

***Klinisch-genetische Definition des Hyper-IgE-Syndroms  
(HIES)***

**Analyse von 68 Patienten mit dem Anfangsverdacht auf ein HIES  
und  
Beschreibung eines neuen Krankheitsbildes (HIES-Variante)**

**Eleonore D. Renner**

**2002**



Aus der Kinderklinik und Poliklinik  
im Dr. v. Haunerschen Kinderspital der  
Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. D. Reinhardt

Klinisch-genetische Definition des Hyper-IgE-Syndroms  
(HIES)

Analyse von 68 Patienten mit dem Anfangsverdacht auf ein HIES  
und  
Beschreibung eines neuen Krankheitsbildes (HIES-Variante)

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Eleonore D. Renner  
aus München

2002



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. B.H. Belohradsky

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. H. Engelmann  
Priv. Doz. Dr. U. Kummer

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 21. März 2002



## *Inhaltsverzeichnis*

<b>1. Einleitung und Fragestellung</b> .....	<b>2</b>
<b>1.1. Historische Einleitung zum Hyper-IgE-Syndrom (HIES)</b> .....	<b>2</b>
<b>1.2. Fragestellung</b> .....	<b>5</b>
<b>2. Methodik</b> .....	<b>6</b>
<b>2.1. Patienten</b> .....	<b>6</b>
<b>2.2. Untersuchungsgang</b> .....	<b>7</b>
2.2.1. Untersuchung der Patienten mit klinisch-gesichertem HIES .....	7
2.2.1.1. Klinik .....	7
2.2.1.2. Immunologische und klinisch-laborchemische Daten .....	10
2.2.1.3. Genetik .....	10
<b>2.3. Diagnosestellung, Varianten und Ausschluss des HIES</b> .....	<b>11</b>
<b>2.4. Statistik</b> .....	<b>14</b>
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>15</b>
<b>3.1. Untersuchung der Patienten mit klinisch-gesichertem HIES</b> .....	<b>15</b>
3.1.1. Klinik .....	15
3.1.2. Immunologische und klinisch-laborchemische Daten .....	27
3.1.3. Genetik .....	30
<b>3.2. Diagnosestellung, Varianten und Ausschluss des HIES</b> .....	<b>31</b>
3.2.1. Klinik .....	31
3.2.1.1. Diagnosestellung und Gruppeneinteilung nach klinischen Symptomen .....	31
3.2.1.2. Algorithmus zur Diagnosestellung HIES .....	42
3.2.1.3. HIES-Scoresystem .....	47
3.2.2. Immunologische und klinisch-laborchemische Daten .....	49
3.2.3. Genetik .....	50
<b>4. Diskussion</b> .....	<b>52</b>
<b>4.1. Klinik</b> .....	<b>52</b>
4.1.1. Klinik der Patienten mit klinisch-gesichertem HIES .....	52
4.1.2. Diagnosestellung, Varianten und Ausschluss des HIES .....	57
<b>4.2. Immunologische und klinisch-chemische Daten</b> .....	<b>66</b>
4.2.1. Gesamt-IgE .....	66
4.2.2. IgD .....	67
4.2.3. Bluteosinophilie .....	68
4.2.4. Korrelationen (IgE/IgD, IgE/Bluteosinophilie, IgD/Bluteosinophilie) .....	68
<b>4.3. Genetik</b> .....	<b>69</b>
<b>4.4. Versuche zur Definition des Hyper-IgE-Syndroms</b> .....	<b>72</b>
<b>5. Zusammenfassung</b> .....	<b>75</b>
<b>6. Literatur</b> .....	<b>78</b>

# ***1. Einleitung und Fragestellung***

## ***1.1. Historische Einleitung zum Hyper-IgE-Syndrom (HIES)***

Ein Syndrom oder Symptomenkomplex wird definiert als eine „Gruppe von Krankheitszeichen, die für ein bestimmtes Krankheitsbild mit meist uneinheitlicher oder unbekannter Ätiologie bzw. Pathogenese charakteristisch sind“ (Pschyrembel 1994).

Dieses gilt für das Hyper-IgE-Syndrom (HIES), einen seltenen primären Immundefekt. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sind Ätiologie und Pathogenese noch weitgehend unbekannt, so dass Definition und Diagnose nur anhand klinischer Parameter erfolgen kann. Eine Lösung könnte ein molekular-genetischer Nachweis bringen, welcher seit 1998 Ziel einer Kooperation mit einer Arbeitsgruppe der National Institutes of Health in Bethesda, USA, war.

Charakterisiert wird das HIES durch ein kurz nach der Geburt auftretendes Ekzem, rezidivierende bakterielle Infektionen, vor allem der Haut und des Respirationstraktes, und ein stark erhöhtes Gesamt-IgE im Serum.

Auf Grund der variablen Assoziation mit weiteren, nicht immunologischen Merkmalen wie vergrößerten Gesichtszügen, fehlendem oder verzögertem Zahnwechsel und Skelettveränderungen wird das HIES nach Grimbacher und Mitarbeitern als Multisystemerkrankung bezeichnet (Grimbacher et al. 1999a).

Das HIES wurde 1966 von Davis et al. erstmals erwähnt (Davis et al. 1966). Die Autoren beschrieben zwei nicht verwandte hellhäutige und rothaarige Mädchen mit einem unmittelbar nach der Geburt auftretendem Ekzem, rezidivierenden „kalten“ (d.h. ohne äußere Entzündungserscheinungen) Staphylokokkenabszessen der Haut, chronisch verlaufenden Otitiden, Sinusitiden und Bronchitiden, Pneumonien und einer Überstreckbarkeit der Gelenke. In Anlehnung an das Bibelzitat aus HIOB II, 7: „Der Satan ging aus der Ratsversammlung hinaus und ließ an Jobs Körper eiternde Geschwüre ausbrechen; von Kopf bis Fuß war er davon bedeckt,“ wurde das Krankheitsbild damals Job's Syndrom (HIOB-Syndrom) genannt. Buckley et al. stellte 1972 zwei männliche Patienten mit einem ähnlichen Symptomenkomplex vor (Buckley et al. 1972). Bei beiden Patienten fand man eine chronische Dermatitis und rezidivierende Haut-, Lungen- und Gelenksabszesse. Zusätzlich stellte man zunehmend



vergrößerte Gesichtszüge, eine mukocutane Candidiasis, eine hohe Gesamt-IgE-Konzentration im Serum und eine Eosinophilie fest. Es wurde keine Verbindung zu dem zuvor veröffentlichten Job's Syndrom gesehen.

Es folgten weitere Publikationen zu Patienten mit ähnlichem Krankheitsbild (Hill et al. 1974; Buckley and Becker 1978; Clark et al. 1973; Merten et al. 1979; Van Scoy et al. 1975).

Donabedian und Gallin schlugen vor, die Symptome in zwei Kategorien einzuteilen: Zum einen rezidivierende bakterielle Infektionen der Haut und Atemwege und ein um das zehnfache der Norm erhöhtes Gesamt-IgE im Serum als **obligate Bestandteile** der Erkrankung und zum anderen variable Merkmale wie Gesichtsstigmata, chronisches Ekzem, kalte Hautabszesse, milde Eosinophilie und ein Chemotaxisdefekt der Granulozyten als **fakultative Merkmale** (Donabedian and Gallin 1983).

Leung und Geha befaßten sich 1988 mit den Gemeinsamkeiten der beschriebenen Krankheitsbilder und stellten dabei fest, dass alle Patienten von „einem extrem erhöhten Gesamt-IgE im Serum, erhöhter Empfänglichkeit gegenüber schweren Infektionen und einer chronischen Dermatitis“ betroffen sind (Leung and Geha 1988). Nachdem sich das massiv erhöhte Gesamt-IgE als charakteristisches Merkmal zeigte, wurde vorgeschlagen, den Symptomenkomplex als Hyper-IgE-Syndrom zu bezeichnen.

In einer Übersicht der Weltliteratur faßten 1987 Belohradsky und Mitarbeiter klinische Befunde, Therapieversuche und den Krankheitsverlauf des HIES anhand von 146 publizierten Patienten und 20 Patienten mit Varianten des HIES zusammen (Belohradsky et al. 1987). Dabei wurden auch genetische Aspekte diskutiert, ausgehend von bereits publizierten familiären Beschreibungen von Van Scoy und Mitarbeitern (Van Scoy et al. 1975) und Blum und Mitarbeitern (Blum et al. 1977). Weitere Merkmale, die in Zusammenhang mit dem HIES gebracht wurden, wie Craniosynostose (Smithwick et al. 1978; Hoger et al. 1985), Knochenaufbaustörungen (Däumling et al. 1980; Brestel et al. 1982; Donabedian and Gallin 1983) und systemischem Lupus erythematoses (Schopfer et al. 1983) wurden aufgezeigt.

Den aktuellen Wissensstand stellten Grimbacher und Mitarbeiter 1999 in einer Übersichtsarbeit mit 30 Patienten des NIH dar (Grimbacher et al. 1999a). Zusätzlich zu den klassischen Merkmalen (Staphylokokkenabszesse der Haut, Pneumonien und erhöhtes Gesamt-IgE im Serum) fanden sie bei allen 30 Patienten, die älter als 8 Jahre

waren, nicht immunologische Sigmata wie Gesichts-, Zahn- und Skelettveränderungen. Als bis dahin nicht aufgefallenes Merkmal wurde die Persistenz der Milchzähne bei 70% der Patienten festgestellt, die sich wahrscheinlich durch mangelhafte Zahnwurzelresorption erklärt.

11 der 30 Patienten stammten aus Familien mit mehr als einem Erkrankten. Die Stammbaumanalyse dieser insgesamt 5 Familien ließ für das klassische Hyper-IgE-Syndrom einen autosomal dominanten Erbgang mit variabler Ausprägung vermuten.

Bisher wurden die Ursachen des HIES vor allem in immunologischen Störungen gesucht. So beschäftigten sich Studien mit der Produktion, Regulation und Wirkung des IgE (Buckley and Becker 1978; Buckley et al. 1982; Dreskin et al. 1987; Garraud et al. 1999; Vercelli et al. 1990) und der Eosinophilie (Buckley et al. 1981; Donabedian and Gallin 1983). Eine verminderte Granulozyten-Chemotaxis wurde lange Zeit als obligates Merkmal der Erkrankung angesehen (Gahr et al. 1987; Hill et al. 1974; Van Scoy et al. 1975). Neuere Studien befaßten sich mit der Produktion und Regulation von Zytokinen wie IL 4 und Interferon  $\gamma$  (Claasen et al. 1991; Hershey et al. 1997; King et al. 1989; Paganelli et al. 1991; Rodriguez et al. 1998; Rousset et al. 1991) sowie mit Dysregulationen im T-Zellsystem (Sheerin and Buckley 1991; Shirafuji et al. 1999), wobei die Studienergebnisse von Hershey und Mitarbeitern, welche eine Variante des Interleukin 4-Rezeptors als ursächlichen Defekt für eine gestörte IgE-Synthese sahen (Hershey et al. 1997), von Grimbacher und Mitarbeitern widerlegt wurden (Grimbacher et al. 1998). Eindeutige bzw. konstante Ergebnisse waren nicht zu verzeichnen, so dass diese Befunde diagnostisch zwar als Hinweis, aber nicht als Ursache oder Beweis herangezogen werden können.

Auch legt die Beteiligung anderer Systeme des Körpers die Vermutung nahe, dass es sich um eine Krankheitsursache handelt, die nicht nur Einfluss auf das Immunsystem nimmt, sondern auch Grundlage für weitere Symptome sein könnte. Zu vermuten wäre ein Gendefekt, der auf all diese Bereiche regulatorisch wirkt. Borges et al. vermuteten einen Defekt im IL-12/Interferon  $\gamma$ -Syntheseweg (Borges et al. 2000). Nach Stiehm könnte dem HIES eine Zytokindsyregulation zugrunde liegen, die somit nicht nur die infektiions-immunologische Symptomatik, sondern auch die Beteiligung mehrerer Organsysteme also die Pathogenese der Multisystemerkrankung erklären würde (Stiehm 2000).

Eine kausale Therapie des HIES ist bislang nicht möglich, so dass die symptomatische, antibiotisch-antimykotische Therapie und die chirurgische Abszessspaltung im Vordergrund stehen (Belohradsky BH 1994).

## **1.2. Fragestellung**

Aus dem historischen Überblick ist ersichtlich, dass durch die Vielzahl der parallel verwendeten Bezeichnungen und der komplizierten Deutung von Symptomen die Abgrenzung des Syndroms gegenüber anderen Erkrankungen wie zum Beispiel einer atopischen Dermatitis mit Abszessbildung und erhöhtem Gesamt-IgE im Serum schwer zu ziehen ist.

Ziel dieser Arbeit ist es,

- das HIES mit Hilfe der im Rahmen dieser Arbeit gesehenen 12 HIES-Patienten nach klinischen Gesichtspunkten zu definieren und die Ergebnisse mit denen der Weltliteratur zu vergleichen.
- den Weg der klinischen Diagnosestellung aufzuzeigen, ausgehend von 68 Patienten mit Anfangsverdacht auf ein HIES. Dabei sollen die Resultate eines Algorithmus und eines von der kooperierenden Arbeitsgruppe des NIH erstellten Scoresystems zur Diagnosestellung HIES jeweils mit der klinisch gestellten Diagnose verglichen und auf mögliche Hilfestellung zur Diagnostik des HIES überprüft werden (Grimbacher et al. 1999a).
- den vermuteten genetischen Hintergrund der Erkrankung mit ersten Ergebnissen zyto- und molekulargenetisch darzustellen und zu analysieren (Grimbacher et al. 1999b).

## **2. Methodik**

### **2.1. Patienten**

Anfang Februar 1998 umfaßte die diagnostische Datenbank der infektionsimmunologischen Abteilung der Kinderklinik der LMU im Dr. von Haunerschen Kinderspital, München, 65 Patienten mit Verdacht auf bzw. gesichertem HIES. Zehn weitere Patienten stellten sich zwischen Februar 1998 und Juli 1999 vor.

Von diesen 75 Patienten wurden 45 in der Kinderklinik stationär bzw. ambulant betreut. Bei 14 der 30 nicht in der Kinderklinik gesehenen Patienten wurde eine immunologische Diagnostik im infektionsimmunologischen Labor durchgeführt. Zu den übrigen 16 Patienten erfolgte nur eine Anfrage an die infektionsimmunologische Abteilung bezüglich des Vorliegens eines Immundefektes oder konkret eines HIES.

Insgesamt wurden 48 Patienten mit Verdacht auf HIES (64%), 14 mit nicht näher klassifiziertem Verdacht auf einen Immundefekt (19%), 6 Patienten wegen Hauterscheinungen wie ausgeprägten Ekzemen bzw. Abszessen (8%) und 2 über die allgemeinpädiatrische Ambulanz der Kinderklinik bei akuter Erkrankung (3%) vorstellig. Bei weiteren 5 Patienten (7%) war der Grund der Anfrage nicht eindeutig angegeben.

Die Überweisung bzw. Anfrage erfolgte bei 55 Patienten (73%) durch 39 verschiedene Kliniken aus ganz Deutschland (davon 5 Patienten hausintern, 4 Patienten aus der Dermatologischen Klinik der Universität München und 15 Patienten aus anderen Universitätskliniken), aus Österreich (2) und aus Brasilien (1). 18 Patienten kamen über niedergelassene Ärzte (24%) und 2 aus eigener Initiative (3%).

Nach Durchsicht der Akten auf das Vorliegen eines HIES wurden 14 Familien und deren Hausärzte angeschrieben und über die Kooperation mit der Arbeitsgruppe des NIH zur Suche eines molekular-genetischen Nachweises und der Wertung von Krankheitssymptomen des HIES informiert. Der Verdacht auf ein HIES ergab sich durch das Vorliegen eines Gesamt-IgE-Wertes über 2000 IU/ml und das Vorhandensein von Ekzemen, Hautabszessen und rezidivierenden Infektionen, ohne dass ein anderer

erkennbarer bzw. meßbarer Immundefekt vorlag. Daraufhin stellten sich 10 dieser Familien zur Untersuchung vor, so dass im Rahmen dieser Arbeit mit den 10 Patienten, die sich im Zeitraum zwischen Februar 1998 und Juli 1999 erstmals vorstellten, 20 Patienten und 27 Verwandte untersucht werden konnten. Antwort auf den Fragebogen (vgl. Tab. 2) erhielten wir von insgesamt 34 der 55 nicht gesehen Patienten. Nicht geantwortet haben bzw. nicht zu erreichen waren 9 dieser Patienten. 7 Patienten wurden aus der weiteren Analyse herausgenommen, da eine gesicherte andere Diagnose vorlag bzw. zur Auswertung nicht genügend Daten vorlagen oder zu erhalten waren. Zu Beginn dieser Arbeit waren 5 der 68 (23 weibliche und 45 männliche) Patienten verstorben. Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Untersuchung 10 Monate und der älteste bei der letzten Kontaktaufnahme 67 Jahre alt. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes 16,9 Jahre.

1960 wurde der erste HIES-Patient dieser Arbeit in der Universitätskinderklinik erstmals behandelt.

## **2.2. *Untersuchungsgang***

### **2.2.1. **Untersuchung der Patienten mit klinisch-gesichertem HIES****

#### **2.2.1.1. **Klinik****

Die Nachuntersuchung der Patienten mit starkem Verdacht auf HIES und deren anwesenden Verwandten wurde mittels eines standardisierten Fragebogens durchgeführt (Tab. 1). Dieser Bogen umfaßte die Erstellung eines Stammbaums der Familie und eine ausführliche Anamnese mit aktueller Symptomatik, Vorgeschichte und HIES-spezifischer Symptomenbefragung. HIES-typische Gesichtsstigmata wurden gemessen und beurteilt.

Im Fotolabor der Kinderklinik wurden zur Dokumentation des Symptoms „HIES typische Fazies“ Fotografien der Gesichter der Patienten und deren anwesenden Familienmitgliedern von vorne und seitlich angefertigt.

Tab. 1: Standardisierter Patientenbogen zur Anamnese und Erfassung klinischer Daten bei Verdacht auf HIES.

**Hyper-IgE-Syndrome**  
**Clinical Evaluation Form**

**Dr. von Haunersches Kinderspital**  
Klinikum Innenstadt der Universität München

**Patient:**

Date of Birth:

Relation to Index Patient: 0 him/herself  
0 sister/brother  
0 mother  
0 father

**Pedigree:** (only one per family)

**Medical History:**

Prenatal events:

Birth:

Newborn rashes: YES / NO  
onset: description:

Growth and early development:

Eczema (please describe appearances and sites involved)

Allergies (name sites and allergens)

Skin abscesses (frequency, sites, pathogens and therapy)

Bronchitis YES / NO dates:

Sinusitis YES / NO dates:

Otitis YES / NO dates:

Pneumonias (please list date, sites, pathogens and treatment)

Pulmonary cysts YES / NO date of first notice:

Other significant infections (such as meningitis, infectious arthritis, osteomyelitis ...)

Surgical treatment (with date)

Fungal infections (name date, pathogens and sites)

Bone fractures total numbers  
bones involved and caused trauma

Osteoporosis YES / NO date of first notice:

Scoliosis YES / NO date of first notice:

Craniosynostosis YES / NO date of first notice:

Other bone abnormalities:

Dental deciduation: Failure of dental deciduation: YES / NO

Age of eruption of primary teeth

Age of eruption of permanent teeth

Loss of primary teeth

Are some pulled out? YES / NO

if pulled: how many were pulled and at what age?

„Double row of teeth“ YES / NO

Condition of teeth

Oral abscesses YES / NO

Oral candidiasis YES / NO

Large bladder capacity YES / NO

Hoarse voice YES / NO

High pain tolerance (especially to fractures) YES / NO

Pregnancies or Miscarriages

Impression of social and intellectual development

**Facial features:**

Face asymmetry YES / NO  
 Craniosynostosis YES / NO  
 Prominent forehead YES / NO  
 Prominent jaw YES / NO  
 Deep set eyes YES / NO  
 Wide nasal tip YES / NO  
 Broad nasal bridge YES / NO  
 High arched palate YES / NO  
 Tongue clefts YES / NO

## Additional features:

Long nail beds YES / NO  
 Narrow hips YES / NO  
 Broad shoulders YES / NO  
 Hyperextensible joints YES / NO

**Additional findings:****Physical measurements:**

weight [kg]                      height [cm]                      headcircumference (OFC) [cm]

eyes: Inner chantal distance [cm]  
 Outer chantal distance [cm]  
 Interpupillary distance [cm]  
 Palpebral fissure [cm]

ears: right ear                      totally formed YES / NO  
    malrotation YES / NO  
    length [cm]  
       left ear                      totally formed YES / NO  
    malrotation YES / NO  
    length [cm]

nose: nasal width [cm]  
       nasal length [cm]

mouth: philtrum [cm]  
        chin [cm]

limbs: arm span [cm]  
       hands right [cm] left [cm]  
       palma right [cm] left [cm]  
       foot right [cm] left [cm]  
       nails

**Laboratory data**

Serum IgE [IU/ml]                      Serum IgD [IU/ml]  
 Eosinophile count [1/ $\mu$ l] (Leukocytes per  $\mu$ l \* Eosinophile in % of Leukocytes)

---

*Entworfen nach dem Clinical Evaluation Form "Hyper-IgE-Recurrent Infection Syndrome"  
 National Genome Research Institute und National Institute for Allergy and Infectious Diseases  
 der National Institutes of Health, Bethesda, USA*

### **2.2.1.2. Immunologische und klinisch-laborchemische Daten**

Gesamt-IgE, IgD im Serum und die Eosinophilen im Blut wurden bei allen nachuntersuchten Patienten und deren anwesenden Familienmitgliedern quantitativ bestimmt.

Das Gesamt-IgE wurde durch partikelverstärkte Nephelometrie, das IgD mittels quantitativer Radioimmundiffusion gemessen. Aus dem Differentialblutbild wurde die Absolutzahl der Eosinophilen errechnet. IgE-Gesamt, IgD und Eosinophilen-Absolutzahl der HIES-Patienten wurden auf bestehende Korrelation überprüft. Der Verlauf des Gesamt-IgE jedes Patienten über die Zeit wurde anhand der in den Akten vermerkten Werte graphisch rekonstruiert.

### **2.2.1.3. Genetik**

Von allen nachuntersuchten Patienten wurde ein Stammbaum über drei Generationen angefertigt und nach Symptomen des HIES, schweren Krankheiten und Todesursachen in der Familie gefragt wurde. Die HIES-bezogenen Resultate der anwesenden Eltern und Geschwister aus dem oben erwähnten standardisierten Fragebogen und der übrigen Familie wurden in einer Gesamttabelle zusammengefaßt (vgl. Tab. 10).

Darüber hinaus wurde von den Patienten Na<sup>+</sup>-Heparinblut zur Erstellung eines Karyogramms an das NIH verschickt.



### 2.3. *Diagnosestellung, Varianten und Ausschluss des HIES*

Von allen 68 Patienten wurden klinische und anamnestische Daten des HIES tabellarisch erfaßt. Es erfolgte eine Gruppeneinteilung der Patienten bezüglich der Wahrscheinlichkeit der Diagnose HIES in: „*klinisch-gesichertes HIES*“, „*HIES-Variante*“, „*Verdacht auf HIES*“ und „*kein HIES*“. Die Daten wurden aus den Patientenakten, durch Nachfrage bei behandelnden Ärzten und Kliniken und durch einen Fragebogen, der an alle nicht im Rahmen dieser Arbeit gesehenen Patienten geschickt wurde, gewonnen (Tab. 2).

Anhand der Ergebnisse wurde ein Algorithmus entwickelt, der eine Aussage zur Wahrscheinlichkeit der Diagnose HIES geben sollte (Tab. 19). In sechs aufeinanderfolgenden Stufen wurden Ja/Nein-Entscheidungen zum Vorhandensein des Symptoms bzw. Symptomenkomplexes der jeweiligen Stufe getroffen. Abhängig von diesen Entscheidungen ergab sich eine Zuteilung in folgende Klassen: „*sehr wahrscheinlich HIES*“, „*HIES möglich*“, „*HIES unwahrscheinlich*“ und „*kein HIES*“. Durch den Vergleich der Resultate des Algorithmus mit der klinisch gestellten Diagnose wurde dessen Aussagekraft überprüft.

Zusätzlich wurden die 68 Patienten dieser Arbeit mit einem von der kooperierenden Arbeitsgruppe am NIH, USA erstellten Scoresystem bewertet (Grimbacher et al. 1999a) ( Tab. 3). In diesem Scoresystem werden den HIES-assozierten Befunden jedes einzelnen Patienten je nach Schweregrad und Gewichtung Punkte gegeben. Die Summe dieser Punkte soll eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit der Diagnose HIES zulassen.

Tab. 2: Fragebogen zur Evaluation der im Rahmen dieser Arbeit nicht persönlich gesehenen Patienten.

Name: .....  
 Adresse: .....  
 .....  
 Tel.: ..... / Fax: .....

- 
- (1) Hat Ihr Kind ein Ekzem?.....Ja/Nein  
 Wenn ja: Wie viele Monate nach der Geburt ist das Ekzem erstmals aufgetreten?.....  
 Bitte benoten Sie nach Schweregrad:  
 Einteilung: von nicht so schlimm =1 bis sehr ausgeprägt =4 0 0 0 0  
 Bestand ein Neugeborenenausschlag ?.....Ja/Nein  
 (d.h. ein Ausschlag innerhalb der ersten 4 Lebenswochen)
- (2) Hatte Ihr Kind Abszesse an der Haut?.....Ja/Nein  
 Hatte Ihr Kind Abszesse an inneren Organen?  
 (wie Lymphknoten, Leber, Lunge usw.).....Ja/Nein  
 Wenn ja: Wie viele Abszesse waren es an der Zahl?.....Ja/Nein  
 Wurden Abszesse auch chirurgisch behandelt?.....Ja/Nein
- (3) Leidet Ihr Kind häufig an Infektionen des Hals-Nasen-Ohren-Bereiches?.....Ja/Nein  
 (wie Erkältung, Ohrentzündung, Husten , Nasennebenhöhleninfektionen)  
 Wenn ja: Wie oft pro Jahr treten diese Infekte auf?.....
- (4) Hatte Ihr Kind schwere Infektionen wie Hirnhautentzündung, Gelenkentzündungen oder  
 Knochenentzündungen?  
 Wenn ja, bitte ankreuzen: 0 Hirnhautentzündung  
 0 Gelenkentzündungen  
 0 Knochenentzündungen  
 0 sonstiges:.....
- (5) Sind bei Ihrem Kind Pilzinfektionen besonders an den Nägeln und/oder Mund bekannt? Ja/Nein  
 Wenn ja, bitte ankreuzen: 0 Mund  
 0 Nägel  
 0 sonstiges:.....
- (6) Hat Ihr Kind seine Milchzähne ganz normal verloren?.....Ja/Nein  
 Oder mußten einige vom Zahnarzt entfernt werden, um den bleibenden Platz zu machen?.....Ja/Nein  
 Wenn ja: Wie viele Milchzähne wurden gezogen?.....
- (7) Hat Ihr Kind Knochenbrüche erlitten, die man sich nicht durch einen Sturz oder sonstigen Unfall  
 erklären kann (sogenannte Spontanfrakturen) ?.....Ja/Nein
- (8) Ist bei Ihrem Kind eine Verkrümmung der Wirbelsäule (Skoliose) bekannt?.....Ja/Nein
- (9) Ist bei Ihrem Kind eine Übersteckbarkeit der Gelenke bekannt, das heißt, ist Ihr Kind  
 überdurchschnittlich gelenkig?.....Ja/Nein
- (10) Ist bei Ihrem Kind eine Allergie bekannt?.....Ja/Nein  
 Wenn ja, bitte ankreuzen: 0 Heuschnupfen  
 0 Asthma  
 0 allergisches Ekzem  
 0 sonstiges:.....
- (11) Bitte geben Sie aktuelle Größe und Gewicht Ihres Kindes an: ..... cm / ..... kg
- (12) Ist in Ihrer Familie/Verwandtschaft eine weitere Person von „Ekzem, Abszessen und gesteigerter  
 Infektionsanfälligkeit“ betroffen?.....Ja/Nein

---

Bitte in beigelegtem Umschlag zurück an:  
 Herrn Prof. Dr. B. H. Belohradsky / Dr. von Haunersches Kinderspital / Lindwurmstr. 4 / 80 337 München

- Besten Dank für Ihre Mitarbeit-

Tab. 3 Scoresystem des NIH zur Diagnosestellung HIES

Scoring System with Clinical and Laboratory Tests for Individuals in Kindreds with HIES

CLINICAL FINDINGS	POINTS <sup>a</sup>									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	10
Highest serum-IgE level (IU/ml) <sup>b</sup>	<200	200–500			501–1,000				1,001–2,000	>2,000
Skin abscesses	None		1–2		3–4				>4	
Pneumonia (episodes over lifetime)	None		1		2		3		>3	
Parenchymal lung anomalies	Absent						Bronchiectasis		Pneumatocele	
Retained primary teeth	None	1	2		3				>3	
Scoliosis, maximum curvature	<10°		10–14°		15°–20°				>20°	
Fractures with minor trauma	None				1–2				>2	
Highest eosinophil count (cells/ $\mu$ l) <sup>c</sup>	<700			700–800			>800			
Characteristic face	Absent		Mildly present				Present			
Midline anomaly <sup>d</sup>	Absent						Present			
Newborn rash	Absent				Present					
Eczema (worst stage)	Absent	Mild	Moderate		Severe					
Upper respiratory infections per year	1–2	3	4–6		>6					
Candidiasis	None	Oral	Fingernails		Systemic					
Other serious infections	None				Severe					
Fatal infection	Absent				Present					
Hyperextensibility	Absent				Present					
Lymphoma	Absent				Present					
Increased nasal width <sup>e</sup>	<1 SD	1–2 SD		>2 SD						
High palate	Absent		Present							
Young-age correction	>5 years			2–5 years		1–2 years		$\leq$ 1 year		

<sup>a</sup> The entry in the furthest-right column is assigned the maximum points allowed for each finding.

<sup>b</sup> Normal <130 IU/ml.

<sup>c</sup> 700/ $\mu$ l = 1SD, 800/ $\mu$ l = 2 SD above the mean value for normal individuals.

<sup>d</sup> For example, cleft palate, cleft tongue, hemivertebrae, other vertebral anomaly, etc. (see Grimbacher et al. 1999a).

<sup>e</sup> Compared with age- and sex-matched controls (see Farkas et al. 1994).

## 2.4. *Statistik*

Anthropometrische Daten der 12 HIES-Patienten wurden mit veröffentlichten Standardwerten verglichen und anschließend der Mittelwert des errechneten z-Scores auf statistische Signifikanz geprüft (Farkas 1994). Der z-Score entspricht dem Quotienten aus der Differenz des Meßergebnisses und des entsprechenden Normwertes der angegebenen Literaturquelle, dividiert durch die zugehörige Standardabweichung und gibt somit die Anzahl an Standardabweichung über oder unter der Norm an. Ein z-Score von über 2 oder unter -2 bedeutet ein p von 0,05.

Vergleiche zwischen der klinisch gestellten Diagnose und den Ergebnissen des Algorithmus bzw. des Scoresystems wurden mit Dreifeldertafeln durchgeführt.

Gesamt-IgE, IgD und Eosinophilen-Absolutzahl der HIES-Patienten wurden mittels des Tests für die Korrelation nicht-normalverteilter Variabler (Spearman'scher Rang-Korrelationskoeffizient) auf statistische signifikante Korrelation überprüft. Mittelwerte von Gesamt-IgE und Eosinophilen der vier Diagnosegruppen wurden mit einer Veranschaulichung des 95%-Konfidenzintervalls auf eine Tendenzentwicklung des Mittelwertes in den verschiedenen Diagnosegruppen verglichen.

Graphiken und Tabellen wurden mit Hilfe von Kaleidagraph, Microsoft Excel und Word erstellt.

### ***3. Ergebnisse***

Im ersten Teil werden die Untersuchungsergebnisse der 12 Patienten mit klinisch-gesichertem HIES dargestellt, die sich uns zum überwiegenden Teil mit ihren Eltern und Geschwistern vorstellten.

Der zweite Teil beschäftigt sich mit der Diagnosestellung, dem Ausschluss und Varianten des HIES bei 68 Patienten mit Anfangsverdacht auf ein HIES anhand der in der Literatur beschriebenen und im ersten Teil erarbeiteten Kriterien. Mit Hilfe der klinischen Diagnose soll die Aussagekraft eines Algorithmus und des Scoresystems zur Diagnosestellung HIES überprüft werden.

#### ***3.1. Untersuchung der Patienten mit klinisch-gesichertem HIES***

##### **3.1.1. Klinik**

Die Diagnosestellung erfolgte unter anderem anhand der Ausprägung von Ekzemen, rezidivierenden Abszessen, Pneumonie, einer HIES-typischen Fazies und einem erhöhten Gesamt-IgE, welche bei 10 Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung alle vorhanden waren. Bei den übrigen 2 Patienten ließen rezidivierende Staphylokokkeninfektionen und ein erhöhtes Gesamt-IgE das Vorliegen eines HIES vermuten. Das Alter bei Diagnosestellung betrug im Mittel 8,8 Jahre. Von den Patienten sind elf männlichen und eine weiblichen Geschlechts.

Schwangerschaft und Geburt waren bei 10 der 12 Patienten unauffällig. Bei den zwei pathologisch auffälligen Schwangerschaften kam es bei einer Patientenmutter zu einem vorzeitigen Blasensprung und vaginalen Blutungen, wobei ursächlich hierfür wahrscheinlich eine Geminischwangerschaft war und ein Zwilling intrauterin verstarb. Die andere Mutter litt an einer Sepsis während der Schwangerschaft, deren Genese und Therapie nicht näher bekannt ist.

##### *Dermatologische Befunde*

Alle untersuchten Patienten hatten ein chronisches Ekzem, welches in Häufigkeit, Dauer und Schweregrad großen Schwankungen unterlag. Die Skala reichte von lokal begrenzten Hautarealen bis hin zu schwersten superinfizierten Hauterscheinungen mit

substitutionsbedürftigem Albuminverlust. Hauptmanifestationen waren Gesicht, Kopf und Körperstamm. Das Ekzem wurde meist als typische atopische Dermatitis beschrieben.

Bei 75% traten erste Erscheinungen bereits in den ersten 4 Lebenswochen auf, bei 50% sogar in der ersten Lebenswoche. Um den dritten Lebensmonat kam es bei den übrigen 3 Patienten zur Ekzemmanifestation.

Hautabszesse - ausschließlich mit Nachweis von *Staphylococcus aureus* erwähnt - traten bei allen 12 Patienten auf. Bei 5 von 9 Patienten, bei denen genaue Angaben zum Erstauftreten der Abszesse vorlagen, kam es bereits innerhalb des ersten Lebensjahres zum Auftreten von Abszessen.

*Abb. 1 Lymphknotenabszess nach multipler Abszessplatung*



*Abb. 2 Thoraxnarbe nach Teillobektomie*



### *Infektionen*

Rezidivierende Infektionen der Haut, des HNO-Bereichs und Pneumonien stellten die häufigsten Formen der bakteriellen Infektionen dar. Die Lokalisation der bakteriellen Infektionen erfaßt Tab. 4.

Neben Hautabszessen traten bei 10 Patienten Organabszesse auf, die als Abszesse an, auf oder in Organen definiert wurden. Als Beispiele hierfür sind Lungen-, Leber-, Lymphknoten- und Zahnabszesse (vgl. Abb. 1) zu nennen.

Hervorzuheben ist die aus der Tabelle ersichtliche Komplikationsneigung der Pneumonien mit Abszessbildung, Bronchiektasien und Bronchialzysten. Diese Komplikationen machten bei 3 Patienten eine Lobektomie bzw. Teillobektomie nötig (vgl. Abb. 2)

Tab. 4 Lokalisation bakterieller Infektionen bei 12 Patienten mit klinisch-gesichertem HIES

Lokalisation	Manifestation	Anzahl (n)
Haut	Abszesse	12
	Lymphadenitis	6
	Bursitis	4
Lunge	Pneumonie (insgesamt)	11
	(davon Pleuropneumonien)	5)
	rezidivierende Bronchitis	8
	Abszeß	4
	Bronchiektasien	3
	Pneumatozelen	2
HNO-Bereich	rezidivierende Sinusitis	5
	rezidivierende Otitis	11
	Mastoiditis	1
	akute Laryngotracheitis	1
	Tracheitis	1
	Zahnabszess	4
	starke Karies	2
	Mundhöhlenabszess	2
Bauchraum	Leberabszess	1
	perirenal Abszeß	1
	Peritonitis	1
Urogenitaltrakt	rezidivierende Harnwegsinfektionen	2
	Pyelonephritis	1
	Hodenabszess	1
Knochen	Osteomyelitis	1
Blut	Sepsis	2

Den Großteil der mykotischen Infektionen machen Candidainfektionen aus. Hauptlokalisierung waren hierbei Mundschleimhaut, Finger- und Fußnägel (Abb. 3).

Abb. 3 Massive Candidainfektion der Nägel mit Destruktion des Nagelbetts



Ein Pilzbefall der Lungen fand sich bei zwei Patienten, wobei einmal *Candida albicans* isoliert werden konnte. Im anderen Fall gelang keine Erregeranzüchtung.

An viralen Infektionen sind eine masernassoziierte Pneumonie, zwei Herpes-Zoster-Infektionen und eine virale Meningitis zu nennen. Ein Patient mußte wegen eines Echinococcus alveolaris der Leber (Fuchsbandwurm) operiert werden. Im August 1999 kam es zu einem Rezidiv, welches zu einer erneuten Operation führte.

Tab. 5 gibt eine Erregerzusammenstellung mit Infektionslokalisation, in abnehmender Häufigkeit aufgelistet.

*Tab. 5 Infektionslokalisation und –erreger bei 12 HIES-Patienten*

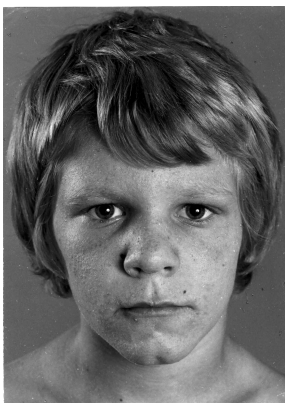
Erreger	Lokalisation / aufgetretene Erkrankung	Anzahl betroffener Patienten
Staphylococcus aureus	Abszess, Lymphadenitis, Zahnwurzel, Bursitis, Otitis	12
Candida albicans	Haut-, Schleimhaut-, Nagel-, Lungeninfektion	12
Pseudomonas aeruginosa	Pneumonie, Otitis media	3
Haemophilus influenzae	Bronchitis	2
Alcaligenes faecalis	Sepsis	1
β-hämolisierende Steptokokken	Bronchitis	1
Moraxella catarrhalis	Bronchitis	1
Escherichia coli	Harnwegsinfektion	1
Proteus mirabilis	Harnwegsinfektion	1
Echinococcus alveolaris	Leber	1

### *Gesichts- und Kopfdysmorphien*

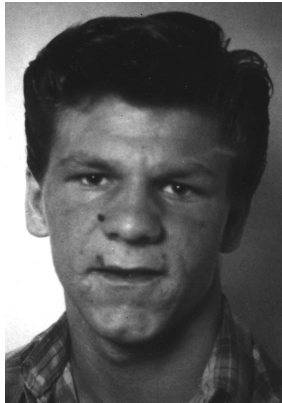
Bei allen HIES-Patienten fiel eine Vergrößerung der Gesichtszüge ("coarse facial features") mit unterschiedlich starker Ausprägung auf. Diese HIES-typische Fazies war erkennbar an einer verbreiterten und abgeflachten Nasenwurzel, einer breiten Nasenspitze, einer Makrostomie und tiefliegenden Augen. Die Haut wirkte auffallend grobporig und zeigte ödematösen, teigartigen Charakter. In den Mundwinkeln waren gehäuft Rhagaden festzustellen. Abbildung 5 zeigt jeweils die frontale und Abbildung 6 die seitliche Kopfansicht der 12 HIES-Patienten. Nach zunehmendem Alter geordnet erkennt man, dass die Ausprägung und Häufigkeit der Stigmata deutlicher wird, was die Abbildung 4 anhand des Patient ID 3 in verschiedenen Altersstufen belegt. Eine Craniosynostose wurde bei einem Patienten (ID 65, Abb. 5e bzw. 6e) diagnostiziert. Bei einem weiteren Patienten (ID66, Abb. 5a bzw. 6a) läßt die Kopfform die Vermutung einer Craniosynostose zu. In Tab. 6 sind die HIES-typische Gesichtsstigmata nach abnehmender Häufigkeit aufgeführt.



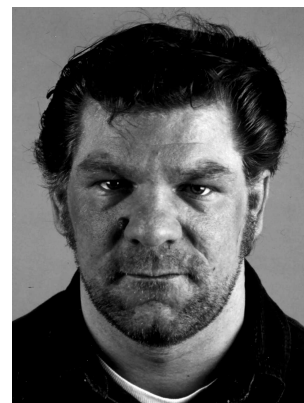
Abb. 4 Zunahme der Ausprägung der HIES-typischen Fazies mit dem Alter bei Patient ID7



9. Lebensjahr



ca. 19. Lebensjahr



33. Lebensjahr

Die anthropometrischen Daten von Nasenbreite (NB), innerem Augenabstand (ICD), äußerem Augenabstand (OCD) und Kopfumfang (KU) der Patienten zeigt Tab. 7.

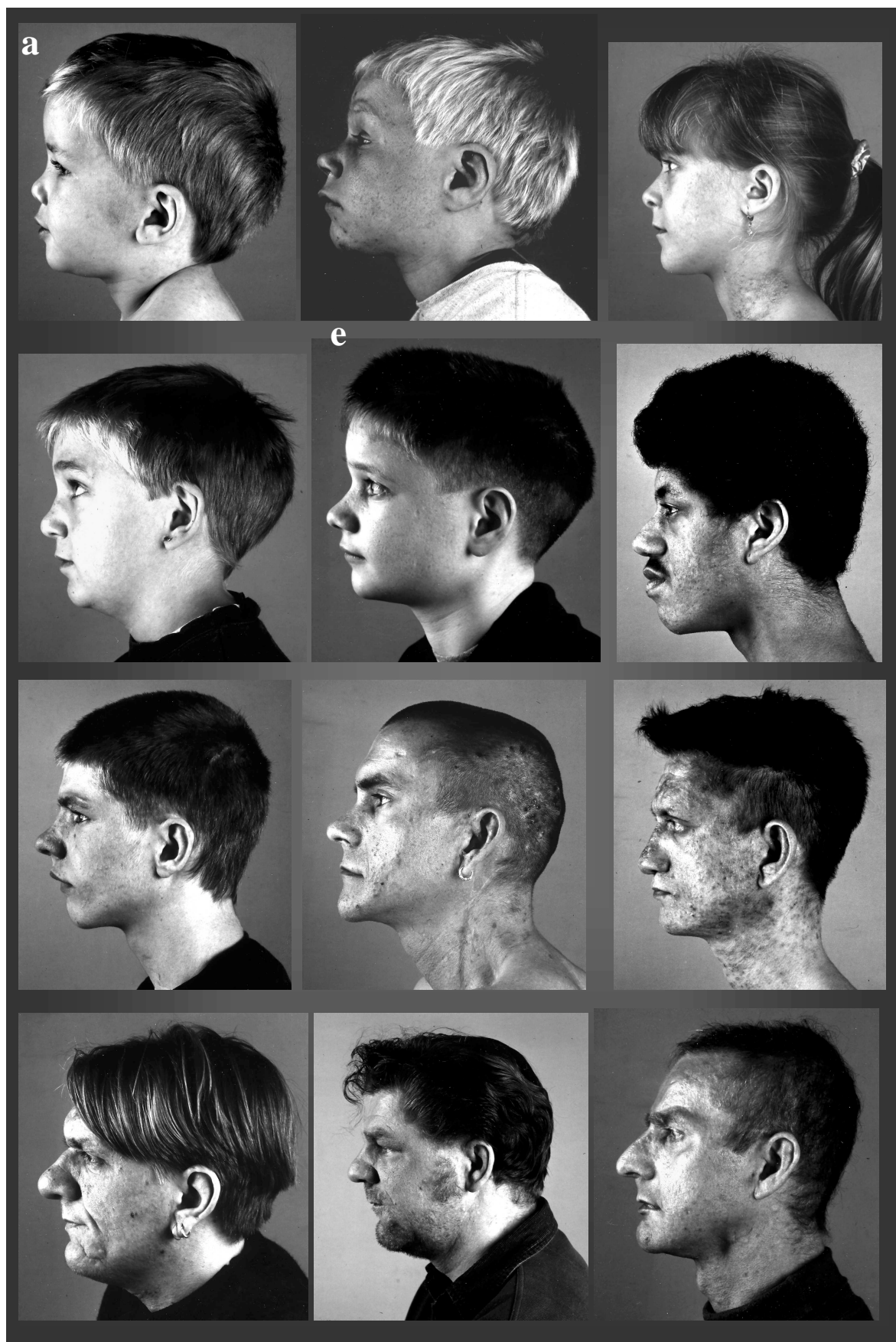
Mit Hilfe von Standardwerten (Farkas LG 1994) wurden zu den anthropometrischen Daten der z-Score bestimmt.

Bei 75% der Patienten fand sich eine signifikante Erhöhung der Nasenflügelbreite und bei 100% ein verbreiteter äußerer Augenabstand. Der Mittelwert der Nasenflügelbreite war mit einem z-Score von 4 und der Mittelwert des äußeren Augenabstands mit einem z-Score von 6 signifikant erhöht. Grenzwertig erhöht war der z-Score für den inneren Augenabstand mit einem Mittelwert von 2. Ein der Norm entsprechender z-Score wurde für den Kopfumfang bestimmt. Hier wiesen nur zwei Patienten signifikant nach oben abweichende Meßergebnisse auf.

Abb. 5 Charakteristische Gesichtszüge bei den 12 Patienten mit klinisch-gesichertem HIES in frontaler Aufnahme



Abb. 6 charakteristische Gesichtszüge bei den 12 Patienten mit klinisch-gesichertem HIES in seitlicher Aufnahme



Tab. 6 Gesichts- und Schädeldysmorphien bei 12 HIES-Patienten

Patienten-ID:	ID 66	ID 52	ID 72	ID 23	ID 65	ID 33	ID 3	ID 45	ID 22	ID 44	ID 7	ID 62	relative Häufigkeit
<b>Dysmorphiezeichen</b>													
breite Nasenbrücke	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Ja	Nein	75%
hoher Gaumenbogen	Ja	Ja	Nein	n.a.	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	75%
tiefliegende Augen	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	67%
breite Nasenspitze	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	67%
prominente Stirn	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	58%
Makrostomie	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	58%
Gesichtsasymmetrie	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	50%
prominenter Kiefer	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	50%
deutliche Prognathie	n.a.	Ja	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	27%
Zungenfissur	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	25%
Craniosynostose	n.a.	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	10%
unvollständig geformte Ohrmuschel	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	0%

Legende:

*n.a.* bedeutet das Symptom wurde nicht ausgeschlossen.

Die relative Häufigkeit wurde bestimmt aus dem Quotienten: Anzahl an Patienten mit vorhandenem Dysmorphiezeichen und Gesamtzahl der Patienten, bei denen die Symptome entweder zu finden oder nicht zu finden waren.

Tab. 7 Anthropometrische Daten und entsprechender z-Score von 12 HIES-Patienten

ID	NB (mm)	ICD (mm)	OCD (mm)	KU (mm)	z-Score NB	z-Score ICD	z-Score OCD	z-Score KU
66	30	30	100	530	+1	0	+7	+1
52	34	30	95	530	+3	0	+5	+1
72	28	30	95	510	0	0	+5	-1
23	30	30	100	550	0	-1	+4	+2
65	48	30	120	570	+9	-1	+11	+2
33	51	35	120	550	+8	0	+9	-1
3	40	30	105	555	+3	-2	+4	0
45	43	30	110	570	+4	-1	+6	-1
22	50	35	110	570	+7	+1	+6	-1
44	50	30	100	570	+7	-1	+3	-1
7	50	45	125	590	+7	+4	+11	+1
62	40	40	100	550	+2	+3	+3	-2
Mittelwerte	41	33	107	554	+4	+2	+6	0
signifikante Abweichung des z-Score in den positiven Bereich (Prozentangabe)					75%	17%	100%	17%

Legende: (ID) Identifikationsnummer, (NB) Nasenbreite, (ICD) innerer Augenabstand, (OCD) äußerer Augenabstand, (KU) Kopfumfang  
z-Score =  $\pm 2$  entspricht einer signifikanten Abweichung ( $p=0,05$ )

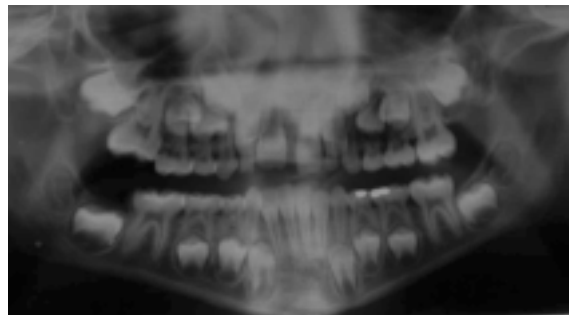
## *Zahnwechsel*

Bei acht von elf Patienten über dem sechsten Lebensjahr mußten mindestens vier Milchzähne gezogen werden, um den bleibenden Zähnen Platz zu machen. Das entspricht 73% der Patienten. Bei zwei weiteren Patienten wird vom behandelnden Kieferchirurgen bzw. Zahnarzt explizit eine fehlende Wurzelresorption der Milchzähne beschrieben.

*Abb. 7 Ehemalige Doppelreihe des rechten Schneidezahns*



*Abb. 8 Panoramaaufnahme des Kiefers bei fehlender Wurzelresorption der Milchzähne*



Von diesen acht Patienten kam es bei fünf zu einer Doppelreihenbildung, d.h., die Milchzähne fielen nicht aus und bildeten mit den nachkommenden bleibenden Zähnen zwei Zahnreihen hintereinander.

Abbildung 6 zeigt dieses Phänomen bei Patient (ID 52) kurz nach der Milchzahneextraktion.

Auf der Panorama-Röntgenaufnahme des Patienten (ID 65) kann man das Phänomen der fehlenden Wurzelresorption erkennen (Abb. 7).

Nach Entfernung der Milchzähne entwickelten sich die bleibenden Zähne bei allen Patienten normal.

## Knochen- und Gelenksveränderungen

Spontanfrakturen, d.h. Frakturen ohne adäquates Trauma, hat die Hälfte der Patienten erlitten. Die Frakturen betrafen in abnehmender Häufigkeit Rippen-, Mittelhand-, Unterarm-, Finger-, Mittelfußknochen und Femur.

Bei drei der über Sechzehnjährigen war eine klinisch sichtbare Skoliose

Abb. 9) zu erkennen; 60% entsprechend.

Eine Überstreckbarkeit der Gelenke trat bei 67% der Patienten auf (Abb. 10).

Abb. 9 Deutliche Skoliose nach operativer Aufrichtung



Abb. 10 Überstreckbarkeit des linken Zeigefingers im Grundgelenk



Eine Craniosynostose wurde bei einem Patienten diagnostiziert (ID65). Bei einem weiteren Patienten (ID66) läßt die Kopfform einer Craniosynostose vermuten. Tab. 8 gibt eine Übersicht über Auffälligkeiten an Knochen und Gelenken:

Tab. 8 Knochen- und Gelenksveränderungen bei 12 HIES-Patienten

ID	Alter (Jahren)	Skoliose	Spontanfraktur(en)	Überstreckbarkeit der Gelenke	Craniosynostose	Weitere Knochen- und Gelenksveränderungen (Diagnosejahr in Klammern angegeben)
66	4	Nein	Nein	Ja	nicht ausgeschlossen	-
52	7	Nein	Ja	Nein	Nein	-
72	8	Nein	Nein	Ja	Nein	zusätzliches Rippenpaar
23	9	Nein	Ja	Ja	Nein	-
65	12	Nein	Nein	Ja	Ja	Exostose am linken Knie
33	15	Nein	Nein	Nein	Nein	ehemals V.a. Osteogenesis imperfecta
3	15	Nein	Ja	Ja	Nein	Osteoporose (1984)
45	22	Ja	Ja	Ja	Nein	Osteoporose (1992), operative Skoliosekorrektur in 1992 Hinweis: Hämophilie A
22	24	Nein	Ja	Ja	Nein	-
44	25	Ja	Nein	Nein	Nein	Schwere Kyphoskoliose (bekannt seit zehntem Lebensjahr)
7	31	Nein	Nein	Nein	Nein	-
62	39	Ja	Ja	Ja	Nein	Osteoporose (1996) Morbus Perthes (1969/ 74/ 92) Osteolyse rechte Clavicula (1989) Hinweis: maligne Lymphome (1995)
		25%	50%	67%	10%	

### *Allergische Manifestationen*

Neben dem Ekzem ist bei zwei Patienten ein Asthma bronchiale bekannt. Drei Patienten haben eine nicht näher bezeichnete Nahrungsmittelallergie, und in früher Kindheit kam es bei drei Patienten zu symptomatischer Kuhmilch- bzw. Eiweißallergie.

### *Zusätzliche Befunde*

Als zusätzliche Befunde sind eine periphere Fazialisparese nach Abszessspaltung, ein im Alter von 18 Jahren diagnostizierter arterieller Hypertonus und eine im Alter von 23 Jahren operationsbedürftige Katarakt beidseitig zu erwähnen.

Beim ältesten Patienten (ID 62) wurde nach erfolgreicher Therapie eines hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphoms der B-Zellreihe ein Zweitmalignom, wahrscheinlich der T-Zellreihe, gefunden. Dieser Patient erlitt im Alter von 35 Jahren einen Herzinfarkt. Ein weiterer Patient hat Hämophilie A (ID 45).



### 3.1.2. Immunologische und klinisch-laborchemische Daten

Tab. 9 zeigt die Ergebnisse des immunologischen und des klinisch-chemischen Labors der klinisch-gesicherten HIES-Patienten zum Zeitpunkt der Studierhebung.

Tab. 9 Gesamt-IgE, IgD und Eosinophilie der HIES-Patienten (Bestimmung zum Zeitpunkt der Studierhebung)

ID	Alter (Jahre)	Gesamt-IgE (IU/ml)	Eosinophile (1/ $\mu$ l)	IgD (IU/ml)	Gesamt-IgE-Rang	Eosinophile-Rang	IgD-Rang
66	4	3189	508	19	6	3	1
52	7	846	928	336	4	8	11
72	8	8475	1122	535	8	9	12
23	9	31160	549	30	11	5	4
65	12	18110	360	173	10	2	9
33	15	818	2616	60	3	11	5
3	15	32170	518	22	12	4	2
45	22	3020	760	110	5	7	7
22	24	66	2814	220	1	12	10
44	25	11860	665	146	9	6	8
7	31	372	1148	80	2	10	6
62	39	7710	144	27	7	1	3

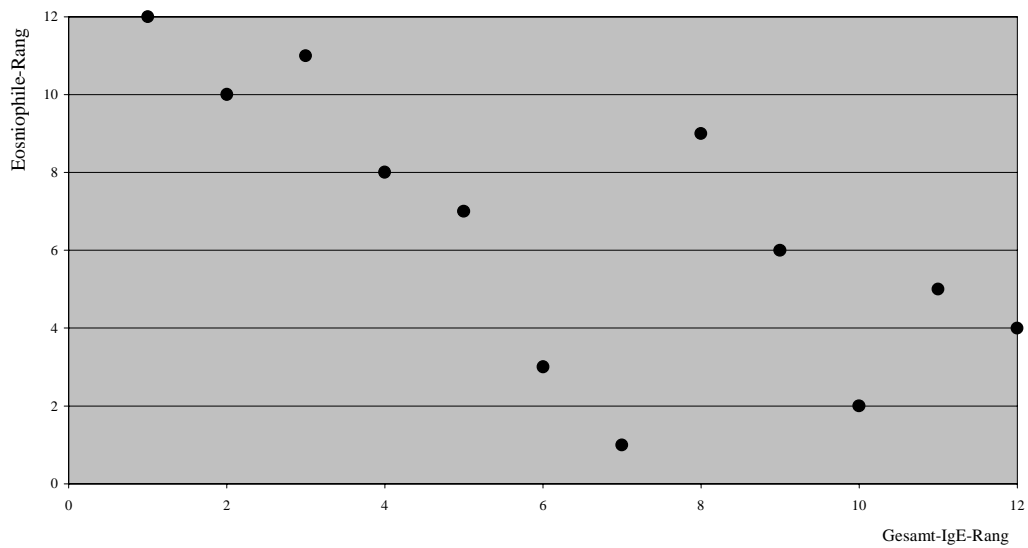
Legende: Spalten 3,4,5 ordnen den Patienten die jeweiligen Absolutzahlen von Gesamt-IgE, Eosinophilen und IgD zu; in Spalten 6,7,8 werden den Absolutzahlen von 1 bis 12 ansteigende Ränge vergeben.

Anhand früherer Daten lag bei allen Patienten das maximale Gesamt-IgE (Normbereich: Gesamt-IgE < 100 IU/ml) über 2000 IU/ml, eine Eosinophilie, d.h. Anzahl der Eosinophilen > 500 / $\mu$ l-Blut, war bei 92% festzustellen und das IgD (Normbereich: IgD < 100 IU/ml) bei 50% der Patienten erhöht.

Die Bestimmung des Spearmannschen Rang-Korrelationskoeffizienten ( $\alpha = 0,05$ ) ergab für die Wertepaare IgE-Gesamt/IgD und (Eosinophile/ $\mu$ l-Blut)/IgD keinen Zusammenhang. Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha=0,05$  besteht eine Korrelation zwischen Gesamt-IgE und Eosinophile/ $\mu$ l-Blut (Abb. 11).

Abb. 11

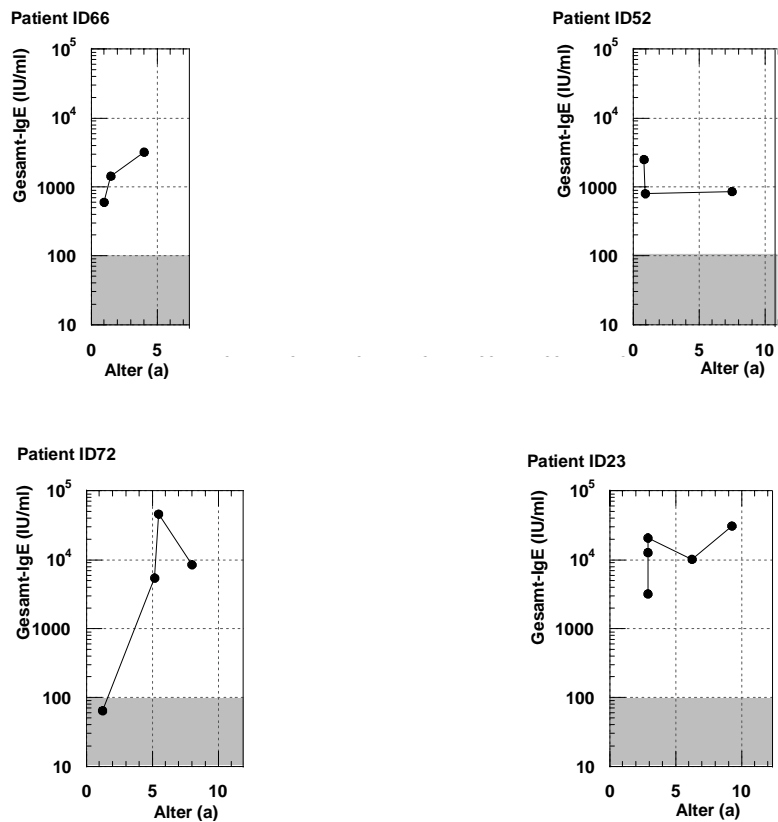
Spearman'sche Rang-Korrelation zwischen  
Gesamt-IgE-Rang zu Eosinophilen-Rang bei 12 HIES-Patienten



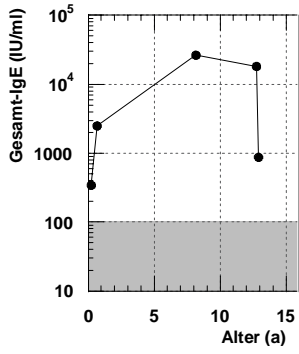
Legende: graphische Darstellung von Gesamt-IgE-Rang und Eosinophilen-Rang aus Tab. 9

Die Gesamt-IgE-Werte für jeden Patienten graphisch über das Lebensalter aufgetragen ergaben nachfolgende Kurven (Abb. 12). Es lässt sich keine Tendenz des IgEs in Bezug auf das Alter aus der Gesamtheit dieser Graphen ableiten.

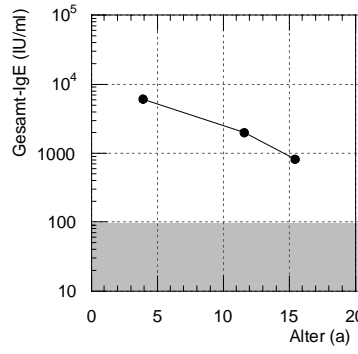
Abb. 12 Gesamt-IgE-Verläufe der 12 HIES-Patienten mit zunehmendem Alter



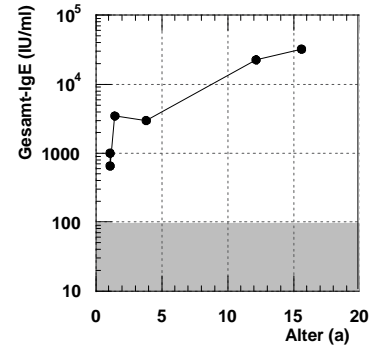
Patient ID65



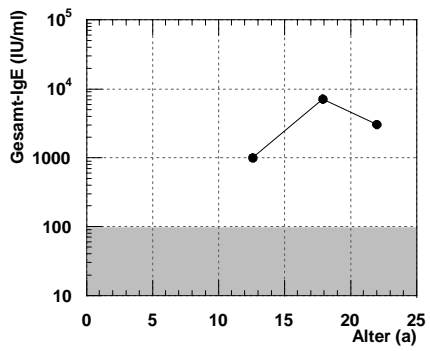
Patient ID33



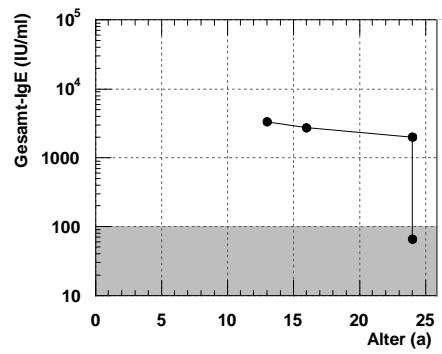
Patient ID3



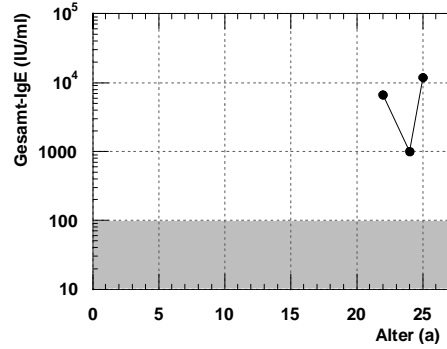
Patient ID45



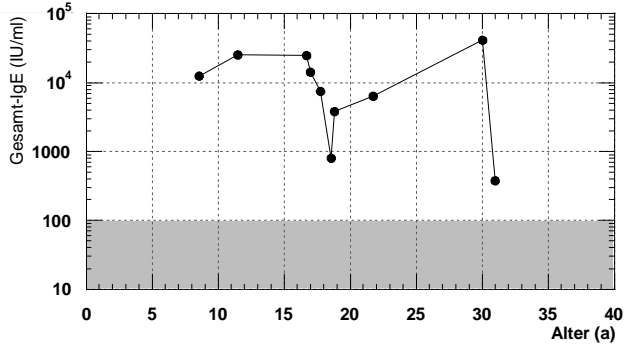
Patient ID22



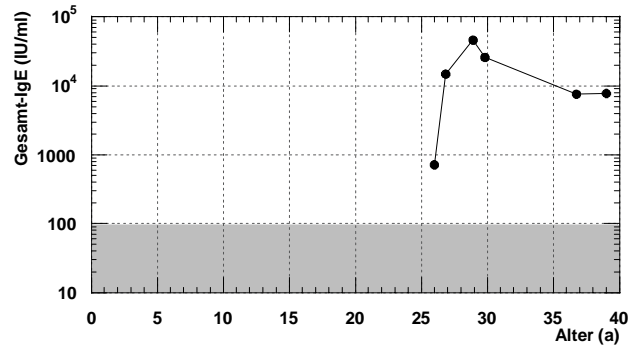
Patient ID44



Patient ID7



Patient ID62



### 3.1.3. Genetik

Aus der Analyse der Stammbäume und der Daten der mituntersuchten Verwandten werden in Tab. 10 HIES assoziierte Symptome dargestellt.

Tab. 10 Symptomenanalyse der Familienmitglieder von 12 HIES-Patienten

ID	Geschwister	Eltern	weitere Verwandte
3	B: gesund	M: Ekzem, Osteoporose, Skoliose V: gesund	o. n. B.
7	keine	M: gesund V: Furunkolose in der Pubertät	Ov: Familie 3 Totgeburten
22	Halbgeschwister	M: gesund V: gesund	Ov: Psoriasis vulgaris
23	S: Soor, Otitis	M: Bronchitis, Skoliose	Om: 2 Pneumonien GMv: Asthma GVv: Ekzem
33	keine	M: Otitis in Kindheit	o. n. B.
44	B: gesund	Eltern nicht gesehen, gesund	o. n. B.
45	keine	Eltern nicht gesehen, gesund	o. n. B.
52	B: gesund	V: Bronchitis, Pneumonie M: allerg. Rhinitis, Otitis	CEv: Ekzem, Bronchitis Ov: Allergie GVv: Allergie, Ekzem GMm: Skoliose, Osteoporose
62	S: verstorben im 7. Lebensmonat	V: Milchschorf, Ekzem M: 2 Totgeburten	Ov: Psoriasis vulgaris
65	S: allerg. Rhinitis	M: allerg. Rhinitis, IgE = 875 IU/ml	Om: verst. am 1. Lebenstag, unklare Ursache
66	S: gesund	M: Abort in der 10. SSW, Bronchitis, allerg. Ekzem	Om: verst. wenige Tage nach Geburt, unklare Ursache CEm: Asthma
72	S: gesund	M: allerg. Ekzem, Otitis, Abszesse, Bronchitis V: Abszess, allerg. Rhinitis	GTm: verst. an Pneumonie als Kleinkind Om: Allergie

*S = Schwester, B = Bruder, M = Mutter, V = Vater, CEm = Cousine mütterlicherseits, CEv = Cousine väterlicherseits, Om = Onkel mütterlicherseits, Ov = Onkel väterlicherseits, GMv = Großmutter väterlicherseits, GVv = Großvater väterlicherseits, GMm = Großmutter mütterlicherseits, GTm = Großtante mütterlicherseits, o.n.B. = ohne nennenswerten Befund*

Wie aus Tab. 10 ersichtlich, läßt sich bei keinem Familienmitglied ein klassisches HIES diagnostizieren.

Des Weiteren sei erwähnt, dass die hochauflösenden Karyotypisierungen der Metaphasechromosomen mittels Standardmethoden (Seabright 1973) von den 12 HIES-Patienten, welche am NIH, USA, durchgeführt wurden, ohne auffälligen Befund waren.

### **3.2. Diagnosestellung, Varianten und Ausschluss des HIES**

Der folgende Teil beschäftigt sich mit Diagnosestellung, Ausschluss und Varianten des HIES bei 68 Patienten mit dem Verdacht auf ein HIES. Bei diesen Patienten war kein anderer erkennbarer bzw. messbarer Immundefekt bekannt.

#### **3.2.1. Klinik**

##### **3.2.1.1. Diagnosestellung und Gruppeneinteilung nach klinischen Symptomen**

Nach den in der Literatur angegebenen und im vorangegangenen Teil erarbeiteten Kriterien des HIES wurden von 68 Patienten mit dem Anfangsverdacht auf ein HIES folgende Daten analysiert:

##### *Infektions-immunologische Symptome*

- (1) Ekzem (einschließlich: „Neugeborenenausschlag“ bzw. Zeitpunkt der Erstmanifestation)
- (2) Abszesse der Haut und innerer Organe
- (3) Pneumonien und Pneumatozelenbildung
- (4) rezidivierende Infektionen des HNO-Bereiches
- (5) schwere Infektionen (Meningitis, Osteomyelitis, Arthritis usw.)
- (6) Candidainfektionen v.a. der Mundschleimhaut und der Finger- und Zehennägel
- (7) Maximalwert des Gesamt-IgE
- (8) Bluteosinophilie (Absolutzahl per  $\mu\text{l}$  > 500 per  $\mu\text{l}$ )

##### *Skelettbezogene Symptome und Zahnwechselprobleme*

- (9) Persistenz der Milchzähne
- (10) Spontanfrakturen (Frakturen ohne adäquates Trauma)
- (11) Skoliose
- (12) Überstreckbarkeit der Gelenke

##### *Zusätzliche Befunde*

- (13) Erstsymptome für den Verdacht auf ein HIES
- (14) Allergische Disposition

Eine Auswertung der HIES-typischen Gesichtsstigmata konnte wegen fehlender standardisierter Messungen nur für die im Rahmen dieser Arbeit gesehenen Patienten durchgeführt werden.

Als Differentialdiagnose zur IgE-Erhöhung wurde eine allergologische Anamnese erhoben. Patienten mit allergischer Rhinitis oder/und Asthma wurden als Atopiker eingestuft. Bei Patienten, die an Lebensmittelallergien bzw. -unverträglichkeiten litten, wurde dies in den folgenden Tabellen mit „L“ in der Allergiespalte vermerkt.

Anhand der Punkte 1 bis 14 und deren klinischer Einschätzung erfolgte eine Einteilung der Patienten in vier Diagnosegruppen: „*kein HIES*“, „*Verdacht auf HIES*“, „*HIES-Variante*“ und „*klinisch-gesichertes HIES*“, wobei die Gruppe „*Verdacht auf HIES*“ in drei weitere Untergruppen aufzuteilen war.

Tabellen 11 bis 16 stellen die klinischen Befunde nach Gruppen aufgeteilt zusammen. Die relativen Häufigkeiten der einzelnen Symptome in den vier Diagnosegruppen sind in einer Übersichtstabelle aufgezeigt (Tab. 17).

*Legende für Tabelle 11 bis 16:*

*Diese Tabellen geben eine Übersicht über jeden Patienten bezüglich der zuvor erwähnten Symptome einschließlich der Gesamtpunktzahl im NIH-Scoresystem (vgl. Tab. 3).*

*Abkürzungen: L = Lebensmittelallergie, k. A. = keine Angabe(n), gest. = gestorben*

Tab. 11 Klinische Daten und Scorepunkte von 13 Patienten mit klinisch-gesichertem HIES (\*)

ID	Alter	m/w	Gesamt-IgE max. (IU/ml)	Eosinophile max. per µl	Ekzem	Abszesse		Pneumonie(n)	Lungenzyste(n)	Infektionen		Candidose		Milchzahn - persistenz	Spontanfrakturen	Skoliose	Überstreckbarkeit	Ekzembeginn < 6 Wochen	Allergie	weitere Symptome	Erstsymptome für Verdacht auf HIES	Scorepunkte
						Haut	Organ			rezidivierend	schwer	Oral	Nägel									
66	4 1/12	m	3189	864	ja	ja	nein	ja	ja	ja	ja <sup>1</sup>	ja	nein	zu jung	nein	nein	ja	nein	L	-	Pneumonie mit Pneumatozelenbildung	43
52	7 6/12	m	2483	2673	ja	ja	ja	ja	nein	ja	nein	ja	ja	ja	ja	nein	nein	ja	L	-	rezidivierende Abszesse	56
72	8 1/12	w	8475	1122	ja	ja	ja	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	nein	ja	ja	L	überzähliges Rippenpaar	Abszesse, Ekzem IgE, Pneumonien	66
23	9 3/12	m	31160	2680	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja	-	Abszesse, Ekzem IgE, Pneumonien	70
65	12 9/12	m	18110	1700	ja	ja	ja	ja	nein	ja	ja <sup>2</sup>	ja	ja	ja	nein	nein	ja	ja	nein	Echinokokkose	rezid. Pneumonien, Otitiden, Pyodermien	70
33	15 5/12	m	>2000	2616	ja	ja	ja	ja	nein	ja	ja <sup>3</sup>	ja	nein	nein	nein	nein	ja	ja	nein	restriktive Atemwegserkrankung, Unterlappenresektion	Staphylokokkenabszesse bereits <1.LJ	48
3	15 7/12	m	22400	2079	ja	ja	ja	ja	nein	ja	ja <sup>4</sup>	ja	ja	ja	ja	nein	ja	ja	nein	Fazialisparese, rezidivierende Mastoiditis	Abszesse, Ekzem IgE	68
8	gest. (20)	m	74540	11248	ja	ja	nein	ja	nein	ja	ja <sup>5</sup>	ja	ja	k. A.	ja	nein	k. A.	ja	ja	Todesursache: akutes Leberversagen	Ekzem, IgE	47f
45	22	m	7100	760	ja	ja	ja	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja	nein	Hämophilie A	Abszesse, Ekzem, Pneumonien	67
22	24	m	3310	2814	ja	ja	ja	nein	nein	ja	nein	ja	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	operierte Katarakt beiderseits	rezidivierende Abszesse	42
44	25	m	11860	2280	ja	ja	nein	ja	ja	ja	nein	ja	nein	nein	nein	ja	nein	ja	nein	-	Abszesse, Ekzem IgE, Pneumonien	62
7	32	m	25379	1148	ja	ja	ja	ja	nein	ja	ja <sup>6</sup>	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein	juvenile arterielle Hypertonie	chronisch entzündl. Geschehen, IgE	51
62	39	m	45900	935	ja	ja	ja	ja	nein	ja	ja <sup>7</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein	2 maligne Lymphome, Herzinfarkt, Gicht, Tibiakopfnekrose	Abszesse, Ekzem IgE, Pneumonien	66

(\*) Patient ID 8 ist vor seinem Tod diagnostiziert worden.

Fußnoten:

<sup>1</sup> nekrotisierende Entzündung des rechten Lungenoberlappens; operative Versorgung nötig

<sup>2</sup> Echinococcus multilocularis, Haemophilus influenzae-Sepsis, Bronchopneumonie mit eitrigem Pleuraerguss

<sup>3</sup> abszedierende Staphylococcus aureus Pneumonie; operative Versorgung nötig

<sup>4</sup> Leberabszess, Pleurapneumonie

<sup>5</sup> Staph.-haemolyticus-Sepsis, hämorrhagische Varizelleninfektion

<sup>6</sup> Meningitis, Nierenabszess mit abszedierender Testitis

<sup>7</sup> Osteomyelitis (Tibiakopf)

Tab. 12 Klinische Daten und Scorepunkte von 5 Patienten mit „HIES-Variante“

ID	Alter	m/w	Gesamt-IgE max. (IU/ml)	Eosinophile max. per µl	Ekzem	Abszesse		Pneumonie(n)	Lungenzysten	Infektionen rezidivierend schwere		Candidose		Milchzahnpersistenz	Spontanfrakturen	Skoliose	Überstreckbarkeit	Ekzembeginn < sechs Wochen	Allergie	weitere Symptome	Erstsymptome für Verdacht auf HIES	Scorepunkte
						Haut	Organ			ja	ja <sup>1</sup>	Oral	Nägel									
32	gest. (2)	w	1693	4984	Ja	ja	nein	ja	nein	ja	ja <sup>1</sup>	ja	nein	zu jung	k. A.	k. A.	k. A.	nein	L	Todesursache: intracranielle Blutung	massive atopische Dermatitis	44f
64	7 10/12	w	38454	16259	Ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nicht bewertbar <sup>2</sup>	nein	nein	ja	ja	L	Molluscum contagiosum	Ekzem seit Geburt	52
49	gest. (8 7/12)	w	23000	9810	Ja	ja	nein	ja	nein	ja	ja <sup>3</sup>	ja	ja	nein	nein	nein	nein	ja	L	hämolyt. Anämie bei positiven Wärme-AK Hemiparese Todesursache: intracranielle Blutung	Ekzem ab 2. Lebenswoche	40
51	9 1/12	w	19350	4550	Ja	ja	nein	ja	nein	ja	ja <sup>4</sup>	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein	ja	Molluscum contagiosum Hemiparese bei V.a.Vaskulitis	Ekzem, IgE, Infektionsanfälligkeit	40
10	10	w	45100	7072	Ja	ja	nein	ja	nein	ja	ja <sup>5</sup>	ja	ja	nicht bewertbar <sup>1</sup>	nein	nein	nein	nein	L	Hemiparese bei V.a.Vaskulitis, V.a. Hypereosinophilie-Syndrom	Ekzem	38

<sup>1</sup> Staphylokokkus aureus-Sepsis

<sup>2</sup> wegen massiven Kariesbefall

<sup>3</sup> exsudative Perikarditis

<sup>4</sup> Vaskulitis der hirnversorgenden Gefäße entzündl. Genese

<sup>5</sup> Enzephalitis



Tab. 13 Klinische Daten und Scorepunkte von 4 Patienten mit der Diagnose „HIES sehr wahrscheinlich“

ID	Alter	m/w	Gesamt-IgE max. (IU/ml)	Eosinophile max. per µl	Ekzem	Abszesse		Pneumonie(n)	Lungenzysten	Infektionen rezidivierend schwere		Candidose		Milchzahnpersistenz	Spontanfrakturen	Skoliose	Überstreckbarkeit	Ekzembeginn < sechs Wochen	Allergie	weitere Symptome	Erstsymptome für Verdacht auf HIES	Scorepunkte
						Haut	Organ			ja	nein	Oral	Nägel									
30	10 8/12	m	13600	11160	Ja	ja	ja	ja	k.A.	ja	nein	k.A.	k.A.	ja	k.A.	k.A.	k.A.	ja	k.A.	chromosomale Aberration <sup>6</sup>	Ekzem, IgE, rezidivierende Otitis	44f
61	12 6/12	w	> 2000	k.A.	Ja	ja	ja	ja	k.A.	nein	nein	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein	k.A.	k.A.	17f
60	14 1/12	w	6284	574	Ja	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	ja	-	Ekzem	39
53	14 8/12	m	2831	1729	Ja	ja	ja	nein	nein	ja	nein	ja	ja	ja	nein	nein	ja	ja	nein	Osteoporose	rezid. Abszesse, Eosinophilie	46

<sup>6</sup> 46,XY,t(2;5)(q23;p15)mat

Tab. 14 Klinische Daten und Scorepunkte von 7 Patienten mit der möglichen Diagnose eines HIES, z.B. mit geringerer klinischer Ausprägung

ID	Alter	m/w	Gesamt-IgE max. (IU/ml)	Eosinophile max. per µl	Ekzem	Abszesse		Pneumonie(n)	Lungenzysten	Infektionen rezidivierend schwere		Candidose		Milchzahnpersistenz	Spontanfrakturen	Skoliose	Überstreckbarkeit	Ekzembeginn < sechs Wochen	Allergie	weitere Symptome	Erstsymptome für Verdacht auf HIES	Scorepunkte
						Haut	Organ			ja	nein	ja	nein									
38	4 5/12	m	14350	25636	Ja	nein	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	zu jung	nein	nein	ja	ja	L	Osteoporose, Gedeihstörung	Ekzem, IgE	35
20	4 7/12	m	4568	924	Ja	ja	ja	ja	nein	nein	ja <sup>7</sup>	nein	nein	zu jung	nein	nein	nein	nein	nein	-	rezidivierende Pyodermien, Abszesse	36
71	9 1/12	m	61 <sup>8</sup>	1380	Nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein	ja	nein	ja	nein	nein	ja	nein	nein	-	Staphylokokkenabszess, morphologische Auffälligkeiten	27
13	13 11/12	m	2978	455	Ja	nein	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	ja	ja	-	Ekzem, IgE	24
21	21	m	11450	430	Ja	ja	nein	nein	nein	ja	ja <sup>9</sup>	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Osgood Schlatter, Hepatitis	Ekzem	22
67	26	m	6480	5535	Ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	-	Ekzem	25
29	59	m	681	332	Nein	ja	ja	ja	nein	ja	ja <sup>10</sup>	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	ja	-	Abszesse, IgE	28

<sup>7</sup> Staph.-aureus Sepsis<sup>8</sup> Alter bei Bestimmung 3 Lebensmonate<sup>9</sup> rezidivierende septische Coxitis (Erreger: Staph. aureus)<sup>10</sup> Sepsis (ohne nähere Angaben)

Tab. 15 Klinische Daten und Scorepunkte von 8 Patienten mit der Diagnose eines möglichen HIES, das wegen des jungen Alters und/oder fehlender klinischer Angaben derzeit nicht zu sichern ist

ID	Alter	m/w	Gesamt-IgE max. (IU/ml)	Eosinophile max. per µl	Ekzem	Abszesse		Pneumonie(n)	Lungenzysten	Infektionen rezidivierend schwere		Candidose		Milchzahnpersistenz	Spontanfrakturen	Skoliose	Überstreckbarkeit	Ekzembeginn < sechs Wochen	Allergie	weitere Symptome	Erstsymptome für Verdacht auf HIES	Scorepunkte
						Haut	Organ			Oral	Nägel											
50	10/12	m	96	1265	Ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	zu jung	nein	nein	nein	nein	L	β-Thalassämie minor	rezidivierende Staph.-Abszesse	16
12	2 2/12	m	27630	630	Ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	zu jung	nein	nein	nein	ja	k.A.	rezid. Diarrhoe	Ekzem, IgE	26
4	2 5/12	m	2534	847	Ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	k.A.	k.A.	nein	nein	nein	L	Eczema herpeticatum	Ekzem	26
70	2 9/12	m	3389	18700	Ja	ja	ja	ja	k.A.	nein	k.A.	nein	nein	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	nein	k.A.	k.A.	Abszesse, IgE	33f
28	3 11/12	w	10730	810	Ja	ja	nein	nein	nein	ja	ja <sup>11</sup>	nein	nein	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Sepsis in Perinatalphase	Abszesse, IgE	27f
24	6 2/12	m	9453	46	k.A.	ja	nein	nein	nein	nein	nein	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	nein	k.A.	k.A.	nein	-	rezidivierende Staphylodermien, IgE erhöht	18f
68	verst. (26)	w	25	k.E.	Ja	ja	nein	k.A.	k.A.	ja	nein	ja	ja	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	chronische Mucocandidiasis, autoimmune Endokrinopathie, hämolytische Anämie, Lobektomie wegen Bronchiektasien	Staphylokokkenabszesse, Candidainfektion	28f
40	verst. (38)	w	574	1566	Ja	ja	nein	nein	nein	ja	nein	ja	ja	k.A.	nein	k.A.	k.A.	k.A.	nein	Todesursache: fulminante Lungenembolie, Peritonitis	rezidivierende Staph.- und Candidainfektionen	25f

<sup>11</sup> Sepsis in Perinatalphase

Tab. 16 Klinische Daten und Scorepunkte von 31 Patienten, bei denen die Diagnose eines HIES unwahrscheinlich ist

ID	Alter (Jahre)	m/w	Gesamt-IgE max. (IU/ml)	Eosino-phile max. per µl	Ekzema	Abszesse		Pneumonie(n)	Lungenzysten	Infektionen rezidivierend schwere		Candidose		Milchzahn-persistenz	Spontan-frakturen	Skoliose	Über-streck-barkeit	Ekzem-beginn < sechs Wochen	Allergie	weitere Symptome	Erstsymptome für Verdacht auf HIES	Score-punkte
						Haut	Organ			nein	nein	ja	nein									
57	2 10/12	w	18600	3000	Ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	zu jung	nein	nein	nein	ja	L	-	Ekzema, IgE	26
17	3 7/12	m	> 2000	38	Ja	nein	nein	ja	nein	ja	nein	nein	nein	zu jung	nein	nein	nein	ja	ja	-	Gedeihstörung, Ekzema	24
73	3 10/12	m	14500	539	Ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	ja	k.A.	-	Eosinophilie, daher IgE-Bestimmung	23f
47	5	m	3705	82	Ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	zu jung	nein	nein	nein	nein	L	-	rezidivierende Bronchitis, IgE	24
55	5 7/12	m	243	2920	Ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	zu jung	nein	nein	nein	ja	L	-	Ekzema, Abszesse	15
46	7 7/12	m	1700	7344	Ja	ja	nein	nein	nein	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	ja	ja	entwicklungsretardiert	massive atopische Dermatitis, IgE	26
14	7 9/12	w	> 4000	k.A.	Nein	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	nein	nein	-	Varizellen, Gonathritis, IgE	10f
34	8 6/12	m	>2000	4284	Ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	ja	Gedeihstörung	Ekzema, IgE	24
48	8 7/12	w	>1900	2431	Ja	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	ja	-	Ekzema, IgE	26
1	10 7/12	m	4247	388	Ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	L	-	Ekzema	14
26	11 2/12	m	85891	1408	Nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	ja	-	Abszesse, IgE	26
19	11 11/12	m	> 1000	255	Ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	-	Hautveränderung (Ekzema)	16
56	12 1/12	w	6134	354	Ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	Ileocolonitis	Ekzema, IgE	14
6	12 11/12	m	17400	2976	Ja	nein	nein	nein	nein	nein	ja <sup>12</sup>	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	ja	Gedeihstörung	superinfiziertes Ekzema, IgE,	29
35	13	m	2802	1395	Ja	nein	ja	ja	ja	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	-	rezidivierende Pneumonien	36
75	14 3/12	m	3210	1508	Nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	-	rezidivierende Staph.-abszesse	24
25	15	w	> 950	368	Ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	-	rezidivierende Abszesse	10

<sup>12</sup> Sepsis (ohne nähere Angaben)

Fortsetzung Tab. 16

ID	Alter	m/w	Gesamt-IgE max. (IU/ml)	Eosino-phile max. per µl	Ekzem	Abszesse		Pneumo-nie(n)	Lungen-zysten	Infektionen rezidi-vierend schwere		Candidose		Milch-zahn-persistenz	Spontan-frakturen	Skoliose	Über-streck-barkeit	Ekzem-beginn < sechs Wochen	Allergie	weitere Symptome	Erstsymptome für Verdacht auf HIES	Score-punkte
						Haut	Organ			nein	nein	nein	nein									
59	15	w	2050	1850	Nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	-	rezidivierende Bronchitis, IgE	20
63	16	m	5600	2124	Nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	L	-	IgE	19
39	16	w	7363,4	2496	Ja	ja	nein	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	ja	Labiale Synechie	Ekzem, IgE	30
2	17	w	614	60	Ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	-	Ekzem	10
43	19	m	73000	k.E.	Ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	-	Ekzem, IgE	14
41	20	w	>4000	k.E.	Ja	ja	nein	nein	nein	nein	ja <sup>13</sup>	k.A.	k.A.	k.A.	k. A.	k.A.	k.A.	k.A.	ja	-	rezidivierende Abszesse	18f
9	21	m	k. A.	49	Nein	nein	nein	nein	nein	ja	ja <sup>14</sup>	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	ja	-	IgE erhöht	5f
37	23	m	1936	k. E.	Ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	Minderwuchs	Minderwuchs, Ekzem	15
74	26	w	>1000	553	Nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	ja	depressiv-suizidales Syndrom	rezidivierende Infektionen	14
15	32	m	920	k.A.	Nein	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	-	IgE, Follikulitis, chronische Sinusitis	8f
58	48	w	9460	5859	Ja	ja	ja	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	L	fraglicher Diabetes mellitus	Ekzem, IgE	21
54	61	m	74500	700	Nein	ja	nein	k.A.	k.A.	ja	k.A.	ja	nein	k.A.	k.A.	ja	k.A.	k.A.	ja	AVK <sup>15</sup> Stadium II b, KHK <sup>16</sup>	IgE, rezidivierende Candidainfektionen	19f
18	64	w	683	154	Nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	zeitweise Diabetes mellitus Sicca-Syndrom	Eosinophilie, IgE	4
5	67	m	5565	3990	Nein	nein	nein	k.A.	k.A.	k.A.	nein	nein	nein	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	IgE	16f

<sup>13</sup>Meningitis (Masern assoziiert)

<sup>14</sup>Sakroileitis

<sup>15</sup>Arterielle Verschlusskrankheit (Gehstrecke nach Fontaine < 250m)

<sup>16</sup>Koronare Herzkrankheit

Tab. 17 Relative Häufigkeiten der einzelnen Symptome in den vier Diagnosegruppen

	Gesamt-Patienten n=68	klinisch-gesichert HIES n=13	HIES-Variante n=5	Verdacht auf HIES n=19	kein HIES n=31
Ekzem	<b>81%</b> 54/67	<b>100%</b> 13/13	<b>100%</b> 5/5	<b>89%</b> 16/18	<b>65%</b> 20/31
Ekzembeginn vor der 6. Lebenswoche	<b>41%</b> 25/61	<b>77%</b> 10/13	<b>40%</b> 2/5	<b>33%</b> 5/15	<b>2%</b> 8/28
Abszesse	<b>67%</b> 45/67	<b>100%</b> 13/13	<b>100%</b> 5/5	<b>84%</b> 16/19	<b>40%</b> 12/30
Hautabszesse	<b>64%</b> 43/67	<b>100%</b> 13/13	<b>100%</b> 5/5	<b>79%</b> 15/19	<b>37%</b> 11/30
Organabszesse	<b>30%</b> 20/67	<b>77%</b> 10/13	<b>20%</b> 1/5	<b>37%</b> 7/19	<b>7%</b> 2/30
Pneumonien	<b>50%</b> 32/64	<b>92%</b> 12/13	<b>100%</b> 5/5	<b>50%</b> 9/18	<b>21%</b> 6/28
Pneumatozelen	<b>7%</b> 4/61	<b>23%</b> 3/13	<b>0%</b> 0/5	<b>15%</b> 0/15	<b>4%</b> 1/28
rezid. Infektionen des HNO-Bereiches	<b>58%</b> 38/66	<b>100%</b> 13/13	<b>80%</b> 4/5	<b>53%</b> 10/19	<b>38%</b> 11/29
schwere Infektionen	<b>28%</b> 18/65	<b>54%</b> 7/13	<b>80%</b> 4/5	<b>22%</b> 4/18	<b>10%</b> 3/29
Oralcandidose	<b>47%</b> 30/64	<b>100%</b> 13/13	<b>100%</b> 5/5	<b>47%</b> 8/17	<b>14%</b> 4/29
Nagelcandidose	<b>23%</b> 15/64	<b>62%</b> 8/13	<b>60%</b> 3/5	<b>24%</b> 4/17	<b>2%</b> 0/29
Milchzahnpersistenz	<b>30%</b> 13/43	<b>73%</b> 8/11	nicht bewertbar*	<b>56%</b> 5/9	<b>0%</b> 0/22
Spontanfrakturen	<b>13%</b> 7/54	<b>54%</b> 7/13	<b>0%</b> 0/4	<b>0%</b> 0/12	<b>0%</b> 0/26
Skoliose	<b>14%</b> 8/57	<b>23%</b> 3/13	<b>0%</b> 0/4	<b>7%</b> 1/14	<b>15%</b> 4/27
Überstreckbarkeit der Gelenke	<b>28%</b> 15/54	<b>75%</b> 9/12	<b>25%</b> 1/4	<b>23%</b> 3/13	<b>8%</b> 2/26
Gesamt-IgE > 2000 IU/ml	<b>76%</b> 51/67	<b>100%</b> 13/13	<b>80%</b> 4/5	<b>74%</b> 14/19	<b>67%</b> 20/30
Eosinophilie	<b>74%</b> 48/65	<b>100%</b> 13/13	<b>100%</b> 5/5	<b>72%</b> 13/18	<b>59%</b> 17/29
Allergie	<b>43%</b> 26/61	<b>23%</b> 3/13	<b>20%</b> 1/5	<b>21%</b> 3/14	<b>66%</b> 19/29

\* wegen massiven Kariesbefalls

### *Erstsymptome für Verdacht auf HIES*

Unter den Erstsymptomen, die bei 67 auswertbaren Patienten den Anfangsverdacht auf ein HIES hervorriefen, fanden sich 35 Patienten mit Ekzem und 26 Patienten mit Abszessen, Pyodermien oder Follikulitis und 19 Patienten mit Infektionen des Respirationstraktes in Form von Pneumonien (8 Patienten) und rezidivierenden Infektionen der oberen Atemwege (11 Patienten).

Somit gab das Ekzem bei 52%, die Abszesse bei 39% und die rezidivierenden Infektionen des Respirationstraktes bei 28% der 67 Patienten Anlass zum Verdacht auf ein HIES.

Die Kombination von Ekzem und Infektionsneigung (definiert als Abszesse, Candidainfektionen, HNO-Infektionen und/oder Pneumonien) war bei neun Patienten zu verzeichnen und zwar sechsmal in der Gruppe der klinisch-gesicherten HIES-Patienten und jeweils einmal in den Diagnosegruppen „*HIES-Variante*“, „*Verdacht auf HIES*“ und „*Kein HIES*“ auf.

### 3.2.1.2. Algorithmus zur Diagnosestellung HIES

Mit dem Ziel, einen Algorithmus zur Diagnosestellung HIES zu entwerfen, wurden Ergebnisse der Tab. 17 und Literaturangaben zu Symptomenhäufigkeiten verwendet.

In sechs aufeinanderfolgenden Stufen wurden Ja/Nein-Entscheidungen getroffen. Ja-Entscheidungen führten im Baum weiter nach links, Nein-Entscheidungen nach rechts (vgl. Tab. 19). Je weiter ein Patient nach links rutschte, um so wahrscheinlicher war die Diagnose HIES.

Begonnen wurde mit dem Symptomenkomplex „Ekzem und Gesamt-IgE von über 2000 IU/ml“ als typische Leitsymptome für den ersten Verdacht auf HIES. Als zweiter Block folgten drei Entscheidungsstufen zur Infektionsneigung. Die fünfte Entscheidungsstufe bildete die Milchzahnpersistenz, ein für das HIES vermutlich sehr spezifischer Parameter. In der letzten Stufe sind einige zusätzliche Symptome des HIES enthalten, die den Verdacht der Diagnose weiter erhärten.

Die Stufen des Algorithmus sind im einzelnen:

- (I) Ekzem **und** Gesamt-IgE max. >2000 IU/ml
- (II) Haut- **oder** Organabszesse
- (III) Pneumonie(n)
- (IV) rezidivierende Infektionen im HNO-Bereich, schwere Infektionen **oder** Candidainfektionen
- (V) Milchzahnpersistenz
- (VI) Ekzembeginn vor der sechsten Lebenswoche, HIES-typische Fazies, Spontanfrakturen, Überstreckbarkeit der Gelenke **oder** Skoliose

Patienten unter zwei Jahren mit Ekzem und einem maximalen Gesamt-IgE < 2000 IU/ml wurden in der ersten Stufe mit „ja“ bewertet. Mit „ja“ entschieden wurde auch im Falle fehlender Angaben, Unbewertbarkeit oder wenn diesbezüglich aufgrund des Alters noch keine Angabe gemacht werden konnte.

Durch eine Ja/Nein-Entscheidung in sechs aufeinanderfolgenden Stufen ergaben sich 2<sup>6</sup> Kombinationsmöglichkeiten (64 Spalten). In Bezug auf die klinisch gestellte Diagnose und das Einschätzen der Wertigkeit der Symptomenkombination wurden diese 64 Spalten von links nach rechts eingeteilt in:



Spalte 1 bis 4	Diagnose HIES wahrscheinlich
Spalte 4 bis 20	Diagnose HIES möglich
Spalte 21 bis 38	Diagnose HIES unwahrscheinlich
Spalte 39 bis 64	Diagnose HIES verworfen

(Diese Spalten sind in Tab. 19 aufgrund mangelnder Relevanz zu einer Spalte zusammengefaßt.)

Tab. 20 zeigt das Ergebnis des Algorithmus für jeden einzelnen Patienten der vier Diagnosegruppen. Vergleicht man die Ergebnisse des Algorithmus mit der klinischen Diagnose, ergibt sich folgende Dreifeldertafel (Tab. 18):

Tab. 18 Vergleich zwischen klinischer Diagnose und algorithmischer Einstufung

		klinische Einteilung:			
		klinisch-gesichertes HIES und HIES-Variante	Verdacht auf HIES	kein HIES	
Algorithmus:	Diagnose HIES wahrscheinlich	17	3	2	22
	Diagnose HIES Möglich bis unwahrscheinlich	1	15	14	30
	Kein HIES	0	1	15	16
		18	19	31	68

17 der 18 Patienten der Diagnosegruppen „klinisch-gesichert HIES“ bzw. „HIES-Variante“ erreichten so die Kategorie „HIES wahrscheinlich“. In dieser Kategorie sind 5 Patienten der Diagnosegruppen „Verdacht auf HIES“ und „kein HIES“. Bei 3 Patienten mit „Verdacht auf HIES“ liegt mit großer Wahrscheinlichkeit ein HIES vor. Die endgültige Diagnose wurde nicht gestellt, da diese Patienten im Rahmen dieser Studie nicht persönlich gesehen wurden. Dass einer der Patienten der Diagnosegruppe „klinisch-gesichertes HIES“ nur in die Kategorie „Diagnose HIES möglich“ kam, liegt am Fehlen rezidivierender Pneumonien, was sich wahrscheinlich auf eine frühzeitige und konsequente Antibiotikadauerprophylaxe zurückführen läßt.

Somit ist das Resultat des Algorithmus für eine Entscheidung, dass ein HIES wahrscheinlich vorliegt oder nur der Verdacht besteht, aussagekräftig für diese Patientengruppe.

Mit dem Algorithmus kann keine Aussage darüber gemacht werden, ob der Verdacht auf ein HIES besteht oder die Diagnose HIES verworfen werden kann. In der Kategorie „*Diagnose HIES möglich*“ befinden sich nahezu gleich viele Patienten mit „*Verdacht auf HIES*“, wie auch Patienten „*kein HIES*“.

Obwohl sich eine Patientin der Gruppe „*Verdacht auf HIES*“ in der Kategorie „*kein HIES*“ befindet, kann mit großer Sicherheit die Diagnose HIES ab Spalte 39 aufwärts verworfen werden.

Tab. 19 Algorithmus zur Diagnose HIES bei 68 Patienten mit Anfangsverdacht auf HIES

I	Ekzem <b>und</b> IgE > 2000 IU/ml	<b>JA</b> 47																<b>NEIN</b> 21																						
II	Abszesse	<b>JA</b> 36								<b>NEIN</b> 11								<b>JA</b> 11		Nein 10																				
III	Pneumonie	<b>JA</b> 24				<b>NEIN</b> 12				<b>JA</b> 3				<b>NEIN</b> 8				<b>JA</b> 5		16																				
IV	rezidivierende Infektionen <b>oder</b> Candida- infektionen	JA 22		NEIN 2		JA 9		NEIN 3		JA 3		NEIN 0		JA 5		NEIN 3		JA 5		NEIN 0		16																		
V	Milchzahn- persistenz	JA 16	NEIN 6	JA 2	NEIN 0	JA 5	NEIN 4	JA 1	NEIN 2	JA 2	NEIN 1	JA 0	NEIN 0	JA 4	NEIN 1	JA 0	NEIN 3	JA 4	NEIN 1	JA 0	16																			
VI	Ekzembeginn <6 Wochen, Skoliose, HIES-Fazies, Überstreck- barkeit <b>oder</b> pathologische Frakturen	J 12	N 4	J 4	N 2	J 1	N 1	J 0	N 0	J 5	N 0	J 2	N 2	J 0	N 1	J 0	N 2	J 2	N 0	J 1	N 0	J 0	N 0	J 0	N 0	J 3	N 1	J 1	N 0	J 0	N 0	J 1	N 2	J 4	N 0	J 1	N 0	J 0	N 0	16
		<i>HIES</i> Wahr- scheinlich		<b>HIES möglich</b> (Wahrscheinlichkeit nach rechts abnehmend)								<b>HIES unwahrscheinlich</b>								<b>kein HIES</b>																				

Legende:

I bis VI entsprechen den sechs Entscheidungsstufen. Die mit JA bzw. NEIN beschrifteten Spalten markieren den Entscheidungsweg und enthalten zusätzlich eine Angabe über die Zahl der 68 Patienten, für die diese Entscheidungen zutreffen.

Tab. 20

Ergebnisse des Algorithmus in Zusammenhang mit der klinischen Diagnose

	klinisch-gesichert HIES	HIES-Variante	Verdacht auf HIES			kein HIES
Diagnose HIES wahrscheinlich	3, 8, 23, 45, 52, 62, 65, 66, 72	64, 32	30			
	7	10	61	20		
	33, 44	49				39
		51				35
Diagnose HIES möglich  (Wahrscheinlichkeit nach unten abnehmend)					70	
			60			
			53		4,24, 28	41
	22					46
				21		58
					50	
				67		56
				38		17
				13		
Diagnose HIES unwahrscheinlich						
					12	57, 73
						47
						6
						34
						1, 43
				71	68	14, 54
			29			
kein HIES					40	15, 26, 2, 25, 75, 5, 48, 59, 63, 9, 74, 37, 55, 19, 18

Legende:

Die Nummern in den Spalten sind die ID-Nummern der Patienten.

Die Spalten entsprechen den Gruppen der klinischen Diagnose bezüglich Verdacht auf HIES.

Die Zeilen entsprechen der Wahrscheinlichkeit zur Diagnose HIES von oben nach unten abnehmend und sind identisch mit der Spaltenzahl der Tab. 19.

### 3.2.1.3. HIES-Scoresystem

Bei der Auswertung nach dem von der kooperierenden Arbeitsgruppe am NIH entwickelten Scoresystem ergaben sich in abnehmender Reihenfolge folgende Punktzahlen für die 68 Patienten (vgl. Tab. 21):

Tab. 21 Scorepunkte der 68 Patienten mit dem Anfangsverdacht auf ein HIES

ab 40 Punkte			20 bis 40 Punkte			unter 20 Punkte		
ID	Diagnose	Scorepunkte	ID	Diagnose	Scorepunkte	ID	Diagnose	Scorepunkte
23	HIES	70	60	V.a. HIES	39	54	kein HIES	19f
65	HIES	70	10	HIES-Var.	38	63	kein HIES	19
3	HIES	68	20	V.a. HIES	36	24	V.a. HIES	18f
45	HIES	67	35	kein HIES	36	41	kein HIES	18f
72	HIES	66	38	V.a. HIES	35	61	V.a. HIES	17f
62	HIES	66	70	V.a. HIES	33f	5	kein HIES	16f
44	HIES	62	39	kein HIES	30	19	kein HIES	16
52	HIES	56	6	kein HIES	29	50	V.a. HIES	16
64	HIES-Var.	52	29	V.a. HIES	28	37	kein HIES	15
7	HIES	51	68	V.a. HIES	28f	55	kein HIES	15
33	HIES	48	28	V.a. HIES	27f	1	kein HIES	14
8	HIES	47f	71	V.a. HIES	27	43	kein HIES	14
53	V.a. HIES	46	12	V.a. HIES	26	56	kein HIES	14
30	V.a. HIES	44f	4	V.a. HIES	26	74	kein HIES	14
32	HIES-Var.	44f	26	kein HIES	26	14	kein HIES	10f
66	HIES	43	46	kein HIES	26	2	kein HIES	10
22	HIES	42	48	kein HIES	26	25	kein HIES	10
49	HIES-Var.	40	57	kein HIES	26	15	kein HIES	8f
51	HIES-Var.	40	40	V.a. HIES	25f	9	kein HIES	5f
			67	V.a. HIES	25	18	kein HIES	4
			13	V.a. HIES	24			
			17	kein HIES	24			
			34	kein HIES	24			
			47	kein HIES	24			
			75	kein HIES	24			
			73	kein HIES	23f			
			21	V.a. HIES	22			
			58	kein HIES	21			
			59	kein HIES	20			

**Legende:**

Der klinisch gestellten Diagnose ist jeweils der erreichte Scorewert zugeordnet. Angaben, bei denen wichtige Befunde zur Scorebestimmung fehlten, sind mit f markiert. Die Punkte HIES-typische Fazies, Nasenbreite und hoher Gaumen konnten bei Patienten, die wir nicht persönlich gesehen haben, nicht vergeben werden.

Nach Tab. 21 scheint es angebracht, den Grenzwert für ein gesichertes HIES auf 40 und mehr Punkte zu setzen und ab einer Summe unter 20 Punkten die Diagnose HIES zu verwerfen. Daraus würde sich folgende Dreifeldertafel ergeben:

Tab. 22 Vergleich zwischen klinischer Diagnose und Scoresystem

		<b>klinische Einteilung:</b>			
<b>NIH-Score:</b>		klinisch-gesichertes HIES und HIES- Variante	Verdacht auf HIES	kein HIES	
über 39 Punkte <b>HIES</b>	<b>17</b>	2	0		19
zwischen 39 und 20 Punkten <b>V.a. HIES</b>	1	<b>14</b>	14		29
unter 20 Punkten <b>kein HIES</b>	0	3	<b>17</b>		20
	18	19	31		68

Ähnlich wie bereits bei der Dreifeldertafel des Algorithmus (Tab. 18) kann eine Aussage über das gesicherte Vorliegen eines HIES in der von uns untersuchten Patientengruppe getroffen werden. Lediglich eine Patientin (ID 10) der Diagnosegruppe „*HIES-Variante*“ liegt mit 38 Punkten knapp unter der 40-Punkte-Grenze. Die zwei Patienten (ID 53 u. 30) der Diagnosegruppe „*Verdacht auf HIES*“ mit einem Scorewert über 39 Punkten gehören zu den Patienten, die wahrscheinlich an HIES leiden, aber von uns nicht persönlich gesehen wurden.

Ab einer Grenze von 20 Punkten läßt sich bei unseren Patienten ein HIES verwerfen. Drei der Patienten der Diagnosegruppe „*Verdacht auf HIES*“ haben eine Gesamtpunktzahl unter 20 Punkten. Bei den Patienten (ID 61) und (ID 24) fehlen jedoch Angaben, so dass eine höhere Punktzahl möglich gewesen wäre. Patient (ID 50) war zum Zeitpunkt der Analyse erst 10 Monate alt.

### 3.2.2. Immunologische und klinisch-laborchemische Daten

Bei der Analyse der Mittelwerte der maximalen Gesamt-IgE-Werte und der maximalen Bluteosinophilie der jeweiligen Diagnosegruppe (HIES, HIES-Variante, V.a. HIES, kein HIES; vgl. Tab. 11 bis 16) ergaben sich die folgenden Darstellungen der 95%-Konfidenzintervalle (vgl. Abb. 13 und Abb. 14):

Abb. 13 95% Konfidenzintervall der Mittelwerte des maximalen Gesamt-IgE

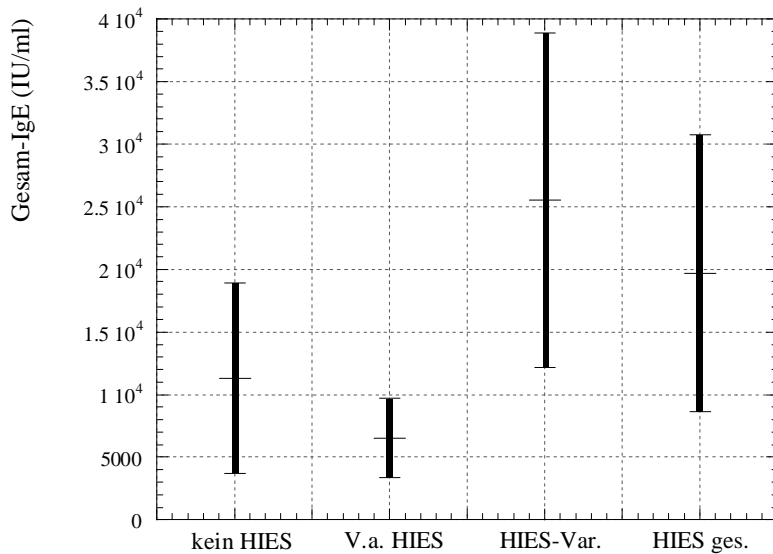
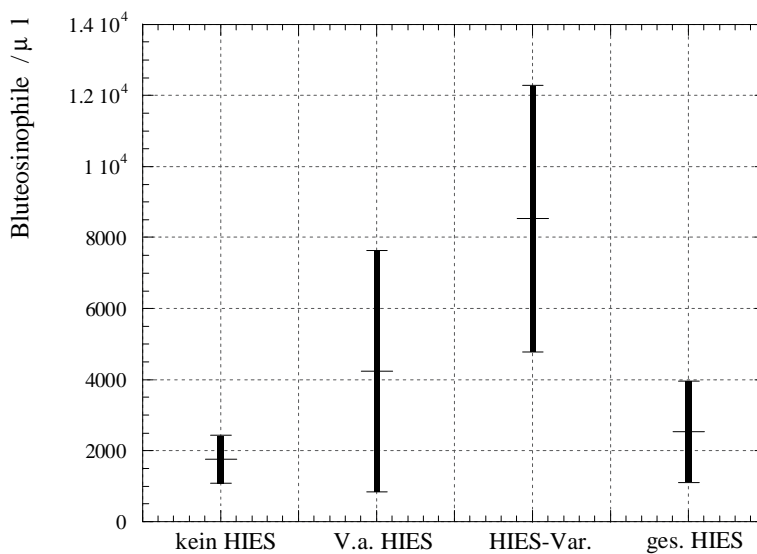


Abb. 14 95% Konfidenzintervall der Mittelwerte der maximalen Bluteosinophilie



Für Gesamt-IgE und Bluteosinophilie ergibt sich bei einem Signifikanzniveau von 5% kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen „*kein HIES*“ und „*gesichert HIES*“. Ein signifikanter Unterschied (Signifikanzniveau 5%) besteht bei der Betrachtung des Eosinophilenintervall der Patienten mit HIES-Variante gegenüber der Gruppe „*kein HIES*“ und „*gesichert HIES*“.

### **3.2.3. Genetik**

Die Untersuchung der Familien der klinisch-gesicherten HIES-Patienten ergab, wie bereits in Kapitel 3.1.3 gezeigt, kein weiteres betroffenes Familienmitglied. Wir konnten somit bei der Gruppe der klinisch-gesicherten HIES-Patienten keine Familiarität, d.h. mehr als ein Familienmitglied mit HIES, feststellen.

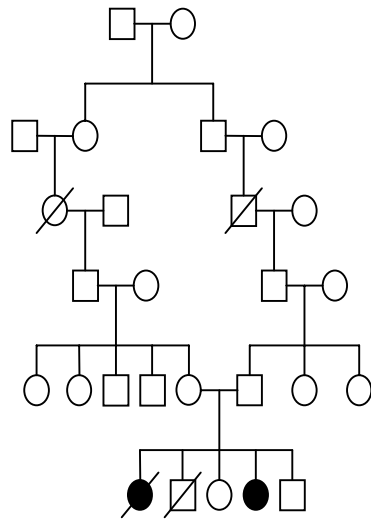
Insgesamt wurde Frage Nr. 12 (familiäres Auftreten von HIES-Symptomen) des Fragebogens zur Evaluation der im Rahmen dieser Arbeit nicht persönlich gesehenen Patienten mit Ausnahme der Patienten mit HIES-Variante übereinstimmend verneint (vgl. Tab. 2).

Retrospektiv konnte in 4 der 5 Familien mit HIES-Variante jeweils bei einem weiteren bereits verstorbenen Geschwisterkind aufgrund eines chronischen Ekzems mit einem erhöhten Gesamt-IgE, rezidivierender Infektionen der Haut und des Respirationstraktes ein HIES diagnostiziert werden. Aufgrund der bestehenden Konsanguinität in diesen 5 Familien und der Symptombefreiheit der Eltern kann ein autosomal-rezessiver Erbgang vermutet werden (vgl. Abb. 15).

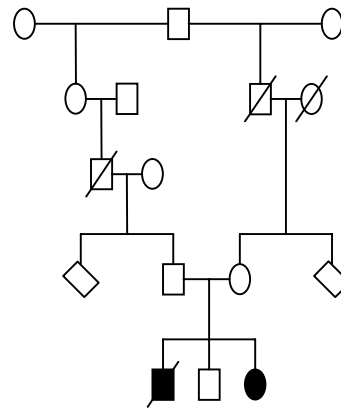


Abb. 15 *Stammbäume der Familien mit HIES-Variante*

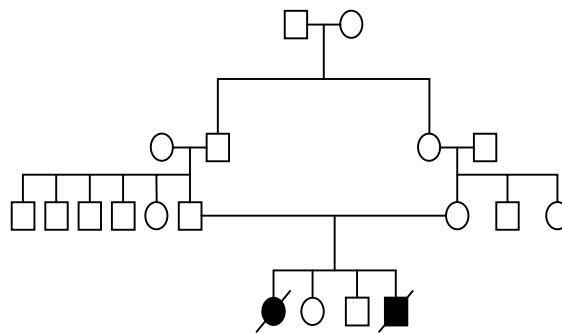
Familie Pat. ID 10



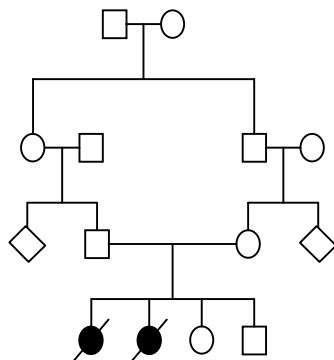
Familie Pat. ID 51



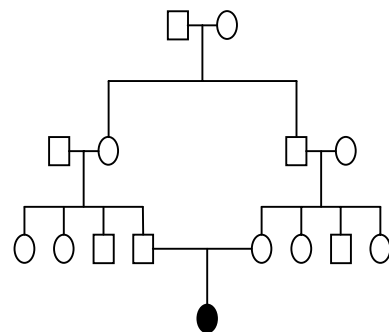
Familie Pat. ID 49



Familie Pat. ID 32



Familie Pat. ID 64



## **4. Diskussion**

### **4.1. Klinik**

#### **4.1.1. Klinik der Patienten mit klinisch-gesichertem HIES**

In der Weltliteratur gibt es sieben Studien, die sich anhand einer größeren Patientenzahl mit dem Symptomenkomplex des HIES befassen. In Tab. 23 werden die Ergebnisse dieser Arbeit denen der Weltliteratur gegenübergestellt. Es zeigt sich, dass die relativen Häufigkeiten der einzelnen Befunde in den verschiedenen Studien meist in der gleichen Größenordnung liegen.

**Ekzem** und **Infektionsneigung**, eingeschlossen **Abszesse** und **Pneumonien**, sind mit nahezu hundertprozentiger Häufigkeit (87% bis 100%) wichtige Leitsymptome für das HIES. Zwar fällt bei Grimbacher und Mitarbeitern eine niedrigere Abszessrate auf, dies läßt sich aber, nach Angaben der Autoren, auf eine konsequente und frühzeitige Gabe von Antibiotika zurückführen (Grimbacher et al. 1999a).

Der bereits in der Erstbeschreibung von Davis und Mitarbeitern erwähnte **Beginn des Ekzems** innerhalb der ersten sechs Lebenswochen wird durch die Ergebnisse in Tab. 17 bekräftigt (Davis et al. 1966; Leung and Geha 1988) und bietet somit eine differentialdiagnostische Unterscheidung zur atopischen Dermatitis, deren Beginn selten vor dem dritten Lebensmonat liegt (Belohradsky BH 1994).

**Pneumatozelen** treten als Komplikation nach bakteriellen abszendierenden Pneumonien bei HIES-Patienten häufig auf. Merten und Mitarbeiter beschreiben die Pneumatozelen als durch Infektionen erworbene Einschmelzungen mit zentraler Nekrose und Luftgehalt, welche zu einer elastischen Verschiebung des umliegenden Gewebes und somit zur Zystenbildung führen (Merten et al. 1979). Merten und Mitarbeiter denken, dass es durch einen Defekt in der Auseinandersetzung mit dem Infektionserreger zur Pneumatozelenbildung kommt, welche spezifisch für das HIES sei und nicht bei anderen Erkrankungen, eingeschlossen andere Immundefektsyndrome, zu finden wäre. Die Diskrepanz von 25% bei der **Pneumatozelenbildung** (eigene Untersuchung) zu 100% (Merten et al., 1979) ist zum einen auf die Auswahlkriterien der in die Studie aufgenommenen Patienten zu suchen, als auch durch die Befundung selbst gegeben. Die Arbeit von Merten und Mitarbeitern beschäftigte sich im

Besonderen mit der radiologischen Interpretation von Lungenveränderungen beim HIES.

Tab. 23 Vergleich der Häufigkeit von HIES-Symptomen in sieben Studien zur vorliegenden Arbeit

HIES-Symptome	Merten et al., 1979 n=11	Däumling et al., 1980 n=15	Donabedian and Galin, 1983 n=13	Belohradsky et al., 1987 n=58 bis 144	Leung and Geha, 1988 n=9	Grimbacher et al., 1999 n=30	Borges et al., 2000 n=10	eigene Ergebnisse n=12
Ekzem	11/11 100%	15/15 100%	k.A.	139/144 97%	9/9 100%	30/30 100%	9/10 90%	12/12 100%
Abszesse	11/11 100%	15/15 100%	12/13 92%	131/138 95%	k.A.	26/30 87%	9/10 90%	12/12 100%
Ekzembeginn <6. Lebenswoche	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	9/9 100%	k.A.	k.A.	9/12 75%
Infektionsanfälligkeit	k.A.	14/15 93%	13/13 100%	k.A.	9/9 100%	k.A.	k.A.	12/12 100%
Pneumonien	11/11 100%	13/15 87%	12/13 92%	105/138 76%	k.A.	26/30 87%	9/10 90%	11/12 92%
Pneumatozelen	11/11 100%	k.A.	k.A.	k.A.	3/9 33%	26/30 87%	k.A.	3/12 25%
Candida-infektionen	k.A.	12/15 80%	7/13 54%	57/136 42%	9/9 100%	25/30 83%	9/10 90%	12/12 100%
HIES typische Fazies	k.A.	8/15 53%	9/13 69%	50/107 47%	6/9 67%	25/30 83%	10/10 100%	12/12 100%
Milchzahnpersistenz	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	18/25 72%	k.A.	8/11 73%
Spontanfrakturen	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	4/9 44%	16/28 57%	6/10 60%	6/12 50%
Skoliose	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	19/30 63%	k.A.	3/12 25%
Überstreckbarkeit der Gelenke	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	19/28 57%	k.A.	9/12 75%
Gesamt-IgE > 2000 IU/ml	11/11 100%	15/15 100%	13/13 100%	144/144 100%	9/9 100%	29/30 97%	4/10 40%	12/12 100%
Eosinophilie	11/11 100%	14/15 93%	5/13 39%	86/108 80%	k.A.	28/30 93%	k.A.	11/12 92%
IgD >100 IU/ml	k.A.	10/15 67%	k.A.	25/58 43%	k.A.	k.A.	k.A.	6/12 50%

Legende:

Die als Bruch aufgeführte Zahlenangabe entspricht der Anzahl der Patienten mit diesem Symptom (Zähler) und der Gesamtzahl der Patienten, für die dieses Symptom ausgewertet wurde (Nenner). Die Prozentzahl beschreibt die relative Häufigkeit. „k.A.“ bedeutet: wegen fehlender Analyse oder Zahlenangabe keine Auswertung möglich.

Unsere Analyse bezog sich auf vorhandene Arztbriefe und Angaben der Patienten. Außerdem lag das Durchschnittsalter unserer Patienten unter 18 Jahren; es wird aber davon ausgegangen, dass die Neigung zur Pneumatozelenbildung mit dem Alter zunimmt (Grimbacher et al. 1999a; Merten et al. 1979). Es ist jedoch zu erwarten, dass in dem von uns dokumentierten Kollektiv die Prävalenz der Pneumatozelenbildung niedriger liegt.

Ob die **Candidainfektionen** der HIES-Patienten auf einen vermuteten Defekt im T-Zellsystem zurückzuführen ist oder als Nebenwirkung der heute üblichen Antibiotikadauerprophylaxe bzw. Steroidbehandlung des Ekzems auftritt, bleibt fraglich. Der bei 62% unserer HIES-Patienten gefundene Finger- und Zehennagelbefall kann jedoch als HIES-typisch eingestuft werden.

Bereits bei der Beschreibung von Buckley et al. 1972 wird von einem auffällig „grobem“ Gesicht („coarse facial features“) der beiden beschriebenen HIES-Patienten gesprochen (Buckley et al. 1972). Charakteristika der **HIES-typischen Fazies** sind vergrößert wirkende Gesichtszüge. Diese zeigen sich in einer verbreiterten Nasenwurzel und Nasenflügelbreite, tiefliegenden Augen, einer prominenten Stirn und einer teigigen Haut (Borges et al. 1998; Grimbacher et al. 1999a). Diese Stigmata führen dazu, dass vergleichbar zum Phänotyp der Trisomie 21 die Ähnlichkeit der Patienten untereinander größer ist als zu Familienangehörigen (Borges et al. 1998; Däumling et al. 1980). Borges und Mitarbeiter vermuten für das Zustandekommen der HIES-typischen Fazies eine genetische Ursache, die die Craniosynostose und den prominenten Supraorbitalbogen verursacht. Für die breiten Nasenflügel, die verdickte Nase und Ohren ziehen sie das chronische Ekzem, rezidivierende Infektionen und ein mögliches Ungleichgewicht von Zytokinen in Betracht (Borges et al. 1998). Diese Punkte wären eine Erklärung dafür, dass mit dem Lebensalter der Patienten eine deutliche Zunahme der Gesichtsstigmata zu erkennen ist (Borges et al. 1998; Grimbacher et al. 1999a). Eine HIES-typische Fazies fiel bei allen in Rahmen dieser Arbeit gesehene HIES-Patienten in unterschiedlich starker Ausprägung auf. Eine Craniosynostose, welche mit dem HIES-Syndrom assoziiert ist, trat bei einem Patienten auf und konnte bei einem weiteren nicht ausgeschlossen werden (Gahr et al. 1987; Hoyer et al. 1985; Smithwick et al. 1978).

Die Nasenflügelbreite der untersuchten HIES-Patienten war in 75% signifikant erhöht und es ergab sich ein mittlerer z-Score von 4 (vgl. Tab. 7 und Tab. 24).

Somit konnten wir übereinstimmend mit den Befunden von Borges et al. und Grimbacher et al. eine signifikante Verbreiterung feststellen (Borges et al. 1998; Grimbacher et al. 1999a). Wie bei Borges und Mitarbeitern war auch bei unseren Patienten der äußere Augenabstand signifikant erhöht (Borges et al. 1998). Der innere Augenabstand zeigte sich grenzwertig erhöht. Der Kopfumfang unserer Patienten entsprach der Norm und konnte nicht, wie bei Grimbacher und Mitarbeitern

beschrieben, als vergrößert erfaßt werden (Grimbacher et al. 1999a). Letztere stellten bei 71% ihrer Patienten einen erhöhten Gaumen fest. Bei 75% der von uns untersuchten Patienten war ebenfalls subjektiv eine Erhöhung feststellbar, was die Ergebnisse von Grimbacher und Mitarbeitern bestätigte (Grimbacher et al. 1999a).

Tab. 24 Vergleich der anthropometrischen Daten in zwei Studien zur vorliegenden Arbeit

	Borges et al., 1998 n=9	Grimbacher et al., 1999 n=30	eigene Ergebnisse n=12
z-Score NB	3,9	> 2	4
z-Score OCD	2,2	k.A.	6
z-Score ICD	0,01	ca. 0	2
z-Score KU	k.A.	0,326	0
hoher Gaumen (Prozentangabe)	k.A.	71%	75%

(NB) Nasenflügelbreite, (OCD) äußerer Augenabstand, (ICD) innerer Augenabstand, (KU) Kopfumfang

Durch die Erkenntnis, dass Abnormalitäten an Knochen, Gelenken und beim Zahnwechsel mit gleicher Häufigkeit wie immunologische Symptome (Ekzem, Abszesse und Pneumonien) beim HIES auftreten, beschreiben Grimbacher und Mitarbeiter das HIES als Multisystemerkrankung (Grimbacher et al. 1999a). Die von dieser Gruppe des NIH erstmals in Zusammenhang mit dem HIES erwähnte **Milchzahnpersistenz** konnte durch unsere Untersuchung bestätigt werden. Bei acht von elf Patienten über dem sechsten Lebensjahr mussten mindestens vier Milchzähne gezogen werden, um den bleibenden Zähnen Platz zu machen. Bei fünf dieser acht Patienten kam es durch den fehlenden Zahnausfall zu einer Doppelreihenbildung. Grimbacher et al. vermuten als Ursache für die fehlende Zahnwurzelresorption den gleichen Defekt, der auch zur mangelhaften Immunabwehr und zur Pneumatozelenbildung führt. Ob dies in Zusammenhang mit der Überproduktion von Knochenresorption stimulierenden Zytokinen und der damit wahrscheinlich in Verbindung zu bringenden erhöhten **Knochenbrüchigkeit** bei HIES-Patienten steht, läßt sich momentan nicht endgültig beantworten (Grimbacher et al. 1999a; Leung et al. 1988).

Bei 50% der von uns befragten gesicherten HIES-Patienten traten Frakturen ohne adäquates Trauma (Spontanfrakturen) auf, was den Ergebnissen der oben erwähnten Studien entspricht. Eine klinisch sichtbare **Skoliose** stellten wir bei 25% fest. Dieser Wert liegt im Vergleich zur Gruppe des NIH deutlich niedriger. Vergleicht man aber die Altersgruppe der über 16-Jährigen, sind am NIH 76% und bei uns 3 von 5 Patienten (60%) betroffen.

Bei 75% fanden wir eine **Überstreckbarkeit** der Finger-, Arm- und Kniegelenke, wobei diese als Beweglichkeit über der Norm und nicht als pathologisch eingestuft werden soll.

Ein erhöhtes **Gesamt-IgE** über 2000 IU/ml ist, wie die Prozentangaben in der Tab. 17 verdeutlichen, sehr charakteristisch für das HIES und führte 1988 durch Leung und Geha zur Bezeichnung **Hyper-IgE-Syndrom** (Leung and Geha 1988). Allein die Angabe von 40% bei Borges et al. weicht von den übrigen Häufigkeiten ab, doch liegt auch bei diesen Patienten das Gesamt-IgE mit Werten deutlich über 1000 IU/ml über der Norm (Borges et al. 2000). Des Weiteren wurde keine Angabe gemacht, ob es sich hierbei um aktuelle oder maximale Werte handelt. Eine genauere Betrachtung von **Gesamt-IgE**, **Eosinophilie** und **IgD** folgt im Kapitel 4.2.

Das Auftreten von **Allergien** bei den von uns untersuchten HIES-Patienten war, abgesehen vom Ekzem, welches sich nicht eindeutig als atopische Dermatitis beschreiben ließ, nicht höher als in der Allgemeinbevölkerung. Es ist somit kein Zusammenhang zwischen allergischer Symptomatik und HIES zu sehen (Belohradsky et al. 1987; Buckley RH 1996; Hochreutener et al. 1991).

Als **zusätzliche Befunde** zur HIES-Symptomatik wurden bei einem unserer Patienten zwei Lymphome unterschiedlichen Typs (B-Zell- und T-Zelltyp) diagnostiziert. Non-Hodgkin-Lymphome stellen eine bedeutende Komplikation primärer Immundefekte dar (Seidemann et al. 2000) und wurden schon mehrfach bei Patienten mit HIES beobachtet (Gorin et al. 1989; Einsele et al. 1990; Nester et al. 1998).

Veröffentlichungen zu den weiteren Erkrankungen der untersuchten Patientengruppe (arterieller Hypertonus seit dem Alter von 18 Jahren, Katarakt beiderseits im Alter von 22 Jahren und eine Hämophilie A) konnten in MEDLINE mittels Kombinationssuche nicht gefunden werden. Einen Bezug zum HIES herzustellen wäre bei der relativ kleinen Patientenzahl verfrüht.

Die intensive Beschäftigung mit dem Krankheitsbild führte zu neuen klinischen Erkenntnissen (z.B. Milchzahnpersistenz und skelettalen Symptomen), die dem Krankheitsbild zunehmend den Charakter einer Multisystemerkrankung zuschreiben (Grimbacher et al. 1999a). Zusammenfassend ergibt diese Analyse des Symptomenkomplexes eine Unterstützung der in der Weltliteratur vorherrschenden klinischen Definition des HIES.

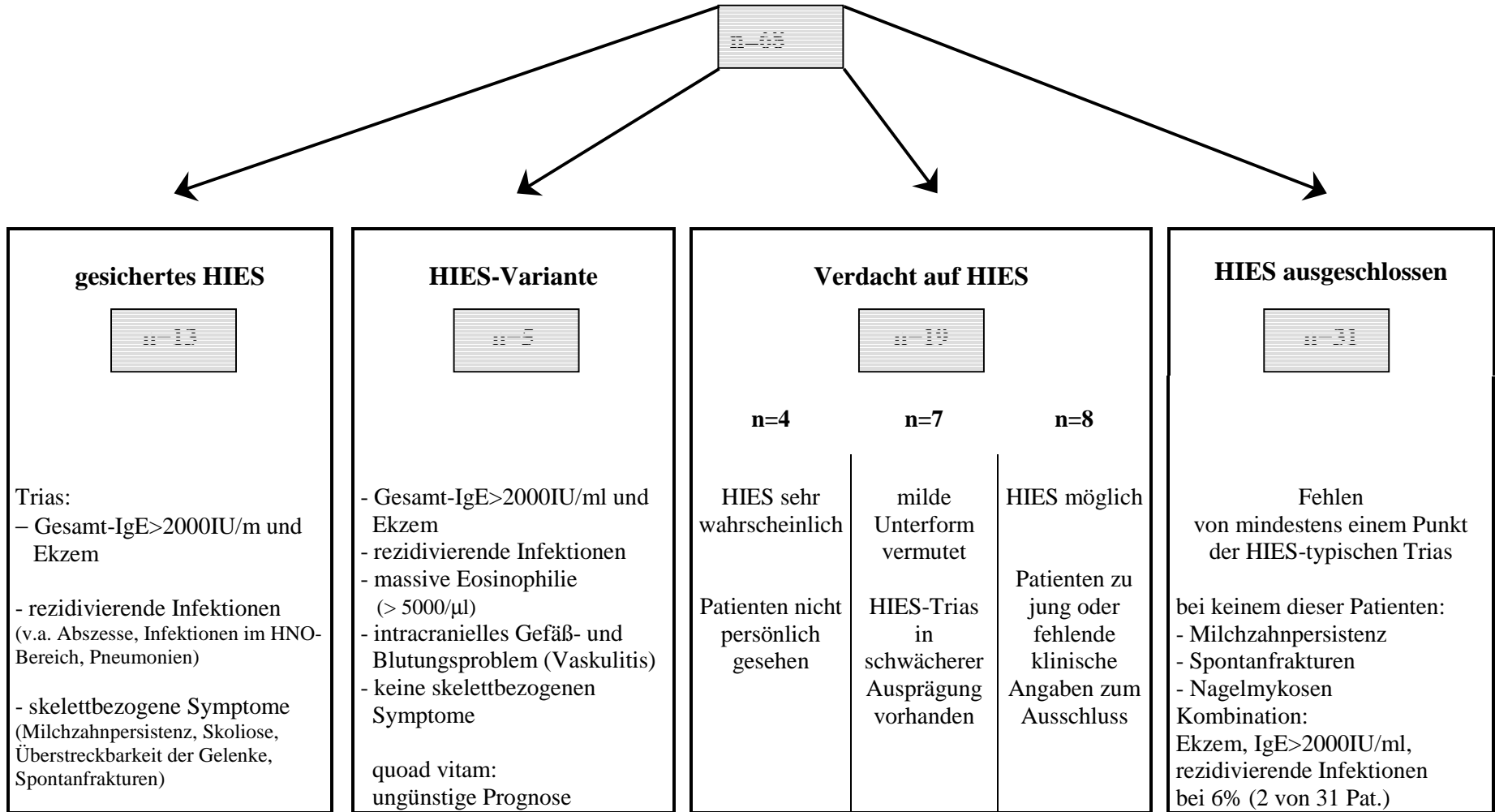
#### 4.1.2. Diagnosestellung, Varianten und Ausschluss des HIES

68 Patienten mit dem „Anfangsverdacht auf ein HIES“, d.h. der anfänglichen Verdachtsdiagnose eines HIES, wurden nach HIES assoziierten Symptomen untersucht, um eine klinische Einschätzung bezüglich der Diagnose HIES zu stellen. Dabei wurden allein nach der klinischen Einschätzung vier Diagnosegruppen festgelegt: „klinisch-gesichertes HIES“, „HIES-Variante“, „Verdacht auf HIES“ und „kein HIES“ (vgl. Tab. 11 - 16). Tab. 25 zeigt die Zuordnung zu den vier Diagnosegruppen mit Angaben der wichtigsten Befunde bzw. Unterscheidungskriterien. Die Ergebnisse des Algorithmus zur Diagnosestellung HIES (vgl. Kap. 3.2.1.2) und des HIES-Scoresystems des NIH (vgl. Kap. 3.2.1.3) wurden jeweils mit der klinisch-gestellten Diagnose verglichen und sollen im folgenden auf ihre Wertigkeit als Hilfestellung zur Diagnosestellung HIES beurteilt werden.

Die Diagnosegruppe der Patienten mit „klinisch-gesichertem HIES“ umfaßte die Patienten, die im Rahmen der Kooperation mit der Arbeitsgruppe des NIH gesehen und als gesicherte HIES-Patienten eingestuft wurden. Ein weiterer Patient, der bereits verstorben ist, aber zu Lebzeiten von Belohradsky als gesichert HIES diagnostiziert wurde, ist in diese Gruppe aufgenommen worden. Alle Patienten dieser Gruppe hatten Ekzeme, Abszesse, rezidivierende Infektionen im HNO-Bereich, orale Candidose, ein Gesamt-IgE über 2000 IU/ml und eine Eosinophilie (vgl. Kap. 4.1.1). Auffällig höher als bei den Diagnosegruppen „Verdacht auf HIES“ und „kein HIES“ war die relative Häufigkeit beim frühen Ekzembeginn (77%), beim Auftreten von Organabszessen (77%), bei der Pneumatozelenbildung (23%), der Nagelcandidose (62%), bei Spontanfrakturen (54%), der Überstreckbarkeit der Gelenke (75%) und insbesondere der Milchzahnpersistenz (73%). Diese Befunde sind eine Spezifizierung der klinischen HIES-Trias (Ekzem mit erhöhtem IgE, rezidivierende Infektionen und skelettbezogene Symptome, vgl. Tab. 25) und wurden damit für die Differentialdiagnose besonders wichtig.

Die fünf Patienten der Diagnosegruppe „HIES-Variante“ zeigten gleiche infektions-immunologische Symptomatik wie die Patienten mit klinisch-gesichertem HIES in Form von Ekzem, rezidivierenden Infektionen der Haut und des Respirationstraktes und einem erhöhten Gesamt-IgE.

**Anfangsverdacht auf ein HIES**





Abgesehen von einer milden Überstreckbarkeit der Gelenke bei Patientin (ID 64) traten keine weiteren skelettalen Symptome wie Skoliose und Spontanfrakturen auf.

Die Auswertung bezüglich einer Milchzahnpersistenz war bei dieser Gruppe nicht möglich, da bei einer Patientin der Zahnwechsel normal, bei 2 Patientinnen ein starker Kariesbefall die frühzeitige Extraktion der Milchzähne nötig machte und eine weitere Patientin bereits mit 2 Jahren verstorben ist.

Gemeinsam war den Patienten mit HIES-Variante eine extreme Eosinophilie (bis 16259 Eosinophile pro  $\mu$ l Blut), intracranielle Gefäß- und Blutungsprobleme in Form von Vaskulitiden und Molluscum contagiosum Befall, welche so bei HIES-Patienten bisher nicht beobachtet wurden. Zwei der fünf Patienten sind bereits im Alter von 2 bzw. 8<sup>7/12</sup> Jahren an einer intracraniellen Blutung verstorben, so dass das Krankheitsbild einen wesentlich progressiveren Verlauf als beim klassischen HIES zeigt. Diese fünf Patienten stammen aus konsanguinen Familien türkischer Abstammung. Retrospektiv konnte in vier Familien jeweils ein weiteres bereits verstobenes Kind mit HIES diagnostiziert werden, so dass für diese Form von einem autosomal rezessiven Erbgang auszugehen ist.

Bei 31 Patienten konnte die Diagnose HIES verworfen werden (Diagnosegruppe: „*kein HIES*“). Hier fehlten wesentliche HIES-Kriterien bzw. die nötige Ausprägung der Symptome.

Nur bei zwei dieser Patienten (6%) ist eine Kombination von IgE > 2000 IU/ml, Ekzemen, Abszessen und rezidivierenden Infektionen im HNO-Bereich zu finden. Eine dieser beiden Patientinnen zeigt zusätzlich eine Überstreckbarkeit der Gelenke. Trotzdem läßt sich durch den klinischen Gesamteindruck mit deutlicher Atopie (allergische Rhinitis, atopisches Ekzem und Asthma) und Fehlen einer HIES-typischen Fazies ein HIES mit großer Wahrscheinlichkeit ausschließen.

Eine fehlende Infektionsneigung war das häufigste Ausschlusskriterium. 40% dieser Patienten hatten zwar Hautabszesse, es traten aber nur in 7% Organabszesse auf. Rezidivierende Infektionen im HNO-Bereich (38%), Pneumonien (21%) und orale Candidose (14%) fanden sich in dieser Gruppe. Es trat keine Nagelmykose auf. Die rezidivierenden Infektionen des Respirationstraktes waren als noch altersentsprechend einzuschätzen und zeigten meist einen selbst limitierenden Verlauf, so dass es sich hier um einmalige Ereignisse oder um nur zeitweiliges Auftreten handelte. Zur

Pneumatozelenbildung bei Pneumonien kam es mit Ausnahme eines Patienten (ID 35), der mit großer Sicherheit nicht an einem HIES leidet, nur bei Patienten mit klinisch gesichertem HIES. Die Ursache der Pneumatozelenbildung bei diesem Patienten (ID 35) war nicht erklärbar. Es wird eine primäre Ursache in einer Veränderung des Lungengewebes vermutet.

Keiner dieser 31 Patienten hatte eine Milchzahnpersistenz oder Spontanfrakturen. Andere skelettbezogene Merkmale wie Skoliose (15%) oder Überstreckbarkeit der Gelenke (8%) dürfen als nicht gehäuft als in der Normalbevölkerung aufzufassen sein. Auffällig erhöht ist die allergische Symptomatik in 66% der Patienten, die eine atopische Dermatitis als Grunderkrankung vermuten läßt.

Die Grenze zwischen der Diagnosestellung eines HIES und dem Verwerfen der Diagnose ist jedoch aus vielfältigen Gründen nicht immer scharf zu ziehen. In diesen Übergangsbereich fielen 19 der 68 von uns betrachteten Patienten (Diagnosegruppe: „*Verdacht auf HIES*“), bei denen aus folgenden Gründen eine eindeutige Diagnosestellung nicht möglich erschien:

- (1) Patient nicht persönlich gesehen
- (2) Symptomenausprägung nicht HIES-typisch; milde Unterform vermutet
- (3) Patient zu jung oder fehlende klinische Angaben zum Ausschluss

In die Untergruppe (1) fielen vier Patienten, bei denen sich aufgrund der vorliegenden Befunde, des Fragebogens (vgl. Tab. 2) oder der Telefongespräche mit der Familie ein starker Verdacht auf ein HIES ergab. Alle vier Patienten hatten ein Ekzem, ein Gesamt-IgE > 2000 IU/ml, rezidivierende Infektionen der Haut und des Respirationstraktes und eine Milchzahnpersistenz. Bisher war es nicht möglich, diese Patienten für eine endgültige Diagnosestellung zu sehen.

Die Symptome bei 7 Patienten (Untergruppe 2) legten den Verdacht auf ein HIES nahe, waren aber in Schwere und Ausprägung dem Krankheitsbild nicht ganz charakteristisch. Jedem dieser Patienten fehlt mindestens eines der klassischen HIES-Symptome. Betrachtet man die Gesamtheit der Symptome, läßt sich ein HIES trotz der fehlenden Schwere der Symptome nicht mit Sicherheit ausschließen. Einige dieser Krankheitsverläufe ließen die Vermutung aufkommen, dass es sich um mildere Unterformen des HIES handeln könnte. Es ist aber nicht auszuschließen, dass es sich um andere Grunderkrankungen bzw. das Zusammentreffen verschiedener Erkrankungen

handelt. Als Beispiel sei Patient (ID 67) genannt: abgesehen von Abszessen, Ekzem und einem Gesamt-IgE  $> 2000$  IU/ml zeigt der Patient keine HIES-Symptome. Aufgrund fehlender Infektionsneigung spricht das Bild demnach eher für eine schwere atopische Dermatitis. Da der Patient aber charakteristische Gesichtszüge des HIES zeigt, läßt sich ein HIES nicht gänzlich ausschließen. Bei einem weiteren Patienten (ID 71) hätte die infektions-immunologische Ausprägung zum Ausschluss geführt. Eine Milchzahnpersistenz war ausschlaggebend für die Zuordnung zur Gruppe Verdacht auf HIES, nachdem dies ein sehr sensibler Parameter zu sein scheint (Grimbacher et al. 1999a).

In der Arbeit von Belohradsky et al. werden publizierte Beschreibungen von 19 Patienten mit atypischem HIES-Verlauf zusammengefaßt (Belohradsky et al. 1987). Bei 10 dieser Patienten lag das Gesamt-IgE unter 2000 IU/ml. Bei einem Patienten trat kein Ekzem und bei zwei keine rezidivierenden Infektionen auf. Jeweils einer hatte keine Pneumonie/kein Ekzem, keine Pneumonie/kein erhöhte IgE oder kein Ekzem/kein erhöhtes IgE. Bei drei Patienten trat erstmals nach der Pubertät bzw. mit 70 Jahren eine komplette HIES-Symptomatik auf. Auch Grimbacher et al. sprechen bei den von ihnen untersuchten Patienten von variabler Expressivität und legen eine unterschiedliche Phänotypenausprägung zugrunde (Grimbacher et al. 1999a). Vielleicht handelt es sich dabei um unterschiedliche Gendefekte, die zu ähnlicher Symptomatik führen.

Aufgrund des Alters (10 Monate und  $2^{2/12}$  Jahre) konnte bei zwei Patienten noch keine endgültige Diagnosestellung erfolgen (Untergruppe 3). Der 10 Monate alte Patient (ID 50) litt unter rezidivierenden Abszessen und einem nach der 6. Lebenswoche aufgetretenen Ekzem, bei einem Gesamt-IgE von bisher maximal 96 IU/ml, aber einer Eosinophilie von  $1265/\mu\text{l}$  Blut, ohne weitere HIES-typische Symptome. Bei dem  $2^{2/12}$  Jahre alten Patienten (ID 12) traten bisher keine Abszesse auf, doch sprachen ein über 2000 IU/ml erhöhtes Gesamt-IgE, ein Ekzem mit Beginn vor der 6. Lebenswoche und rezidivierende Infektionen des HNO-Bereiches für ein HIES. Eine weitere Beobachtung dieser beiden Patienten macht eine Diagnosestellung mit zunehmendem Alter vielleicht möglich. Ein Ausschluss des HIES war aufgrund fehlender klinischer Angaben bei 6 weiteren Patienten dieser Untergruppe (3) nicht möglich.

Eine endgültige Entscheidung für oder gegen das HIES konnte daher bei 19 unserer Patienten nicht getroffen werden. Doch auch die getroffenen Entscheidungen sind sicherlich anzweifelbar, da die Wertung der Befunde in gewissem Rahmen der

Subjektivität des Betrachters unterliegt und viele Schlüsse aus dokumentierten Befunden erhoben wurden, die einer Voreingenommenheit für das HIES unterlagen.

Auf der Grundlage von Tab. 17, welche die relative Häufigkeit der einzelnen Symptome in den vier Diagnosegruppen zusammenfaßt, und der Literatur wurde versucht, mit Hilfe eines Algorithmus den Diagnoseweg in vereinfachter Weise aufzuzeigen (Tab. 19). Die Befunde wurden in Symptomgruppen eingeteilt und je nach Wertigkeit und Spezifität an den Anfang oder das Ende der Entscheidungskette gestellt. Daraus ergaben sich 6 Entscheidungsstufen. Es erfolgte keine Einteilung der Symptome nach Schweregrad.

In Kenntnis, dass Ekzem und ein Gesamt-IgE über 2000 IU/ml häufige Symptome für den Erstverdacht auf ein HIES sind, wurde das Vorhandensein dieser Symptome auf der ersten Stufe getestet (Leung and Geha 1988). Das Fehlen von ekzematösen Symptomen und einem Gesamt-IgE unter 2000 IU/ml führte mit Ausnahme von Patienten unter 2 Jahren zum Verwerfen der Diagnose HIES. Allerdings sollte in Betracht gezogen werden, dass bei einem Erstverdacht im Alter über 25 Jahren (welcher zwar für einen primären Immundefekt untypisch wäre) dies zu einem fehlerhaften Ausschluss führen könnte. Nach Grimbacher et al. kann das Gesamt-IgE im Laufe des Lebens auf Normalwerte absinken, so dass ein niedriges Gesamt-IgE im Alter über 25 Jahre nicht mehr zum Ausschluss der Diagnose herangezogen werden kann (Grimbacher et al. 1999a). Neben Ekzem und erhöhtem IgE ist die infektiös-immunologische Symptomatik ein wichtiger Punkt für die Diagnose HIES. Die erste Stufe aus dem Block der Infektionsneigungen behandelt das Auftreten von Abszessen. Es folgen die Pneumonien, die nur bei einem unserer gesicherten HIES-Patienten nicht auftrat. Der letzte immunologische Punkt betrifft das Auftreten von rezidivierenden Infektionen oder Candidainfektionen. Die Milchzahnpersistenz stellt die fünfte Entscheidungsstufe. Die letzte Stufe umfaßt die zusätzlichen Befunde: Ekzembeginn vor der sechsten Lebenswoche, Skoliose, HIES-Fazies, Überstreckbarkeit der Gelenke oder bzw. und Spontanfrakturen.

Die dadurch entstandenen 64 Spalten wurden in Gruppen bezüglich der Wahrscheinlichkeit der Diagnose HIES eingeteilt unter der Kenntnis, dass ein Zutreffen der Symptome in eine Spalte weiter links und das Ablehnen weiter nach rechts führt (vgl. Tab. 19). 17 der 18 Patienten mit klinisch-gesichertem HIES bzw. HIES-Variante gelangten nach diesem Algorithmus in die Kategorie „*Diagnose HIES wahrscheinlich*“.

Patient (ID 22) verfehlte als einziger diese Kategorie aufgrund des Fehlens einer Pneumonie in der Anamnese und gelangte somit nur in die Kategorie „*HIES möglich*“. Dies ist wahrscheinlich auf eine konsequente Antibiotikatherapie bei Auftreten von Bronchitiden und eine frühzeitige Antibiotikadauerprophylaxe zurückzuführen.

Die drei Patienten der Diagnosegruppe „*Verdacht auf HIES*“, die sich laut Algorithmus in der Kategorie „*Diagnose HIES wahrscheinlich*“ befinden, sind Patienten, bei denen die Diagnose HIES sehr wahrscheinlich ist, aber nicht gestellt wurde, da die Patienten nicht persönlich gesehen wurden. Es ist somit als positiv zu bewerten, dass diese Patienten diese Diagnosestufe erreichten.

Zwei Patienten (ID 35 und ID 39), bei denen das HIES ausgeschlossen wurde, gelangten in die Kategorie Diagnose „*HIES wahrscheinlich*“. Patient (ID 35) wurde bereits erwähnt, da sich bei ihm als einziger Patient, ausgenommen der HIES-Patienten, Pneumatozelen bildeten. Aufgrund der Lungensymptomatik und einer atopischen Dermatitis ist diese Einteilung zu verstehen. Patientin (ID 39) zeigte viele HIES-typische Symptome. Doch ist die Ausprägung nicht HIES-typisch und die Symptomatik läßt sich durch die vermutete Grunderkrankung einer Atopie erklären. Die Einordnung der Patientin ist dadurch begründbar, dass in diesem Algorithmus keine Quantifizierung der Symptome vorgenommen wurde.

Nach dem Algorithmus wurde bei 16 Patienten die Diagnose HIES ausgeschlossen. Bei 15 von diesen Patienten wurde die Diagnose auch klinisch verworfen. Patientin (ID40) aus der Diagnosegruppe „*Verdacht auf ein HIES*“ hat nach dem Algorithmus kein HIES, welches nur aufgrund fehlender klinischer Angaben nicht endgültig diagnostiziert werden konnte (vgl. Kapitel 3.2.1.1).

Wie die Dreifeldertafel (vgl. Tab. 18) veranschaulicht, ist es mittels des Algorithmus nicht möglich, zwischen dem „*Verdacht auf ein HIES*“ und „*keinem HIES*“ zu differenzieren.

Die klinischen Befunde der 68 Patienten mit Anfangsverdacht auf ein HIES wurden zusätzlich mit dem vorgestellten Scoresystem des NIH ausgewertet (vgl. Tab. 3, Tab. 21). Anhand unserer Patienten läßt sich die Grenze, ab der von einem gesicherten HIES ausgegangen werden kann, auf Scorewerte von 40 und mehr Punkten festlegen. Die Diagnose HIES kann ab einem Scorewert unter 20 Punkten verworfen werden. Wie beim Algorithmus befinden sich auch hier viele Patienten, bei denen klinisch ein HIES ausgeschlossen wurde, in der Gruppe „*Verdacht auf HIES*“. Drei Patienten der

Diagnosegruppe „*Verdacht auf HIES*“ liegen unter 20 Punkten. Allerdings fehlen bei zwei dieser Patienten (ID 24, ID 61) einige Daten, so dass von einer höheren Gesamtpunktzahl ausgegangen werden muß. Der dritte Patient ist erst 10 Monate alt und sollte, wie am Anfang dieses Kapitels besprochen, weiter beobachtet werden.

Tab. 26 gibt einen Überblick über die Gruppenzuteilung nach der klinisch gestellten Diagnose, dem Algorithmus und dem Scoresystem.

*Tab. 26 Vergleich zwischen klinisch gestellter Diagnose, Algorithmus und Scoresystem zur Diagnosestellung bei 68 Patienten mit dem Anfangsverdacht auf HIES*

<b>klinisch-gestellte Diagnose:</b> <b>n=68</b>		
klinisch-gesichertes HIES und HIES-Variante <b>n=18</b>	Verdacht auf ein HIES <b>n=19</b>	Diagnose HIES verworfen <b>n=31</b>
<b>Algorithmus zur Diagnosestellung HIES :</b> <b>n=68</b>		
Diagnose HIES wahrscheinlich <b>n=22</b>	Diagnose HIES möglich <b>n=30</b>	Diagnose HIES verworfen <b>n=16</b>
<b>Scoresystem zur Diagnosestellung HIES:</b> <b>n=68</b>		
Diagnose HIES (Punkte > 39) <b>n=19</b>	Verdacht auf ein HIES (Punkte: 20 bis 39) <b>n=29</b>	Diagnose HIES verworfen (Punkte < 20) <b>n=20</b>

Nachdem sowohl die Einteilung der Ergebnisspalten des Algorithmus in die Kategorien (HIES wahrscheinlich, HIES möglich/HIES unwahrscheinlich, kein HIES) und die Festsetzung der Scoregrenzen ( HIES bei >40 Punkten und kein HIES bei < 20 Punkten) nach der klinisch gestellten Diagnose festgelegt wurde, ist eine große Übereinstimmung in der Gruppeneinteilung nicht weiter erstaunlich. Um die Aussagefähigkeit des Algorithmus und des Scoresystems objektiv zu beurteilen, wäre eine Auswertung einer größeren bzw. einer anderen Anzahl von Patienten mit Verdacht auf HIES von Interesse.

Anhand unserer Patienten läßt sich bereits zeigen, dass mittels des NIH-Scoresystems und des Algorithmus eine gute Auftrennung zwischen der Diagnose HIES und kein HIES möglich ist. Das Scoresystem und der Algorithmus können somit sicherlich eine Hilfestellung zur Diagnose HIES bieten.

Nach der Analyse der Patienten dieser Arbeit kann in drei Formen des HIES unterscheiden werden:

- ⇒ 13 Patienten mit gesichertem HIES (autosomal dominantes **klassisches HIES**)
- ⇒ 5 Patienten der **HIES-Variante** mit zusätzlicher neurologischer Symptomatik, erhöhter Mortalität und wahrscheinlich autosomal-rezessivem Erbgang.
- ⇒ 7 Patienten mit „Verdacht auf HIES“, vielleicht **eine milde Unterform**. Das Krankheitsbild läßt an ein HIES denken, differentialdiagnostisch ist eine andere Grunderkrankung; wie z.B. einer schweren atopische Dermatitis, aber nicht völlig auszuschließen.

## 4.2. *Immunologische und klinisch-chemische Daten*

### 4.2.1. **Gesamt-IgE**

Wie die Benennung des Syndroms andeutet, gilt als Leitsymptom das bei HIES-Patienten deutlich über 2000 IU/ml erhöhte Gesamt-IgE (Leung and Geha 1988). Obwohl ein hohes Gesamt-IgE zur Diagnosestellung nicht ausreicht, da andere Erkrankungen wie atopische Dermatitis, parasitäre Infektionen, verschiedene maligne Erkrankungen und andere Immundefektsyndrome (Wiskott-Aldrich-Syndrom, DiGeorge Syndrom u.a.) auch mit einer IgE-Erhöhung einhergehen können, konnten bisher, abgesehen von diesen erhöhten IgE-, teilweise erhöhten IgD-Werten und einer Bluteosinophilie, keine weiteren konstanten Laborabweichungen bei HIES-Patienten gefunden werden (Grimbacher et al. 1999b). Die Ätiologie der zum Teil exzessiven IgE-Produktion, die Ursache für die Neigung zu Staphylokokken-Abszessen und Infektionen der Atmungsorgane und die mögliche Abhängigkeit untereinander bleiben bisher unbekannt (Claasen et al. 1991). Buckley und Mitarbeiter vermuteten bereits 1975 einen Zusammenhang zwischen der Dermatitis und einer IgE-Erhöhung in Form eines defekten oder ineffektiven T-Zellsystems (Buckley and Fiscus 1975). Auch Shirafuji und Mitarbeiter sehen eine mögliche Beziehung zwischen einer Imbalance von TH1 zu TH2 und dem Auftreten des HIES (Shirafuji et al. 1999). Andere Autoren halten speziell eine Dysfunktion der Regelkreisläufe von Interleukin 4 und Interferon  $\gamma$  für eine mögliche pathogenetische Grundlage (Belohradsky BH 1994; Claasen et al. 1991; Hershey et al. 1997; King et al. 1989; Paganelli et al. 1991; Rodriguez et al. 1998; Rousset et al. 1991). Borges et al. konnten bei 10 HIES-Patienten ein im Vergleich zu einer Kontrollgruppe erniedrigtes Interferon  $\gamma$  nachweisen (Borges et al. 2000). Sie vermuten einen Defekt im Interleukin 12/ Interferon  $\gamma$ -Syntheseweg, der ungenügende Freisetzung von Interferon  $\gamma$  aus Lymphozyten zur Folge hat und möglicherweise ursächlich für das erhöhte Gesamt-IgE im Serum und den variablen Chemotaxisdefekt der Neutrophilen ist.

Zusammenfassend vermutet Stiehm daher beim HIES eine Zytokindysregulation, wie sie auch für eine Anzahl entzündlicher und immunologischer Störungen (z.B. Kawasaki-Syndrom, Asthma bronchiale, rheumatoide Arthritis und einige primäre



Immundefekte) zugrundegelegt wird (Stiehm 2000). Nachdem Zytokine Wachstums- und Differenzierungsfaktoren für das Immunsystem, den Knochenaufbau und die Kollagensynthese sind, ließe sich hiermit die Beteiligung verschiedener Organsysteme und damit die Multisystemerkrankung beim HIES erklären.

Alle von uns nachuntersuchten HIES-Patienten wiesen Maximalwerte des IgE über 2000 IU/ml und eine Bluteosinophilie auf. Nach Meinung von Grimbacher et al. schließt allerdings ein im Normbereich liegendes Gesamt-IgE ein HIES nicht aus (Grimbacher et al. 1999a). Sie stellten bei sechs der 30 von ihnen untersuchten HIES-Patienten einen Abfall des IgE auf Werte unter 2000 IU/ml und bei drei Patienten sogar auf Normwerte fest. Abbildung 12 stellt den zeitlichen Verlauf der IgE-Werte der von uns untersuchten HIES-Patienten dar. Bei drei Patienten zeichnete sich ein solcher Abfall des IgE ab. Die Messdaten reichen aber nicht aus, um eine definitive Aussage machen zu können. Insbesondere die Kurve des Patienten (ID 7) zeigt den wechselhaften Verlauf des IgE. Eine Korrelation von IgE-Werten zum Auftreten von Infektionen ist nicht gegeben (Buckley RH 1996).

Das 95%-Konfidenzintervall der Mittelwerte des maximalen Gesamt-IgE zeigte keinen Größenunterschied in den einzelnen Diagnosegruppen („HIES“, „HIES-Variante“, „Verdacht auf HIES“ und „kein HIES“). Daraus ergibt sich, dass für ein HIES ein Wert über 2000 IU/ml charakteristisch, aber nicht unabdinglich ist. Im Vergleich zur IgE-Erhöpfung bei atopischer Grunderkrankung liegt das Gesamt-IgE bei den von uns untersuchten HIES-Patienten nicht signifikant höher. Ein höheres Gesamt-IgE macht die Diagnose eines HIES somit nicht wahrscheinlicher bzw. ein geringer erhöhtes Gesamt-IgE spricht nicht stärker dagegen (Leung and Geha 1988).

#### **4.2.2. IgD**

Bei 50% der von uns untersuchten Patienten stellten wir zusätzlich ein erhöhtes IgD fest (Norm < 100 IU/ml). Eine signifikante Erhöhung des Serum-IgD bei HIES wurde bereits 1975 von Buckley und Mitarbeitern beschrieben (Buckley and Fiscus 1975). 67% der von Däumling et al. untersuchten und 43% der von Belohradsky et al. analysierten Patienten zeigten ein erhöhtes IgD (Belohradsky et al. 1987; Daumling et al. 1980). Buckley et al. hielten es für möglich, dass das signifikant erhöhte IgD bei HIES Folge der chronischen Infektionen sein könnte (Buckley and Fiscus 1975). Zur

weiteren Untersuchung dieser Hypothese bedarf es jedoch immer noch genauerer Kenntnis zur Funktion und Regulation des IgD.

#### **4.2.3. Bluteosinophilie**

Eine Bluteosinophilie trat bei allen Patienten mit „*klinisch-gesichertem HIES*“ und „*HIES-Variante*“ auf. Bei 59% der Patienten, bei denen kein HIES besteht, fand sich ein Bluteosinophilie. Wie auch ein erhöhtes Gesamt-IgE, kann man eine Bluteosinophilie bei anderen Erkrankungen wie Asthma bronchiale, atopischer Dermatitis, parasitären Infektionen, verschiedenen malignen Erkrankungen und anderen Immundefektsyndromen (Wiskott-Aldrich-Syndrom, DiGeorge Syndrom u.a.) feststellen.

Das 95%-Konfidenzintervall der Mittelwerte für die maximale Eosinophilie zeigte einen deutlich erhöhten Mittelwert für die Patienten mit „*HIES-Variante*“, bei der ein Zusammenhang zwischen Eosinophilie und neurologischer Symptomatik vermutet wird. Der Vergleich der Mittelwerte der Diagnosegruppen „*gesichert HIES*“, „*Verdacht auf HIES*“, „*kein HIES*“ zeigte keinen signifikanten Unterschied.

Somit ist die Bluteosinophilie als typisches, aber nicht spezifisches Begleitsymptom zu werten.

#### **4.2.4. Korrelationen (IgE/IgD, IgE/Bluteosinophilie, IgD/Bluteosinophilie)**

Eine direkte Abhängigkeit von IgE und IgD, wie von Buckley und Mitarbeitern vermutet, konnte bei den von uns untersuchten HIES-Patienten nicht festgestellt werden (Buckley and Fiscus 1975). Allerdings bestand bei den von uns untersuchten HIES-Patienten eine signifikante Korrelation zwischen IgE und Eosinophilen, welche bei den Untersuchungen von Donabedian und Gallin nicht bestand (Donabedian and Gallin 1983; Grimbacher et al. 1999a).

### 4.3. *Genetik*

Bei einem primären Immundefekt und einem Auftreten von Familiarität liegt die Vermutung eines Gendefektes nahe. Bei einem angeborenen Defekt sollte folgenden Fragen nachgegangen werden: Kann eine oder mehrere Regionen auf den Chromosomen als möglicher Locus für die Erkrankung identifiziert werden, wie sehen diese Veränderungen auf molekular-genetischer Ebene aus, welche Störungen oder Auswirkungen verursachen sie, welcher Vererbungsmodus liegt vor, wie häufig sind Spontanmutationen, gibt es unterschiedliche Geno- und Phänotypenausprägungen?

Grimbacher et al. stellten bei fünf der von ihnen untersuchten Familien eine autosomal-dominante Vererbung des „klassischen“ HIES mit unterschiedlich starker Ausprägung fest (Grimbacher et al. 1999a). Ein autosomal dominanter Vererbungsmodus mit variabler Penetranz wurde auch von Van Scoy et al. (Van Scoy et al. 1975) und von Dreskin und Gallin (Dreskin and Gallin 1987) vermutet, die jeweils von einer betroffenen Mutter und deren Tochter berichteten, sowie von Blum et al. (Blum et al. 1977), denen ein erkrankter Vater und dessen Sohn auffielen.

Durch die bei Blum et al. und Grimbacher et al. aufgezeigte Vater-zu-Sohn-Vererbung läßt sich ein X-chromosomal-gebundener Erbgang ausschließen (Blum et al. 1977; Grimbacher et al. 1999a). Dieser Erbgang ist auch durch die bei Belohradsky und Mitarbeitern (Belohradsky et al. 1987) angegebene nahezu gleiche Geschlechtsverteilung von 66 weiblichen zu 74 männlichen Patienten nicht haltbar.

Bannatyne und Mitarbeiter beobachteten eine konsanguine Familie, bei der zwei der fünf Kinder an einem HIES litten, ohne dass die Eltern HIES-Symptome zeigten (Bannatyne et al. 1969). Dies würde einem autosomal-rezessiven Erbgang entsprechen. Bei genauer Betrachtung und Symptomenanalyse dieser Publikation läßt die Anamnese der beiden betroffenen und bereits verstorbenen Töchter mit rezidivierenden Haut-, Organabszessen und Infektionen des Respirationstraktes zwar an ein HIES denken, es fehlen aber wichtige Angaben zur Diagnosesicherung, wie z.B. Ekzem und Gesamt-IgE-Werte. Der fulminante Verlauf bei den beiden Mädchen und der Tod des Sohnes an einer cerebralen Anoxie und pulmonalen Hämorrhagie am dritten Lebenstag zeigen Parallelen zu den fünf Familien dieser Arbeit, deren betroffene Kinder als HIES-Varianten eingestuft wurden. Bei diesen fünf Familien liegt ebenfalls Konsanguinität

vor, so dass wir einen autosomal-rezessiven Erbgang vermuten. Die Kinder der von uns untersuchten Familien fielen insbesondere durch eine massive Eosinophilie und intracranielle Gefäß- und Blutungsprobleme auf. Eine Linkage-Studie mit diesen fünf Familien zur Identifikation des möglichen Genlocus für diese autosomal-rezessive Erkrankung wird aktuell durchgeführt.

Die Mehrzahl der beschriebenen HIES-Patienten weisen Spontanmutationen auf (Donabedian and Gallin 1983; Grimbacher et al. 1999a). Auch bei den von uns untersuchten Familien konnte kein weiteres Familienmitglied als „gesichert HIES“ eingestuft werden, was zu Überlegungen möglicher erworbener Ursachen Anlass gab. Denkbar wäre eine exogene Schädigung des Immunsystems intrauterin durch infektiöse, traumatische oder metabolische Ursachen. Allerdings spricht der mit Ausnahme von zwei Patienten unauffällige Schwangerschaftsverlauf gegen eine irreversible Schädigung des Immunsystems von außen, schließt diese aber mit Sicherheit nicht aus.

Die fehlende Familiarität läßt sich vielleicht in der Altersstruktur unserer Patienten begründen, so dass es abzuwarten gilt, ob die nächste Generation der von uns untersuchten HIES-Patienten von einem HIES betroffen sein wird. Bei der Untersuchung von Dreskin und Gallin ließ sich 1983 nur ein Familienfall vermuten (Dreskin and Gallin 1987); es handelte sich um eine kleine Tochter, deren Mutter an HIES erkrankt war. 16 Jahre später, 1999, konnte sie als HIES-Patient diagnostiziert und bei weiteren Familienangehörigen der bereits 1983 untersuchten Patienten familiäres Auftreten von HIES-Symptomen registriert werden (Grimbacher et al. 1999a). Vermehrte Familiarität bei HIES-Patienten läßt sich vielleicht auch durch die verbesserte und gezielte antibiotische Therapie erklären, die sich positiv auf die Lebenserwartung der Patienten auswirkt.

Die Bestimmung einer Prädominanz der Erkrankung zu bestimmten HLA-Haplotypen wurde von uns nicht durchgeführt und konnte bisher von anderen Autoren ebenfalls nicht festgestellt werden (Buckley and Fiscus 1975; Donabedian and Gallin 1983).

Von den von uns untersuchten HIES-Patienten wurde am NIH jeweils ein Karyogramm angefertigt, welches ohne auffälligen Befund war. Diese Untersuchung wurde aufgrund einer Chromosomenanomalie eines der am NIH betreuten HIES-Patienten veranlasst (Grimbacher et al. 1999c). Diese Chromosomenaberration, ein Ringchromosom aus der

Region 4q21, lenkte erste Schritte in Richtung des möglichen Gendefekts in der proximalen 4q-Region. Mittels Linkage-Analyse konnte ein Maximum 2-Punkt LOD-Score von 3,61 bei der Rekombinationshäufigkeit von 0 mit Marker D4S428 identifiziert werden und durch Multipunktanalyse und Vergleichstests ein „disease locus“ für das HIES in der proximalen 4q Region bestätigt werden (Grimbacher et al. 1999b).

#### **4.4. *Versuche zur Definition des Hyper-IgE-Syndroms***

Da sich das Krankheitsbild des HIES erst durch mehrere klinische und laborchemische Befunde charakterisieren läßt und viele dieser Symptome auch bei anderen Erkrankungen zu finden sind, bereitet die Diagnosestellung insbesondere bei atypischen Verläufen Schwierigkeiten. Die Diagnosestellung bleibt ein Entscheidungsprozess, der auf Befunden beruht, die sich zum Teil erst im Laufe des Lebens entwickeln können. Abgesehen von einem erhöhten Gesamt-IgE, einer Eosinophilie und einem bei der Hälfte der Patienten erhöhten IgD im Serum, gibt es keine weiteren konstant pathologischen Laborparameter, die bei der Diagnosestellung hilfreich wären.

In Bezug auf andere primäre Immundefekte handelt es sich um eine Ausschlussdiagnose. So erhärtet sich bei Normalbefunden der Granulozytenfunktion, der Immunglobuline wie IgE, IgA und IgG mit IgG-Subklassen, der T-Zellzahlen und -funktion und der Thrombozytenzahl der Verdacht auf ein HIES. Besondere Schwierigkeit kann eine Abgrenzung zu einer mukokutanen Candidiasis und einem schweren Verlauf einer atopischen Dermatitis bereiten, welche mit bakteriellen Superinfektionen und meist auch erhöhten IgE-Werten assoziiert ist, vor allem, wenn weitere HIES-Symptome fehlen. Da sich daraus Konsequenzen auf Behandlung und Prognose ergeben, ist eine Differentialdiagnose gegenüber der atopischen Dermatitis möglichst früh anzustreben (Hochreutener et al. 1991). Obwohl die Häufigkeit der atopischen Dermatitis in der Bevölkerung wesentlich höher liegt als die des HIES, sollte bei jedem Patienten mit Neurodermitis gezielt nach Symptomen des HIES gesucht werden. Hierbei ist die Betrachtung der allgemeinen Infektionsneigung des Patienten von Belang. Bei HIES-Patienten treten neben Hautabszessen gehäuft auch Organabszesse auf.

Wichtige differentialdiagnostische Hinweise kann hierzu folgende Gegenüberstellung bieten (Belohradsky BH 1994):

Tab. 27 Differentialdiagnostische Kriterien zur Unterscheidung zwischen HIES und atopischer Dermatitis:

Kriterien	HIES	atopische Dermatitis
Krankheitsbeginn (= Ekzemmanifestation)	meist vor der 6. Lebenswoche „Neugeborenenexanthem“	nach dem 2. Lebensmonat
Häufigkeit in der Bevölkerung	selten	häufig
Gesamt-IgE im Serum	meist über 2000 IU/ml	häufig über 2000 IU/ml
Eosinophilie	häufig	häufig
Dermatitis	chronisches Ekzem	häufig chronisches Ekzem
Staphylokokkus aureus Infektionen	Haut <b>und</b> innere Organe	meist nur Haut
Rezidivierende Infektionen des HNO-Bereichs	häufig	nicht gehäuft
abszenderende Pneumonien	häufig	nicht gehäuft
Pneumatozelen	möglich	fehlen
Milchzahnpersistenz	häufig	nicht charakteristisch
Respiratorische Allergien	selten	häufig
HIES-typische Gesichtszüge	häufig	fehlen
Zusätzliche Befunde (Spontanfrakturen, Überstreckbarkeit der Gelenke, Skoliose)	häufig	selten

Diagnostische Unterstützung können das NIH-Scoresystem und der Algorithmus zur Differentialdiagnose HIES geben (siehe Kap. 3.2.1.2-3). Wie der Algorithmus zeigt, steht die Diagnose HIES auf drei Säulen: Ekzem mit Gesamt-IgE über 2000 IU/ml, rezidivierende Infektionen der Haut und des Respirationstrakt und zusätzliche skelettbezogene Symptome wie Milchzahnpersistenz, HIES-typische Fazies, Spontanfrakturen, Überstreckbarkeit der Gelenke und Skoliose.

Vorzuschlagen wäre daher eine Einteilung der Symptome des klassischen HIES nach folgenden Hauptsymptomen:

- (1) Gesamt-IgE über 2000 IU/ml und chronisches Ekzem  
(mit Beginn häufig vor der 6. Lebenswoche)
- (2) rezidivierende Infektionen  
(v.a. Abszesse, Pneumonien evtl. mit Pneumatozelenbildung,  
rezidivierende Infektionen des HNO-Bereiches und Candidainfektionen)
- (3) skelettbezogene Symptome  
(HIES-typische Fazies, Milchzahnpersistenz, Spontanfrakturen,  
Überstreckbarkeit der Gelenke, Craniosynostose, Skoliose)

und fakultativen Symptomen:

Lymphome, juvenile arterielle Hypertonie, Lupus erythematoses, erhöhtes IgD im Serum und eine Bluteosinophilie.

Aus der Analyse der 68 Patienten dieser Arbeit mit dem Anfangsverdacht auf ein HIES ergab sich die Aufteilung in drei klinische Ausprägungsformen des Hyper-IgE-Syndroms:

- **klassisches autosomal dominantes HIES**  
(Ekzem, erhöhtes IgE, rezidivierende Infektionen von Haut und Respirationstrakt und zahn- und skelettbezogenen Symptome)
  
- **autosomal-rezessive Variante des HIES**  
(neben der vergleichbaren infektiös-immunologischen Symptomatik des klassischen HIES ohne zahn- und skelettbezogene Symptome zusätzlich massive Eosinophilie und neurologische Symptomatik in Form von Vaskulitiden mit erhöhter Mortalität)
  
- **milde Unterform des klassischen HIES**  
(Das Krankheitsbild läßt an ein HIES denken, differentialdiagnostisch ist eine andere Grunderkrankung, wie z.B. eine schwere atopische Dermatitis, aber nicht völlig auszuschließen.)

Sowohl unsere klinische Studie als auch die Kopplungsanalysen von familiärem HIES am NIH legen nahe, dass es nicht nur unterschiedliche Phänotypen des HIES gibt, sondern auch unterschiedliche Gendefekte anzunehmen sind, die einen leicht abgeänderten Symptomenkomplex produzieren (Grimbacher 1999b). Sollte für das HIES ein Gendefekt nachgewiesen werden, so bestünde die Hoffnung, über die daraus resultierende biologische Störung (z.B. Proteindefekt) in der Erkenntnis der Ätiologie und Pathogenese des HIES entscheidend weiterzukommen. Von diesem Nachweis hängt schließlich die Möglichkeit einer kausalen Therapie, eventuell einer somatischen Gentherapie, ab, aber ebenso die genetische Beratung betroffener Familien. Des Weiteren würde sich aufklären lassen, ob es sich bei den drei zuvor beschriebenen HIES-Formen um Phänotypen eines oder mehrerer Genotypen des HIES oder um andere Grunderkrankungen (z.B. atopische Dermatitis), vielleicht auch neue Erkrankungen (HIES-Variante) handelt.



## 5. Zusammenfassung

Das Hyper-IgE-Syndrom (HIES) ist ein seltener primärer Immundefekt, charakterisiert durch die klinische Trias: **chronisches Ekzem mit einem Gesamt-IgE über 2000 IU/ml im Serum, rezidivierende Infektionen** (insbesondere Abszesse, Infektionen des Respirationstraktes wie Pneumonien mit Pneumatozelenbildung und Candida-Infektionen) und **skelettbezogene Symptome** (vergrößerte Gesichtszüge, Milchzahnpersistenz, Skoliose, Spontanfrakturen und Überstreckbarkeit der Gelenke). Durch das Auftreten von skelettbezogenen Symptomen neben der klassischen immunologischen Trias (rezidivierende Abszesse, rezidivierende Pneumonien und erhöhtes Gesamt-IgE) wird das HIES nach Grimbacher et al. heute als Multisystemerkrankung bezeichnet (Grimbacher et al. 1999a). Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sind Ätiologie und Pathogenese noch unbekannt, so dass Definition und Diagnosestellung nur anhand klinischer Parameter zu stellen sind. Ziel einer Kooperation mit einer Arbeitsgruppe der National Institutes of Health (NIH) in Bethesda, USA, war es einen molekulargenetischen Nachweis eines Gendefektes zu finden.

In dieser Arbeit wurden 68 Patienten mit Anfangsverdacht auf ein HIES analysiert. Bei 13 Patienten konnte ein HIES diagnostiziert werden. Bei 12 dieser Patienten fand sich ausnahmslos ein chronisches Ekzem (bei 75% bereits vor der vierten Lebenswoche manifest), Staphylokokken-Abszesse der Haut (bei 83% auch Organabszesse), rezidivierende Infektionen des HNO-Bereiches, eine Candidose der Mundschleimhaut sowie der Finger- und Fußnägel, ein Gesamt-IgE über 2000 IU/ml und einer Vergrößerung der Gesichtszüge (HIES-typische Fazies). Bei 11 von 12 Patienten traten rezidivierende Pneumonien auf, die in 25% mit einer Pneumatozelenbildung einhergingen. Bei der Hälfte der HIES-Patienten fand sich eine IgD-Erhöhung über 100 IU/ml. 50% der Patienten hatten Spontanfrakturen, 67% eine Überstreckbarkeit der Gelenke und 60% der über sechzehnjährigen eine Skoliose. Eine Milchzahnpersistenz, ein erstmals von Grimbacher et al. beschriebener Befund, konnte mit einem Auftreten bei 73% unserer über sechsjährigen Patienten bestätigt werden (Grimbacher et al. 1999a). Der Vergleich von anthropometrischen Daten des Gesichtes mit Standardwerten der Literatur (Farkas LG 1994) ergab signifikant erhöhte Mittelwerte für die Nasenflügelbreite (z-Score=4), den äußeren (z-Score=6) und inneren Augenabstand (z-Score=2) und Normwerte für den Kopfumfang. Ein Patient hatte eine Craniosynostose.

Zusätzlich traten bei jeweils einem weiteren Patienten eine zweifache Non-Hodgkin-Lymphom-Erkrankung (T- und B-Zelltyp), ein juveniler arterieller Hypertonus, eine beidseitig operationsbedürftige Katarakt, eine Echinococcus alveolaris-Infektion der Leber und eine Hämophilie A auf. Familiarität könnte bei diesen 12 Patienten nicht beobachtet werden.

Eine vergleichbare infektions-immunologische Symptomatik (Ekzem, rezidivierende Infektionen der Haut und des Respirationstraktes und erhöhtes IgE) wie Patienten mit klassischem HIES zeigten 5 Patienten aus 5 konsanguinen Familien türkischer Abstammung. Abgesehen von einer milden Überstreckbarkeit der Gelenke bei einer Patientin konnten keine weiteren zahn- und skelettbezogenen Symptome festgestellt werden. Zusätzlich fanden sich bei diesen Patienten eine extreme Eosinophilie (bis 16000 Eosinophile per  $\mu\text{l}$ ; vgl. Abb. 14), ungewöhnlich starker Molluscum contagiosum Befall und cerebrale Gefäß- und Blutungsprobleme, die zu einer hohen Letalität führten. Retrospektiv konnte in 4 der Familien ein weiteres bereits verstorbenes Geschwisterkind mit HIES diagnostiziert werden. Aufgrund von Konsanguinität und familiärem Auftreten der Symptome in einer Generation wird bei diesen Familien ein autosomal rezessiver Erbgang vermutet. Dieses Krankheitsbild ist bisher nicht in der Literatur erwähnt und soll als autosomal rezessive Variante der HIES beschrieben werden. Mit diesen Familien wird aktuell eine Genom-weite Kopplungsanalyse durchgeführt.

Sieben weitere Patienten zeigten durch eine geringere Ausprägung der Symptome eine milde Unterform des klassischen HIES. Differentialdiagnostisch ist eine andere Grunderkrankung wie z.B. eine schwere atopische Dermatitis nicht völlig auszuschließen.

Aufgrund der klinischen Einschätzung wurden die 68 Patienten mit Anfangsverdacht auf ein HIES in vier Diagnosegruppen eingeteilt: „*klinisch-gesichert HIES*“, „*HIES-Variante*“, „*Verdacht auf HIES*“, „*kein HIES*“. Wesentliche differentialdiagnostische Kriterien waren hierbei: Ekzemanifestation vor der 6. Lebenswoche, infiltrierende Abszesse (Organabszesse), Nagelcandidose, Spontanfrakturen, Überstreckbarkeit der Gelenke und, als besonders spezifisches Merkmal, die Milchzahnpersistenz. Ein wichtiges weiteres Charakteristikum ist die HIES-typische Fazies, die nur bei den von uns persönlich gesehenen Patienten ausgewertet werden konnte.

Der Vergleich der Mittelwerte für das Gesamt-IgE (95%-Konfidenzintervall) ergab keinen signifikanten Unterschied der verschiedenen Diagnosegruppen untereinander, so dass die Höhe des Gesamt-IgE zwar für HIES meist über 2000 IU/ml liegt, aber nicht als spezifisch für diese Erkrankung anzusehen ist.

Diese klinischen Diagnosegruppen wurden mit dem Ergebnis eines Algorithmus, der zur Veranschaulichung des Entscheidungsprozesses bezüglich des HIES entwickelt wurde und in sechs Stufen Symptome bzw. Symptomenkomplexe des HIES auf ihr Vorhandensein getestet, verglichen. Ein vom NIH entwickeltes Scoresystem wurde auf seine Aussagefähigkeit zur Diagnosestellung überprüft (vgl. Tab. 3). Es ergab sich daraus, dass bei einem Scorewert von über 40 Punkten mit großer Wahrscheinlichkeit ein HIES vorliegt und bei einem Wert unter 20 Punkten die Diagnose verworfen werden konnte. Das NIH-Scoresystem und der Algorithmus ließen somit eine Aufspaltung zwischen den Patienten mit klinisch-gesichertem HIES und keinem HIES zu.

Aus unserer klinischen Studie konnten somit konkrete Entscheidungshilfen zur Diagnosestellung gegeben werden, die es ermöglichen, das HIES früher zu erkennen, um so Lebensqualität und Prognose dieser chronischen Krankheit durch frühzeitige intensive antimykotische-antibiotische Therapie und Abszessspaltung weiter zu verbessern und assoziierte Merkmale (Milchzahnpersistenz, pathologische Frakturen, Skoliose und Lymphome) in die Therapie bzw. Prophylaxe einzubeziehen.

Es wird vermutet, dass das klassische HIES einem monogenen, autosomal-dominanten Erbgang mit variabler Expressivität folgt. Mittels Linkage-Studie konnte ein signifikanter LOD score in der Region 4q21 bestimmt werden (Grimbacher et al. 1999b). Die Suche nach dem Gendefekt für das HIES ist bisher noch nicht abgeschlossen. Kopplungsanalysen von familiärem HIES am NIH und unsere klinische Studie legen nahe, dass es nicht nur unterschiedliche Phänotypen des HIES gibt, sondern auch unterschiedliche Gendefekte anzunehmen sind (Grimbacher 1999b). Sollte für das HIES ein Gendefekt nachgewiesen werden, so bestünde die Hoffnung, über die daraus resultierende biologische Störung (z.B. Proteindefekt) entscheidende Erkenntnisse zur Ätiologie und Pathogenese des HIES zu erlangen. Davon hängt schließlich die Möglichkeit einer kausalen Therapie, eventuell einer somatischen Gentherapie, ab, aber ebenso die genetische Beratung betroffener Familien und vielleicht auch Erkenntnisse für Erkrankungen des atopischen Formenkreises.

## 6. Literatur

1. Bannatyne RM, Skowron PN, and Weber JL (1969) Job's syndrome--a variant of chronic granulomatous disease. Report of a case. *J.Pediatr.* 75 (2):236-242.
2. Belohradsky BH (1994) Das Hyperimmunglobulin-E-Syndrom (Hiob- oder Buckley-Syndrom). In Wahn, Seger, Wahn (eds) , 2. Auflage ed. Das Hyper-IgE-. In Wahn SW (ed) Pädiatrische Immunologie und Allergologie, 2. Auflage ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag. S.408-411
3. Belohradsky BH et al (1987) Das Hyper-IgE-Syndrom (Buckley- oder Hiob-Syndrom). *Ergeb.Inn.Med.Kinderheilkd.* 55:1-39.
4. Blum R, Geller G, and Fish LA (1977) Recurrent severe staphylococcal infections, eczematoid rash, extreme elevations of IgE, eosinophilia, and divergent chemotactic responses in two generations. *J.Pediatr.* 90 (4):607-609.
5. Borges WG, Augustine NH, and Hill HR (2000) Defective interleukin-12/interferon-gamma pathway in patients with hyperimmunglobulinemia E syndrome. *J.Pediatr.* 136 (2):176-180.
6. Borges WG et al (1998) The face of Job. *J.Pediatr.* 133 (2):303-305.
7. Brestel EP et al (1982) Osteogenesis imperfecta tarda in a child with hyper-IgE syndrome. *Am.J.Dis.Child* 136 (9):774-776.
8. Buckley RH (1996) Disorder of the IgE System. In Stiehm ER (ed) Immunologic Disorders in Infants & Children, 4 ed ed. Philadelphia, London, Toronto: W.B. Saunders Company. p.409-422
9. Buckley RH and Becker WG (1978) Abnormalities in the regulation of human IgE synthesis. *Immunol.Rev.* 41:288-314.
10. Buckley RH and Fiscus SA (1975) Serum IgD and IgE concentrations in immunodeficiency diseases. *J.Clin.Invest* 55 (1):157-165.
11. Buckley RH, Fiser PM, and Becker WG (1981) In vitro studies of IgE synthesis by human blood mononuclear cells. *Fed.Proc.* 40 (8):2167-2170.
12. Buckley RH et al (1982) Abnormalities in the regulation of human IgE synthesis. *Ann.Allergy* 49 (2):67-72.
13. Buckley RH, Wray BB, and Belmaker EZ (1972) Extreme hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infection. *Pediatrics* 49 (1):59-70.
14. Claasen JJ et al (1991) Mononuclear cells from patients with the hyper-IgE syndrome produce little IgE when they are stimulated with recombinant human interleukin- 4. *J.Allergy Clin.Immunol.* 88 (5):713-721.
15. Clark RA et al (1973) Defective neutrophil chemotaxis and cellular immunity in a child with recurrent infections. *Ann.Intern.Med.* 78 (4):515-519.
16. Däumling S et al (1980) Das Buckley Syndrom: Rezidivierende, schwere Staphylokokkeninfektionen, Ekzem und Hyperimmunglobulinämie E. *Infection* 8 Suppl 3:248-254.
17. Davis SD, Schaller J, and Wedgwood RJ (1966) Job's Syndrome. Recurrent, "cold", staphylococcal abscesses. *Lancet* 1 (7445):1013-1015.

18. Donabedian H and Gallin JI (1983) The hyperimmunoglobulin E recurrent-infection (Job's) syndrome. A review of the NIH experience and the literature. *Medicine (Baltimore)* 62 (4):195-208.
19. Dreskin SC and Gallin JI (1987) Evolution of the hyperimmunoglobulin E and recurrent infection (HIE, JOB's) syndrome in a young girl. *J.Allergy Clin.Immunol.* 80 (5):746-751.
20. Dreskin SC et al (1987) Metabolism of immunoglobulin E in patients with markedly elevated serum immunoglobulin E levels. *J.Clin.Invest* 79 (6):1764-1772.
21. Einsele H et al (1990) [Highly malignant non-Hodgkin's lymphoma in hyper-IgE syndrome]. *Dtsch.Med.Wochenschr.* 115 (30):1141-1144.
22. Farkas LG. 1994. *Anthropometry of the head and face in medicine*. New York: Raven Press. p. 242-346
23. Gahr M, Allgeier B, and Speer CP (1987) Das Hyper-IgE-Syndrom. *Monatsschr.Kinderheilkd.* 135 (6):329-335.
24. Gahr M et al (1987) A boy with recurrent infections, impaired PMN-chemotaxis, increased IgE concentrations and cranial synostosis--a variant of the hyper-IgE syndrome? *Helv.Paediatr.Acta* 42 (2-3):185-190.
25. Garraud O et al (1999) Regulation of immunoglobulin production in hyper-IgE (Job's) syndrome. *J.Allergy Clin.Immunol.* 103 (2 Pt 1):333-340.
26. Gorin LJ et al (1989) Burkitt's lymphoma developing in a 7-year-old boy with hyper-IgE syndrome. *J.Allergy Clin.Immunol.* 83 (1):5-10.
27. Grimbacher B et al (1999c) Anaphoid marker chromosome in a patient with hyper-IgE syndrome, autism, and mild mental retardation. *Genetics in Medicine* 1 (5):213-218.
28. Grimbacher B et al (1999a) Hyper-IgE syndrome with recurrent infections--an autosomal dominant multisystem disorder. *N.Engl.J.Med.* 340 (9):692-702.
29. Grimbacher B, Holland SM, and Puck JM (1998) The interleukin-4 receptor variant Q576R in hyper-IgE syndrome. *N.Engl.J.Med.* 338 (15):1073-1074.
30. Grimbacher B et al (1999b) Genetic linkage of hyper-IgE syndrome to chromosome 4. *Am.J.Hum.Genet.* 65 (3):735-744.
31. Hershey GK et al (1997) The association of atopy with a gain-of-function mutation in the alpha subunit of the interleukin-4 receptor. *N.Engl.J.Med.* 337 (24):1720-1725.
32. Hill HR et al (1974) Defect in neutrophil granulocyte chemotaxis in Job's syndrome of recurrent "cold" staphylococcal abscesses. *Lancet* 2 (7881):617-619.
33. Hochreutener H et al (1991) Variant of hyper-IgE syndrome: the differentiation from atopic dermatitis is important because of treatment and prognosis. *Dermatologica* 182 (1):7-11.
34. Höger PH, Boltshauser E, and Hitzig WH (1985) Craniosynostosis in hyper-IgE syndrome. *Eur.J.Pediatr.* 144 (4):414-417.
35. King CL et al (1989) Regulation of immunoglobulin production in hyperimmunoglobulin E recurrent-infection syndrome by interferon gamma. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 86 (24):10085-10089.
36. Leung DY and Geha RS (1988) Clinical and immunologic aspects of the hyperimmunoglobulin E syndrome. *Hematol.Oncol.Clin.North Am.* 2 (1):81-100.

37. Leung DY et al (1988) Increased in vitro bone resorption by monocytes in the hyper-immunoglobulin E syndrome. *J.Immunol.* 140 (1):84-88.
38. Merten DF et al (1979) Hyperimmunoglobulinemia E syndrome: radiographic observations. *Radiology* 132 (1):71-78.
39. Nester TA et al (1998) Effects of allogeneic peripheral stem cell transplantation in a patient with Job syndrome of hyperimmunoglobulinemia E and recurrent infections. *Am.J.Med.* 105 (2):162-164.
40. Paganelli R et al (1991) Selective deficiency of interferon-gamma production in the hyper-IgE syndrome. Relationship to in vitro IgE synthesis. *Clin.Exp.Immunol.* 84 (1):28-33.
41. Pschyrembel W. 1994. *Klinisches Wörterbuch.* 257th ed. Berlin: ed.de Gruyter.
42. Rodriguez MF et al (1998) Interleukin 4 and interferon-gamma secretion by antigen and mitogen-stimulated mononuclear cells in the hyper-IgE syndrome: no TH-2 cytokine pattern. *Ann.Allergy Asthma Immunol.* 81 (5 Pt 1):443-447.
43. Rousset F et al (1991) Shifts in interleukin-4 and interferon-gamma production by T cells of patients with elevated serum IgE levels and the modulatory effects of these lymphokines on spontaneous IgE synthesis. *J.Allergy Clin.Immunol.* 87 (1 Pt 1):58-69.
44. Schopfer K et al (1983) Systemic lupus erythematosus in Staphylococcus aureus hyperimmunoglobulinaemia E syndrome. *Br.Med.J.(Clin.Res.Ed)* 287 (6391):524-526.
45. Seabright M (1973) High resolution studies on the pattern of induced exchanges in the human karyotype. *Chromosoma* 40 (4):333-346.
46. Seidemann K et al (2000) Non-Hodgkin's Lymphoma in pediatric patients with chromosomal breakage syndromes (AT and NBS): experience from the BFM trials. *Ann.Oncol.* 11 Suppl 1:141-145.
47. Sheerin KA and Buckley RH (1991) Antibody responses to protein, polysaccharide, and phi X174 antigens in the hyperimmunoglobulinemia E (hyper-IgE) syndrome. *J.Allergy Clin.Immunol.* 87 (4):803-811.
48. Shirafuji Y et al (1999) Hyperimmunoglobulin E syndrome: a sign of TH1/TH2 imbalance? *Eur.J.Dermatol.* 9 (2):129-131.
49. Smithwick EM et al (1978) Cranial synostosis in Job's syndrome. *Lancet* 1 (8068):826.
50. Stiehm ER (2000) Cytokine dysregulation in the hyperimmunoglobulinemia E syndrome. *J.Pediatr.* 136 (2):141-143.
51. Van Scoy RE et al (1975) Familial neutrophil chemotaxis defect, recurrent bacterial infections, mucocutaneous candidiasis, and hyperimmunoglobulinemia E. *Ann.Intern.Med.* 82 (6):766-771.
52. Vercelli D et al (1990) Regulation of immunoglobulin IgE synthesis in the hyper-IgE syndrome. *J.Clin.Invest* 85 (5):1666-1671.



## *Curriculum Vitae*

Name: Eleonore Dorothea Renner  
Geboren am: 28. Oktober 1974  
Geburtsort: München  
Eltern: S. Renner-Braakman M.A.  
Dr. H. Renner, Max-Planck-Institut für Plasmaphysik

1981 - 1985 Volksschule Ismaning, Am Kirchplatz  
1985 - 1994 Werner-Heisenberg-Gymnasium, Garching  
1994 - 2001 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität, München  
August 1996 Ärztliche Vorprüfung, München  
August 1997 Erste Ärztliche Prüfung, München  
April 1998 NGRI and NAID, National Institutes of Health, Bethesda (USA)  
Oktober 1998 Klinisch Genetisch Centrum, Wilhelmina Kinderziekenhuis,  
Utrecht (Niederlande)  
März 2000 Zweite Ärztliche Prüfung, München  
Okt./Nov. 2000 School of Medicine, UCSD, San Diego (USA)  
Juni 2001 Dritte Ärztliche Prüfung, München  
ab Sep. 2001 ÄiP am Dr. v. Haunerschen Kinderspital, München





## *Danksagung*

Für die Überlassung des Themas und die intensive Betreuung möchte ich Herrn Prof. Dr. B.H. Belohradsky sehr herzlich danken; vor allem auch für die weiteren Chancen, die er mir in Bezug auf meinen beruflichen Werdegang gibt.

Mein Dank gilt Herrn Dr. B. Grimbacher und Frau Prof. J. Puck, die mir beide sowohl den Aufenthalt am NIH, USA, ermöglichten als auch zu jeder Zeit für Fragen und Diskussionen offen waren.

Zusätzlich möchte ich mich bei Herrn Priv.-Doz. Dr. M. Weiss für seine Beratung und bei Herrn Dr. Eissner für seine Unterstützung bei der statistischen Analyse bedanken.

Mein Dank gilt auch allen Mitarbeiter(n)/innen des infektions-immunologischen Labors und des Fotolabors der Kinderklinik.

Des Weiteren möchte ich mich bei allen niedergelassenen Kinderärzten und Ärzten der verschiedenen Kliniken für deren Mitarbeit bedanken und natürlich insbesondere bei den Patienten und deren Eltern und Geschwistern.