen in these diseases. Although signs of infections (bacterial) are the most common, it is followed by eczema as a non-infectious immuno-allergic finding. Non-immuno-allergic findings are like epidermal dysplasia, telangiectasia etc. These manifestations may sometimes be the first sign of presentations of primary immunodeficiency diseases, but they may not always be very specific as well.

#### Keywords

Skin; immunodeficiency; erythroderma; granuloma.

## GİRİŞ

Bu makalede cilt / deri bulgularının primer immün yetmezlik (PİY) hastalıkları tanısına açılan bir araç veya kapı olup olamayacağı tartışılacaktır. Daha sonra, PİY'de cilt bulgularının sıklığından ve bu bulguların özellikleri / tiplerinden (enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan, vd.) bahsettikten sonra, 2019 IUIS (International Union of Immunological Societies: uluslararası immünoloji dernekleri birliği) sınıflamasına göre<sup>1</sup>, 10 ana PİY hastalığı grubunda sık görülen cilt bulgularına örnekler verilecektir. Akılda kalması gereken mesajlar verildikten sonra bu derleme makalesi bitirilecektir.

Primer immün yetmezlik hastalık tipleri günümüzde bilindiği gibi 450 hastalığı geçmiş bulunmaktadır. Her geçen gün yenileri tanımlanmaya devam etmektedir. Bu hastalıklara son sınıflamadan sonra insan immünesinin (bağışıklığının) doğuştan kusurları (human inborn errors of innate immunity) da denilmektedir. Sıklığı ise 1:1.200 civarındadır.<sup>1-3</sup> Farkındalığın artması ve tanı yöntemlerinin gelişmesi ile nadir olarak görülmekten çıkmışlar ve sık görülen hastalıklar haline gelmeye başlamışlardır.<sup>1,2</sup> Bu hastalıklara cilt bulguları açısından yaklaşmak ve tanımak bu derlemenin asıl konusudur.

Primer immün yetmezliğin 10 uyarıcı işaretlerinden ikisi cilt bulgularından olmakla beraber sadece (bakteriyel ya da fungal) enfeksiyöz cilt bulgularını içermektedir. Bunlardan ilki tekrarlayan derin cilt apseleri ve diğeri cilt üzerindeki persistan mantar enfeksiyonu (tinea /dermatofitoz) olmasıdır.<sup>4</sup>

### Primer immün yetmezlik hastalıklarında cilt bulgularının sıklığı

Aslında karşımıza cilt döküntüleri ile gelen hastalar içinde PİY hastalığı saptanma olasılığı çok düşüktür. Ceyhan ve ark. nın 423 cilt döküntüsü olan çocukta yaptığı klinik bir çalışmada bu oran %1,7'dir.<sup>5</sup>

Aşağıda bahsedilecek değişik ülkelerden bildirilen 5

araştırma makalesinde PİY hastalıklarında cilt bulgularının sıklığı ve en son IUIS sınıflamasındaki ana grup ve grup içi alt hastalık tiplerine göre, dağılımı ortaya konulmuştur.

Lopez-Quintero ve ark. tarafından Kolombiya'dan bildirilen bir çalışmada deri bulguları %56,6 oranında saptanmıştır. Enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz bulgular aynı oranda saptandı. Deri enfeksiyonlarında pyodermi ön sırada olup, deride yüzeysel mikozlar ve molluskum kontajiosum gibi viral sigiller onu izlemekteydi. Yine cilt bulgularının ana PİY gruplarına göre dağılımları da verilmiştir.<sup>6</sup>

Moin ve ark. tarafından İran'dan bildirilen bir çalışmada cilt bulgularının sıklığı %47,1 idi. Bu bulguların hastalığın ilk belirtisi olarak karşımıza çıkma ihtimali ise, %31,8 idi. Yine bulguların ana gruplara göre oransal dağılımı da verilmiştir.<sup>7</sup>

Elfaituri ve ark. tarafından Libyalı çocuklarda yapılan bir çalışmada, bulguların sıklığı %87 idi. Bu bulguların hastalığın ilk belirtisi olarak karşımıza çıkma ihtimali ise, %47 oranında idi. Cilt enfeksiyonu vakaların %80'inde görülmüş ve onu %12 sıklıkla egzamatöz dermatit izlemiştir. Yine cilt bulgularının ana gruplara göre dağılımları da verilmiştir.<sup>8</sup>

Al-Herz ve ark. tarafından Kuveytli çocuklarda yapılan çalışmada bulguların sıklığı %48 idi. Cilt enfeksiyonları %30 ve egzama %19 oranında idi. Gruplara göre, bu iki bulgunun sıklığı %26'dan %86'ya kadar değişmekteydi. Bu bulguların hastalığın ilk belirtisi olarak karşımıza çıkma ihtimali ise, sırasıyla %19 ve %17 idi.<sup>9</sup>

Dhouib ve ark. nın Tunuslu çocuklarda gerçekleştirdiği araştırmada bu oran %56,5 idi. Cilt enfeksiyonları saptanma oranı %36,5 ve egzamanın görülme oranı ise %32 idi. Yine bulguların PİY sınıflaması ana gruplarına göre dağılımları da verilmiştir.<sup>10</sup>

Berron-Ruiz ve ark. tarafından Meksikalı 90 hastada yapılan çalışmada %69 oranında deri enfeksiyonları saptanmıştır.<sup>11</sup>

Sonuç olarak, değişik araştırmalarda PİY' de cilt bulgularının sıklığı %48-87 oranında değişmektedir. Hastalığın ilk bulgusu olarak karşımıza çıkma oranı ise %32-47 arasında bulunmuştur.<sup>6-11</sup>

### **Primer immün yetmezlik hastalıklarında cilt bulgularının tipleri**

İki büyük ana gruba ayrılabiliriz.<sup>12</sup>

#### **1- Enfeksiyöz**

Bakteriyel, fungal ve viral etkenlere bağlı.

#### **2- Enfeksiyöz olmayan (non-enfeksiyöz)**

İki alt tipe immüno-alerjik olanlar ve olmayanlar şeklinde ayrılabilir.

2a- İmmüno-alerjik olanlar: Egzama, ürtiker, neonatal eritem+alopesi, hipopigmentasyon, alopesi, vaskülitik döküntü, vb.

2b- İmmüno-alerjik olmayan diğerleri: Granülom, epidermal displazi, telenjektazi, Kaposi sarkomu, vb.

### **Primer immün yetmezlik hastalık gruplarına göre deri bulgu örnekleri**

Burada 2019 IUIS en son sınıflamasına göre, 10 gruptaki alt tiplerde sık görülen deri bulgularına örnekler verilektir.

#### **I- Kombine immün yetmezlikler**

Bu grupta en iyi bilinen bulgu ve Omenn sendromu olarak da adlandırılan neonatal eritrodermi'nin görüldüğü tablodur.<sup>9</sup> Çoğu olguda otozomal resesif geçen hipomorfik mutasyonlara bağlı RAG1/2, Artemis, IL-7Ra, ADA, DNA ligaz IV (LIG4) ve  $\gamma$ -zincir defektine bağlı meydana gelir. Sıklıkla alopesi ile beraberdir. Serum IgE düzeyleri artmışken diğer serum immunglobülinleri B hücre

düşüklüğüne bağlı azalmıştır. Deskuamasyon, eozinofili, adenopati ve hepatosplenomegali tabloya eşlik edebilir.<sup>13</sup> Hipomorfik Artemis mutasyonlarında olduğu gibi eritrodermi bazen eksfoliyatif tipte de olabilir.<sup>14</sup>

Yine bu gruptaki hastalarda uzun süreli ve tedaviye dirençli ağız içinde monilyazis (kandidiyazis) sıkça görülür.<sup>10</sup> Kutanoz granülom da görülen diğer bulgulardandır. RAG1 geni mutasyonu ve TAP1 eksikliğine bağlı oluşan granülomlar buna örnek verilebilir.<sup>15,16</sup> Monilyazis ve granülomlar yalnız bu gruba özgün olmayıp diğer gruplarda da görülebilir. Yine DOCK8 eksikliğine bağlı şiddetli egzama tabloları ve bu zeminde gelişen bakteriyel (stafilokok) -mantar (tinea) -viral (molluskum kontajiosum ve Herpes) enfeksiyonlar da görülebilir.<sup>17</sup>

#### **II- Sendromik kombine immün yetmezlikler**

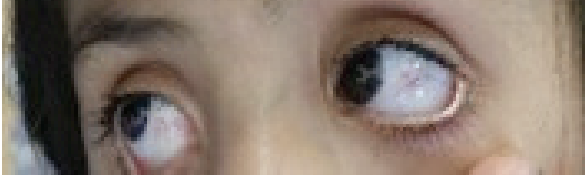
Hipoplastik saç ve konik dişlerle dikkati çeken anhidrotik ektodermal displazi bu gruba giren hastalıklardandır.<sup>18</sup> Fosfoglukomutaz (PGM3) eksikliğine bağlı otozomal resesif (AR) ve otozomal dominant (AD) hiper IgE sendromları bu gruptandır.<sup>19</sup> Hiper IgE, AD geçen, kaba yüz görünümü dışında yenidoğan döneminden itibaren kronik egzamatöz dermatit ile dikkati çeker. Egzamalar kıvrım yerlerinde daha belirgin olup, genelde stafilokok ile süperenfekte olup follikülitlere yol açar. Yine hiper IgE sendromunda, mükokutanöz kandidiyazise bağlı onikodistrofi ve paronişi sık görülür. Ağız köşelerinde anguler keliitis de görülebilir. Bu tür hiper IgE sendromlu yenidoğanlarda şiddetli egzamatöz döküntü dışında yüzde neonatal püstüler erupsiyon da görülebilir. Kronik egzama zemininde impetigo, tinea corporis ve rekürrent herpes simpleks süperenfeksiyonları cilt bulgusu olarak sık rastlanır.<sup>8,9,20,21</sup>

Netherton sendromunda da egzama ve iktiyotik lezyonlar mevcuttur.<sup>22</sup> Wiskott-Aldrich sendromunda da şiddetli egzama ve stafilokok enfeksiyonları dikkati çeker (resim 1, kullanım izni alınmıştır).<sup>21</sup> Ataksi-telenjektazi ve Bloom sendromları da bu grubun alt tipleridir.<sup>8</sup> Bu her iki hastalıkta bulbar konjonktiva dışında kulak cildi gibi cildin

değişik yerlerinde de telenjektazi görülür (resim 2, kullanım izni alınmıştır). Yine telenjektazi dışında, kafeola lekeleri, vitiligo, seboreik ve atopik dermatit bulguları olabilir. Ayrıca Bloom sendromunda, fotosensitiviteye bağlı lezyonlar da görülür.<sup>23</sup>



Resim 1. Wiskott- Aldrich sendromlu bir hastamızda cilt döküntüleri



Resim 2. Ataksi- Telenjektazili hastamızın bulber konjonktivada telenjektazisi

### III- Ağırıklı antikor eksikliği

Hiper IgM sendromlu hastada yaygın cilt siğilleri dışında, sarkoid-benzeri granülomlar olabilir. Bu grupta rastlanan diğer cilt lezyonları elastosis, pyoderma gangrenosum, polimorfik ışık erupsiyonu ve alopesi areata'dır.<sup>24</sup>

### IV- İmmün disregülasyon bozuklukları

Chediak-Higashi ve Hermansky-Pudlak sendromlu vakalarda okülökütanöz albinizm (saç, deri ve gözün azalmış pigmentasyonu ve açık renkli olması) ile karakterizedir. Griscelli sendromlu hastalarda saç rengi gümüş girimsidir.<sup>25-27</sup> Otoimmün poliendokrinopati sendrom (APS-1)'lu hastalarda kandidiyazise bağlı tırnak distrofileri, alopesi ve vitiligo gibi lezyonlar dikkati çekmektedir.<sup>28</sup> CARMIL2-ilişkili immünyetmezlikte aktinik prurigo benzeri fotodermatit dikkati çeker.<sup>29</sup>

### V- Fagositer sistem bozuklukları

Nötropenik hastalarda ektima gangrenosum gibi ağır cilt

lezyonları görünür.<sup>8,30</sup> Kronik granümatöz hastalıkta perianal abse, fistül, skrofuloderma ile birlikte aksiller lenfadenit, diskoid lupus, fotosensitivite, cilt granülomasi ve ağır tinea corporis benzeri lezyonlar görülebilir.<sup>8,9,31</sup> Lökosit adhezyon defekti -1 tip hastalarında ciltte Serratia vb. bakterilerle püsyüz abse oluşumu sıklıkla görülür.<sup>14,32</sup> GATA-2 eksikliği olan hastalarda da eritema nodosum benzeri pannikülit gibi lezyonlar görülebilir.<sup>33</sup> Cathepsin C mutasyonuna bağlı Papillon-Lefevre sendromlu hastalarda palmo-plantar keratoz dikkat çekicidir.<sup>34</sup>

### VI- Doğal ve içsel immünite bozuklukları

Epidermodisplazis verrusiformis (Lewandowsky Lutz sendromu) nadir görülen, AR bir hastalık olup, Human Papillomavirüs enfeksiyonuna duyarlılık artmıştır. Tipik bulgular olarak pitriyazis versikolora benzer maküller, düz siğil benzeri ve psöriaziform papüller ve seboreik keratoza benzeyen pigmente keratotik lezyonlar bulunur. Güneş gören bölgelerde kütanöz maligniteler gelişebilmektedir.<sup>35</sup> WHIM sendromu perianal kondiloma ve vücuda dağılmış verrüköz papüller dikkati çeker.<sup>33,36</sup> Kronik mukokutanöz kandidiyazis hastalarında, vitiligo, alopesi ve yine ciltte dermafitoz ve tırnak distrofileri görülür.<sup>28,33,37</sup>

### VII. Otoinflamatuvar bozukluklar

PLAID (PLCG2-ilişkili antikor eksikliği ve immün disregülasyon) sendromunda soğuk ürtiker dışında yaygın kütanöz granülom gibi lezyonlar görülür.<sup>33,38</sup> Adenozin deaminaz (ADA)2 eksikliğinde damar tutulumuna bağlı livedo racemosa gibi basit döküntü dışında daha ciddi vaskülitik döküntüler meydana gelebilir.<sup>39</sup>

### VIII. Kompleman eksiklikleri

Mükokutanöz vaskülit yanında erken yolak komponentlerinin eksikliği sonucu gelişen SLE hastalığı nedeniyle bu hastalığa özgün yüzde malar rash bu vakalarda görülebilir.<sup>14,40</sup>

### IX. Kemik iliği yetmezliği bozuklukları

Bu gruba örnek olan diskeratozis konjenita oral lökoplaki,

tırnak distrofisi ve retiküler cilt pigmentasyonu triadı ile bilinir.<sup>28,41</sup>

#### **IX. Primer immünyetmezlik hastalık fenokopileri**

Anti-interferon gamma otoantikoruna bağlı erişkin yaşta ortaya çıkan immünyetmezlik olarak bilinen klinik tabloda vücutta yaygın generalize püstüler erupsiyon, Sweet sendromunda olduğu tarzda omuz ve ensede eritematöz papül ve plaklar, mikobakteriyel enfeksiyona bağlı çene altı lenf bezelerinde adenite bağlı lezyonlar ve herpes zoster enfeksiyonlarına bağlı ciltte enfeksiyon sonrası postenflamatuvar enflamasyona bağlı pigmentasyon artışı görülmektedir.<sup>42</sup>

#### **Akılda kalması gereken mesajlar**

Cilt bulgularının sık olarak PİY' de görüldüğünü akılda tutmak gereklidir. En sık enfeksiyonlara (bakteriyel) ait bulgular görünür. Onu non-enfeksiyöz tipte immüno-alerjik bulgu olarak egzama izler. Enfeksiyon ve immüno-alerjik dışı bulgu ise epidermal displazi, telenjektazi vb. bulgulardır. Bu belirtiler, ilk geliş bulgusu olabilir. Her zaman bu bulgular çok özgün olmayabilir. Bu bulgularla beraber özellikle büyüme geriliği, çoklu sistem tutulumu, rekürrent ve tedaviye dirençli (refrakter) bir bulgu mevcut ise mutlaka PİY hastalığı ekarte edilmelidir.<sup>43-49</sup>

## Kaynaklar

1. Boussifha A, Jeddane L, Picard C, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypic Classification. *J Clin Immunol*. 2020;40(1):66-81. doi: 10.1007/s10875-020-00758-x.
2. Bucciol G, Meyts I. Recent advances in primary immunodeficiency: from molecular diagnosis to treatment. *F1000Res*. 2020; 9:F1000 Faculty Rev-194. doi: 10.12688/f1000research.21553.1.
3. Demirdağ Y, Fuleihan R, Orange JS, Yu JE. New primary immunodeficiencies 2021 context and future. *Curr Opin Pediatr*. 2021;33(6):657-675. doi: 10.1097/MOP.0000000000001075.
4. <http://www.info4pi.org/library/educational-materials/10-warning-signs>. Accessed on 28.01.2022
5. Tanır Başaranoğlu S, Kaplan S, Aykaç K, et al. Clinical evaluation of 423 pediatric patients with skin rashes. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2017; 60: 46-51.
6. López-Quintero W, Cleves D, Gomez-Vasco JD, et al. Skin manifestations in pediatric patients with primary immunodeficiency diseases (PIDs) in a tertiary care hospital in Colombia. *World Allergy Organ J*. 2021; 14(3):100527.
7. Moin A, Farhoudi A, Moin M, Pourpak Z, Bazargan N. Cutaneous manifestations of primary immunodeficiency diseases in children. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2006; 5(3):121-6.
8. Elfaituri SS, Matouq I. Cutaneous Manifestations of Primary Immunodeficiency Diseases in Libyan Children. *J Clin Dermatol Ther* 2017; 4: 025.
9. Al-Herz W, Nanda A. Skin manifestations in primary immunodeficient children. *Pediatr Dermatol*. 2011; 28(5):494-501. doi: 10.1111/j.1525-1470.2011.01409.x.
10. Dhoub NG, Ben Khaled M, Ouaderni M, et al. Cutaneous manifestations of primary immunodeficiency Diseases in Tunisian children. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2018; 10(1):e2018065.
11. Berron-Ruiz A, Berron-Perez R, Ruiz-Maldonado R. Cutaneous markers of primary immunodeficiency diseases in children. *Pediatr Dermatol*. 2000;17(2):91-6. doi: 10.1046/j.1525-1470.2000.01721.x.
12. Relan M, Lehman HK. Common dermatologic manifestations of primary immune deficiencies. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014;14(12):480. doi: 10.1007/s11882-014-0480-2.
13. Tallar M, Routes J. Omenn Syndrome Identified by Newborn Screening. *Clin Perinatol*. 2020; 47(1): 77-86. doi: 10.1016/j.clp.2019.09.004.
14. Lehman H. Skin manifestations of primary immune deficiency. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2014; 46(2):112-9. doi: 10.1007/s12016-013-8377-8.
15. Harp J, Coggeshall K, Ruben BS, Ramirez-Valle F, He SY, Berger TG. Cutaneous granulomas in the setting of primary immunodeficiency: a report of four cases and review of the literature. *Int J Dermatol*. 2015; 54(6):617-25. doi: 10.1111/ijd.12765.
16. Law-Ping-Man S, Toutain F, Rieux-Laucat F, et al. Chronic granulomatous skin lesions leading to a diagnosis of TAP1 deficiency syndrome. *Pediatr Dermatol*. 2018; 35(6):e375-e377. doi: 10.1111/pde.13676.
17. Yang J, Liu Y. Autosomal recessive hyper-IgE syndrome caused by DOCK8 gene mutation with new clinical features: a case report. *BMC Neurol* 2021; 21: 288. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02324-3>.
18. Kishore M, Panat SR, Aggarwal A, et al. Hypohidrotic ectodermal dysplasia (ED): A Case Series. *J Clin Diagn Res*. 2014; 8(1):273-5. doi: 10.7860/JCDR/2014/6597.3951.
19. Yang L, Fliegauf M, Grimmacher B. Hyper-IgE syndromes: reviewing PGM3 deficiency. *Curr Opin Pediatr*. 2014; 26(6):697-703. doi: 10.1097/MOP.0000000000000158
20. Bergerson JRE, Freeman AF. An Update on Syndromes with a Hyper-IgE Phenotype. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2019; 39(1):49-61. doi: 10.1016/j.jiac.2018.08.007.
21. Eberling CL, Davis J, Puck JM, Holland SM, Turner ML. Dermatitis and the newborn rash of hyper-IgE syndrome. *Arch Dermatol*. 2004; 140(9):1119-25. doi: 10.1001/archderm.140.9.1119.
22. Herz-Ruelas ME, Chavez-Alvarez S, Garza-Chapa JJ, Ocampo-Candiani J, Cab-Morales VA, Kubelis-López DE. Netherton Syndrome: Case Report and Review of the Literature. *Skin Appendage Disord*. 2021; 7(5):346-350. doi: 10.1159/000514699.
23. Hafsi W, Badri T, Rice AS. Bloom Syndrome. 2021 Jul 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 28846287.
24. Chang MW, Romero R, Scholl PR, Paller AS. Mucocutaneous manifestations of the hyper-IgM immunodeficiency syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 1998; 38(2 Pt 1):191-6. doi: 10.1016/s0190-9622(98)70239-7.
25. Zamani R, Shahkarami S, Rezaei N. Primary immunodeficiency associated with hypopigmentation: A differential diagnosis approach. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2021; 49(2):178-190. doi: 10.15586/aei.v49i2.61.
26. De Jesus Rojas W, Young LR. Hermansky-Pudlak Syndrome. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020; 41(2):238-246. doi: 10.1055/s-0040-1708088.
27. Castaño-Jaramillo LM, Lugo-Reyes SO, Cruz Muñoz ME, et al. Diagnostic and therapeutic caveats in Griscelli syndrome. *Scand J Immunol*. 2021; 93(6):e13034. doi: 10.1111/sji.13034.
28. Bojtor AE, Sárdy M, Maródi L. Az elsődleges immunhiány-betegségek bőrmánifesztációi [Cutaneous manifestations in primary immunodeficiency diseases]. *Orv Hetil*. 2018; 159(23): 937-947. doi: 10.1556/650.2018.30994.
29. Shayegan LH, Garzon MC, Morel KD, et al. CARMIL2-related immunodeficiency manifesting with photosensitivity. *Pediatr Dermatol*. 2020; 37(4):695-697. doi: 10.1111/pde.14173.
30. Wuyts L, Wojciechowski M, Maes P, Matthieu L, Lambert J, Aerts O. Juvenile ecthyma gangrenosum caused by *Pseudomonas aeruginosa* revealing an underlying neutropenia: case report and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019; 33(4):781-785. doi: 10.1111/jdv.15420
31. Mortaz E, Azempour E, Mansouri D, et al. Common Infections and Target Organs Associated with Chronic Granulomatous Disease in Iran. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;179(1):62-73. doi: 10.1159/000496181.
32. Arute B, Janmer D. Fever, leukocytosis and skin ulcerations in a four-month-old male. Leukocyte adhesion deficiency (LAD). *Pediatr Infect Dis J*. 1996;15(9):840-2. doi: 10.1097/00006454-199609000-00025.
33. Pichard DC, Freeman AF, Cowen EW. Primary immunodeficiency update: Part II. Syndromes associated with mucocutaneous candidiasis and noninfectious cutaneous manifestations. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 73(3):367-81.
34. Khan FY, Jan SM, Mushtaq M. Papillon-Lefevre syndrome (PLS) without cathepsin C mutation: A rare early onset partially penetrant variant of PLS. *Saudi Dent J*. 2014; 26(1):25-8. doi: 10.1016/j.sjden.2013.12.004.
35. Karapınar T, Kaya Erdoğan H, Bulur I, Nurhan Saraçoğlu Z, Dündar E. Epidermodisplazia verruciformis tanısı konulan iki kardeş: olgu sunumu epidermodisplazia verruciformis. *Güncel Pediatr* 2019; 17(3):435-441
36. Heusinkveld LE, Majumdar S, Gao JL, McDermott DH, Murphy PM. WHIM Syndrome: from Pathogenesis Towards Personalized Medicine and Care. *J Clin Immunol*. 2019;39(6):532-556. doi: 10.1007/s10875-019-00665-w
37. Lehman H, Gordon C. The skin as a window into primary immune deficiency diseases: atopic dermatitis and chronic mucocutaneous candidiasis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(3):788-798. doi: 10.1016/j.jaip.2018.11.026.
38. Milner JD. PLAID: a syndrome of complex patterns of disease and unique phenotypes. *J Clin Immunol*. 2015; 35(6):527-30. doi: 10.1007/s10875-015-0177-x.
39. Meyts I, Aksejtijevich I. Deficiency of Adenosine Deaminase 2 (DADA2): Updates on the Phenotype, Genetics, Pathogenesis, and Treatment. *J Clin Immunol*. 2018; 38(5):569-578. doi: 10.1007/s10875-018-0525-8.
40. Sharma M, Vignesh R, Tiewsoh K, Rawat A. Revisiting the complement system in systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020;16(4):397-408. doi: 10.1080/1744666X.2020.1745063
41. AlSabbagh MM. Dyskeratosis congenita: a literature review. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2020; 18(9): 943-967. doi: 10.1111/ddg.14268.
42. Shih HP, Ding JY, Yeh CF, Chi CY, Ku CL. Anti-interferon- $\gamma$  autoantibody-associated immunodeficiency. *Curr Opin Immunol*. 2021; 72:206-214. doi: 10.1016/j.coi.2021.05.007.
43. de Wit J, Brada RJK, van Veldhuizen J, Dalm VASH, Pasmans SGMA. Skin disorders are prominent features in primary immunodeficiency diseases: A systematic overview of current data. *Allergy*. 2019;74(3):464-482. doi: 10.1111/all.13681
44. Abdelhakim S, Cafone J, Basak RB. Cutaneous manifestations of primary immunodeficiency. *Indian J Paediatr Dermatol* 2017;18:155-9.
45. Lewis DJ, Wu JH, Boyd M, Duvic M, Feldman SR. Cutaneous manifestations of genodermatoses and primary immunodeficiency. *Dermatol Online J*. 2019;25(6):13030/qt1g1n07j.
46. Sillevs Smitt JH, Kuijpers TW. Cutaneous manifestations of primary immunodeficiency. *Curr Opin Pediatr*. 2013;25(4):492-7. doi: 10.1097/MOP.0b013e3283623b9f
47. Pichard DC, Freeman AF, Cowen EW. Primary immunodeficiency update: Part I. Syndromes associated with eczematous dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(3):355-64
48. Torchia D, Connelly EA. Skin manifestations of immunodeficiencies in children. *G Ital Dermatol Venereol*. 2010;145(2):269-87
49. Mitra A, Pollock B, Gooi J, Darling JC, Boon A, Newton-Bishop JA. Cutaneous granulomas associated with primary immunodeficiency disorders. *Br J Dermatol*. 2005;153(1):194-9