

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik
im Dr. von Haunerschen Kinderspital
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. sci. nat. Christoph Klein

***Evaluation von Therapieoptionen für die Symptome
Milchzahnpersistenz und Lungenerkrankung des STAT3 Hyper-IgE
Syndroms, einem seltenen primären Immundefekt***

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

vorgelegt von
Iris Meixner

aus
München

Jahr
2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

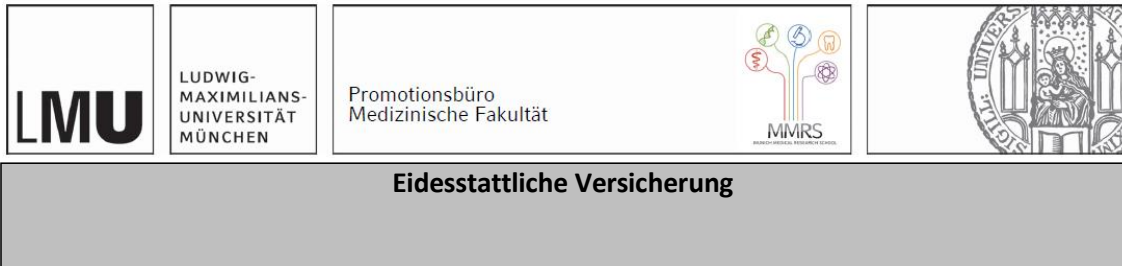
Berichterstatter: Prof. Dr. med. Ellen Renner
Mitberichterstatter: Prof. Dr. Anne Krug
apl. Prof. Dr. Ralph Mocikat

Mitbetreuung durch die
promovierten Mitarbeiter: Dr. rer. biol. hum. Beate Hagl
Dr. med. Dr. med. dent. Ronny Hesse
Priv.-Doz. Dr. med. Carolin Kröner

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 21.06.2021

Affidavit



Meixner, Iris

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Evaluation von Therapieoptionen für die Symptome Milchzahnpersistenz und Lungenerkrankung des STAT3 Hyper-IgE Syndroms, einem seltenen primären Immundefekt

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 29.06.2021

Iris Meixner

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	5
2. ZUSAMMENFASSUNG	11
3. SUMMARY	13
4. BEITRAG ZU DEN PUBLIKATIONEN	15
4.1 BEITRAG ZUR PUBLIKATION „RETAINED PRIMARY TEETH IN STAT3 HYPER-IGE SYNDROME: EARLY INTERVENTION IN CHILDHOOD IS ESSENTIAL“	15
4.2 BEITRAG ZUR PUBLIKATION „LUNG DISEASE IN STAT3 HYPER-IGE SYNDROME REQUIRES INTENSE THERAPY“	16
5. SCHRIFTENVERZEICHNIS	17
5.1 ORIGINALARBEIT: „RETAINED PRIMARY TEETH IN STAT3 HYPER-IGE SYNDROME: EARLY INTERVENTION IN CHILDHOOD IS ESSENTIAL“	17
5.2 ORIGINALARBEIT: „LUNG DISEASE IN STAT3 HYPER-IGE SYNDROME REQUIRES INTENSE THERAPY“	18
6. LITERATUR	19
7. DANKSAGUNG	21

1. Einleitung

Primäre Immundefekte

Primäre Immundefekte (PID) ist ein Überbegriff für angeborene Erkrankungen des Immunsystems, zu welchen derzeit über 350 Formen zählen, die meist molekulargenetisch definiert sind (1). Die isolierten bzw. kombinierten Entwicklungs- oder Funktionsstörungen des Immunsystems können unter anderem zu gehäuft auftretenden Infektionen mit zum Teil schweren Verläufen und atypischen Lokalisationen, autoimmunen Reaktionen und Lymphomen führen (2, 3). Lange wurden PIDs zu den seltenen Erkrankungen gezählt, doch aktuelle Studien zeigen, dass PIDs weit häufiger vorkommen als bisher gedacht, was an einem gestiegenen Bewusstsein für die Erkrankungen und einer verbesserten Diagnostik liegen kann (4, 5). Die frühe und treffende Diagnosestellung eines PID ist für die Patienten essentiell, um eine durch die Erkrankung verursachte Morbidität oder gar Mortalität zu verhindern. Oft wird bei Patienten erst Jahre nach Auftreten der ersten Symptome die Diagnose eines PID gestellt, da sich die Abgrenzung zu einer normalen Infektionsanfälligkeit oder einer anderen chronischen Erkrankung schwierig gestalten kann (6). Eine pathologische Infektionsanfälligkeit, die nach **E**rreger, **L**okalisation, **V**erlauf, **I**ntensität und **S**umme (**ELVIS**) charakterisiert werden sollte, ist meist das führende Symptom eines PID. Immundysregulationen gekennzeichnet durch **G**ranulome, **A**utoimmunität, rezidivierendes **F**ieber, ungewöhnliche **e**kzematöse Hauterkrankungen, **L**ymphoproliferationen und chronischen **D**armentzündungen (**GARFIELD**) deuten ebenso auf einen PID hin (7). Abbildung 1 zeigt auf der Basis der 10 Warnzeichen der Jeffrey-Modell-Foundation 12 Warnzeichen, die sich an den spezifischen Problemen der PID Patienten orientieren (Abb. 1) (8, 9).

12 WARNZEICHEN FÜR EINE ANGEBORENE IMMUNSCHWÄCHE

- 1 Auftreten von Immundefekten in der Familie
- 2 Acht oder mehr eitrige Mittelohrentzündungen pro Jahr
- 3 Zwei oder mehr schwere Nasennebenhöhlenentzündungen pro Jahr
- 4 Zwei oder mehr Lungenentzündungen innerhalb eines Jahres
- 5 Antibiotika-Therapie über zwei oder mehr Monate ohne Effekt
- 6 Impfkomplicationen bei Schluckimpfung gegen Kinderlähmung oder Neugeborenen-Impfung gegen Tuberkulose
- 7 Gedeihstörung im Säuglingsalter, mit oder ohne chronische Durchfälle
- 8 Eiteransammlung tief unter der Haut oder in inneren Organen
- 9 Zwei oder mehr Infektionen der inneren Organe pro Jahr (u. a. Hirnhautentzündung, Knochenmarkentzündung, Blutvergiftung)
- 10 Hartnäckige Pilzinfektionen (Candida) an Haut und Schleimhaut (besonders auf der Mundschleimhaut) nach dem 1. Lebensjahr
- 11 Bei kleinen Säuglingen: Unklare chronische Rötung am ganzen Körper, insbesondere an Handflächen und Fußsohlen (Graft-vs.-Host-Reaktion)
- 12 Wiederkehrende, ausgedehnte Infektionen des Organismus mit sog. „atypischen Mykobakterien“

Abbildung 1: 12 Warnzeichen für einen PID bei Kindern (9)

Patienten, bei denen zwei oder mehrere dieser Kriterien zutreffen, sollten umgehend zu einem Immunologen überwiesen werden (10). Dieser kann neben der Durchführung von immunologischen Basisuntersuchungen, eine sekundäre Immunschwäche, verursacht durch virale oder bakterielle Infektionen (z.B. HIV-Infektion) oder aufgrund der Einnahme von immunsupprimierenden Medikamenten, ausschließen (11, 12).

Eine Gruppe von Erkrankungen, die zu den PID zählen, sind die Hyper-IgE Syndrome. Die beiden veröffentlichten Arbeiten meiner Dissertation beschäftigen sich mit dem STAT3 Hyper-IgE Syndrom.

Hyper-IgE Syndrome

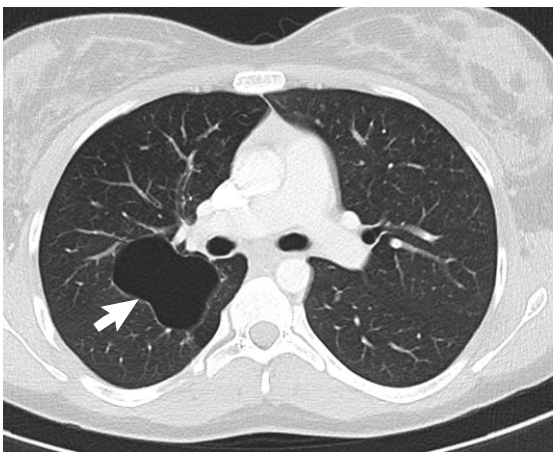
Die Hyper-IgE Syndrome zeichnen sich als heterogene Gruppe primärer Immundefekte aus, welche das charakteristische Erscheinungsbild von Ekzem, erhöhtem Serum-IgE und rezidivierenden Haut- und Atemwegsinfektionen aufweisen (13, 14).

Erstmals wurde das klassische Hyper-IgE Syndrom (autosomal-dominante Form) im Jahr 1966 in Anlehnung an die biblische Figur Hiob als Hiob-Syndrom (englisch Job's syndrome) erwähnt (15). Sechs Jahre später wurde ein erhöhtes Serum-IgE mit dem Hiob-Syndrom in Verbindung gebracht und es entstand der Begriff des Hyper-IgE Syndroms (HIES) (16). Im Jahr 2004 wurde erstmals eine autosomal-rezessive Form (AR-HIES) mit dem Krankheitsbild des Hyper-IgE Syndroms assoziiert (17), welche im Jahr 2009 in Verbindung mit Mutationen im *DOCK8* (*dedicator of cytokinesis 8*)-Gen gebracht wurde (18, 19). Weitere AR-HIES Varianten werden durch *TYK2* (*tyrosin kinase 2*) Mutationen und *PGM3* (*phosphoglucomutase 3*) Mutationen verursacht (20-22). Diese Arbeit fokussiert auf die autosomal-dominante HIES Form (AD-HIES bzw. STAT3-HIES).

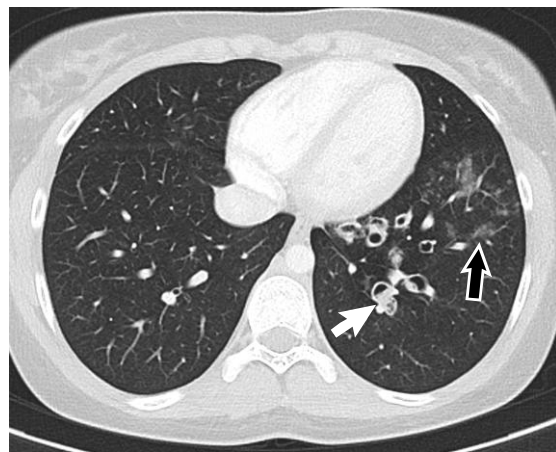
STAT3-HIES

2007 wurde das autosomal dominante HIES (AD-HIES, STAT3-HIES) mit heterozygoten Mutationen im *STAT3* (signal transducer and activator of transcription 3)-Gen assoziiert (23-25). Mutiertes STAT3-Protein führt zu einem dominant-negativen Effekt auf den *STAT3*-Signalweg, welcher bedeutsam für die Signaltransduktion verschiedener Zytokine und Wachstumsfaktoren ist (24, 26). Ebenso ist selbige Störung im *STAT3*-Signalweg verantwortlich für eine deutliche Th17-Zellzahlverminderung, welche die bei dieser Patientengruppe häufig

auftretenden Infektionen mit Pilzen, wie *Candida albicans* und Bakterien, wie *Staphylococcus aureus* begünstigt (26-29). So gehören rezidivierende Haut- und Lungeninfektionen zum typischen klinischen Erscheinungsbild von STAT3-HIES. In manchen Fällen können sich diese auch ohne klassische Entzündungszeichen, als sogenannte „kalte Abszesse“ manifestieren (13, 30-32). Häufig kommt es nach rezidivierenden Pneumonien aufgrund einer gestörten Heilung zu einer Pneumatozelen- und oder Bronchiektasenbildung (Abb. 2a und 2b). Pneumatozelen sind intrapulmonale, mit Luft gefüllte zystische Hohlräume, die in ihrer Größe und Erscheinung variieren. Bronchiektasen sind irreversible Ausweitungen eines Bronchus, meist werden sie von Husten mit schleimigen oder eitrigem Auswurf begleitet. In Folge einer Sekundärinfektion können Pneumatozelen beispielweise mit *Pseudomonas aeruginosa* und *Aspergillus spp.* besiedelt werden, was zu einer chronischen Destruktion von Lungenparenchym führen kann (13, 30, 33).



2 (a)



2 (b)

Abbildung 2: Computertomographien (CT) der Lunge eines 15-jährigen Patienten mit STAT3-HIES zeigen Pneumatozelen- und Bronchiektasenbildung in Folge pulmonaler Infektionen: Eine große Pneumatozele (2 (a) weißer Pfeil), eine mit Mukus gefüllte Bronchiektase (2(b) weißer Pfeil) und verdickte Wände eines Bronchus mit Milchglatrübung (2(b) schwarzer Pfeil) (33).

Des weiteren kennzeichnen skelettale Symptome wie Skoliose, Überstreckbarkeit der Gelenke, pathologische Frakturen, charakteristische Fazies und Milchzahnpersistenz STAT3-HIES (13, 30, 31).

Bei der Milchzahnpersistenz im Rahmen von STAT3-HIES werden die Wurzeln der Milchzähne stark verzögert oder zum Teil auch nicht resorbiert, dadurch bleiben die Milchzähne über ihren physiologischen Exfoliationszeitraum *in situ* und fungieren als Durchbruchshindernis für die permanenten nachfolgenden Zähne (34) (Abb.3). Im Gegensatz dazu ist der häufigste Grund für persistierende Milchzähne bei Menschen ohne Allgemeinerkrankung die Nichtanlage des permanenten nachfolgenden Zahnes. Weitere Gründe können Ankylose des Milchzahnes oder atopischer Durchbruch des bleibenden Zahnes sein (35, 36).



Abbildung 3: Milchzahnpersistenz ist ein charakteristisches Symptom bei STAT3-HIES. Dieses Orthopantomogramm (OPT) eines 9-jährigen Patienten mit STAT3-HIES zeigt multiple nicht resorbierte Wurzeln der Milchmolaren in Ober- und Unterkiefer und drei persistierende Milchincisivi im Oberkiefer (37).

Die multiple Milchzahnpersistenz einhergehend mit kaum oder nicht resorbierten Milchzahnwurzeln, speziell, wenn der nachfolgende permanente Zahn

röntgenologisch vorhanden ist, sollte den behandelnden Kinderarzt oder Kinderzahnarzt aufmerksam werden lassen. Sollte die Anamnese dann noch weitere PID-spezifische Warnsignale aufweisen, wie etwa rezidivierende Pneumonien, dann scheint es sinnvoll, den Patienten zur weiteren Abklärung und zum Ausschluss eines Hyper-IgE Syndroms zu einem spezialisierten Kollegen der Immunologie zu überweisen. Die korrekte und frühe Diagnosestellung eines PID und der damit einhergehenden erforderlichen Therapie kann maßgeblich zur Verbesserung der Lebensqualität und -quantität der Betroffenen beitragen.

Daher beschäftigten wir uns in den Arbeiten „Retained primary teeth in STAT3 hyper-IgE syndrome: early intervention in childhood is essential“ und „Lung disease in STAT3 hyper-IgE syndrome requires intense therapy“ mit der Evaluierung der Therapieoptionen bezüglich der Symptome Milchzahnpersistenz und Lungenerkrankung von STAT3-HIES mit dem Ziel, unseren Patienten die bestmögliche Therapie anzubieten.

2. Zusammenfassung

Das STAT3 Hyper-IgE Syndrom (STAT3-HIES) ist ein seltener angeborener Immundefekt, welcher durch eine heterozygote Mutation im *STAT3* (signal transducer and activator of transcription 3)-Gen verursacht wird. STAT3-HIES zählt zu den primären Immundefekten (PID), welche eine Gruppe von meist genetisch determinierten Erkrankungen umfassen, bei denen die Funktion des Immunsystems von Geburt an beeinträchtigt ist. Charakteristischerweise ist das klinische Erscheinungsbild von STAT3-HIES gekennzeichnet durch Hautekzeme mit stark erhöhtem Serum IgE, rezidivierenden Infektionen, dazu zählen Pneumonien mit häufiger Pneumatozelenbildung sowie skelettale Symptome, beispielsweise die Milchzahnpersistenz. Bisher ist die kausale Therapie dieser Multisystemerkrankung nicht möglich, daher steht die symptomatische Therapie im Vordergrund.

Die hier im Folgenden zusammengefassten Publikationen befassen sich mit der Evaluierung der Therapieoptionen für die Symptome Milchzahnpersistenz und Lungenerkrankung im Rahmen des STAT3 Hyper-IgE Syndroms.

In der Publikation „Retained primary teeth in STAT3 hyper-IgE syndrome: early intervention in childhood is essential“ beschäftigten wir uns mit 13 Personen, die eine molekulargenetisch gesicherte Diagnose mit STAT3-HIES aufweisen. Das Studium der zahnmedizinischen Vergangenheit dieser Patienten ermöglichte es uns, verschiedene Therapiemodalitäten in Hinblick auf persistierende Milchzähne zu evaluieren. Die Extraktion der persistierenden Milchzähne im physiologischen Exfoliationszeitraum erwies sich als komplikationsloser und erfolgreicher Eingriff, die permanenten Nachfolger konnten problemlos durchbrechen. Vor der Extraktionstherapie muss das Vorhandensein des permanenten Nachfolgers

röntgenologisch gesichert werden. Für Kinderärzte und Kinderzahnärzte ist es wichtig, dass das Bewusstsein für multiple persistierende Milchzähne in Zusammenhang mit STAT3-HIES geschärft wird, sodass eine optimale zahnmedizinische Therapie erfolgen sowie ein gegebenenfalls unentdecktes STAT3-HIES in Betracht gezogen werden kann.

In der Publikation „Lung disease in STAT3 hyper-IgE syndrome requires intense therapy“ wurden retrospektiv die Krankheitsgeschichten von 14 STAT3-HIES Patienten in Hinblick auf pulmonale Geschehnisse ausgewertet. Lungeninfektionen und damit einhergehende Komplikationen sind verantwortlich für eine hohe Morbidität bei Patienten mit STAT3-HIES. In Anlehnung an das erfolgreiche Therapieschema der zystischen Fibrose empfehlen wir ein vorausschauendes Krankheitsmanagement, welches ein engmaschiges Monitoring der Patienten im dreimonatigen Rhythmus mit klinischen Untersuchungen, Atemwegskulturen, Lungenfunktionstests, jährliche Röntgenaufnahmen der Lunge und falls klinisch erforderlich auch ein CT der Lunge beinhaltet. Desweiteren zählt zu einem vorausschauenden Krankheitsmanagement eine langfristige antibiotische Therapie, tägliches Inhalieren, Immunglobulinersatztherapie (IGRT), Physiotherapie und körperliche Betätigung zur Infektionsvorbeugung und Behebung der selbigen.

Mit unserer Forschungsarbeit und den darin beschriebenen Therapieansätzen hoffen wir für unsere Patienten in Zukunft eine Erleichterung ihrer Krankheitsgeschichte hinsichtlich der Symptome Lungenerkrankung und Milchzahnpersistenz zu erreichen.

3. Summary

STAT3 hyper-IgE syndrome (STAT3-HIES), a rare congenital immunodeficiency caused by a heterozygous mutation in the *STAT3* (signal transducer and activator of transcription 3) gene, is one of the primary immunodeficiencies (PID), a group of mostly genetically determined disorders in which the function of the immune system is impaired from birth. STAT3-HIES is characterized by skin eczema with elevated serum IgE levels, recurrent infections, including pneumonia with frequent pneumatocele formation and skeletal findings, such as persistence of primary teeth. Thus far, this multisystem disorder cannot be treated causally, which is why the focus must be on symptomatic therapy.

The publications highlighted below evaluate therapy options for the symptoms of persistent primary teeth and lung disease in the context of STAT3 hyper-IgE syndrome.

The publication 'Retained primary teeth in STAT3 hyper-IgE syndrome: early intervention in childhood is essential' examines 13 people with a molecular-genetic diagnosis with STAT3-HIES. Studying the dental history of these patients allows the evaluation of different therapy modalities with regard to persistent primary teeth. The extraction of persistent primary teeth during the physiological exfoliation time proved to be an uncomplicated and successful procedure; the permanent successors had no problem in erupting. Extraction therapy, however, requires radiological evidence of the permanent successor prior to implementation.

It is vital for paediatricians and pediatric dentists to be aware of the potential link between multiple persistent primary teeth and STAT3-HIES to ensure correct diagnosis and optimal dental treatment.

The publication 'Lung disease in STAT3 hyper-IgE syndrome requires intense therapy' retrospectively evaluates the clinical records of 14 STAT3-HIES patients with regard to pulmonary events and finds that lung infections and the associated complications are responsible for a high morbidity rate in patients with STAT3-HIES.

Based on the successful therapy program for cystic fibrosis, we recommend proactive disease management, which includes close monitoring of the patient every three months with clinical examinations, airway cultures, lung function tests, annual x-rays of the lungs and, if clinically necessary, a lung-CT. Furthermore, treatment should also include long-term antibiotic treatment, daily inhalation therapy, regular immunoglobulin replacement therapy (IGRT), chest physiotherapy, and physical activity to prevent and eliminate infections.

With our research and proposed therapy options, we hope to ameliorate the symptoms of lung disease and primary tooth persistence for our STAT3-HIES patients in the future.

4. Beitrag zu den Publikationen

4.1 Beitrag zur Publikation „Retained primary teeth in STAT3 hyper-IgE syndrome: Early intervention in childhood is essential“

Zur Publikation „Retained primary teeth in STAT3 hyper-IgE syndrome: Early intervention in childhood is essential“ erstellte ich gemeinsam mit Frau Prof. Dr. Renner das Studiendesign, formulierte die wissenschaftlichen Fragestellungen, verfasste entsprechende Dokumentationsbögen für betroffene Patienten und Eltern und erhob eigenständig die Daten. Desweiteren oblag mir die Überprüfung des Vorliegens eines schriftlichen Einverständnisses der Familien bezüglich des genehmigten Ethikantrags und der Datenschutzerklärung, die orale klinische Inspektion der Patienten sowie die Organisation und Koordination dieser Termine. Die behandelnden Zahnärzte und Kieferorthopäden der Patienten wurden alle schriftlich von mir kontaktiert, um Röntgenbilder und Behandlungshistorien anzufordern. Ein Patient unserer Kohorte benötigte eine operative Milchzahnentfernung mit anschließender Zahnfreilegung des bleibenden Zahnes und Bracket Beklebung des selbigen in Narkose durch Herrn Dr. Dr. Hesse, dabei konnte ich assistieren und bei der weiteren kieferorthopädischen Behandlung durch Frau Prof. Dr. Paschos zugegen sein. Gemeinsam mit der Arbeitsgruppe und den Kooperationspartnern von Frau Prof. Dr. Renner werteten wir die gewonnenen Daten aus und erstellten Abbildungen. Frau Dr. Hagl und ich verfassten gemeinsam das Manuskript in geteilter Erstautorenschaft, ebenso arbeiteten wir zusammen an der Revision der Publikation. Während ich vorrangig am Studiendesign, der klinischen Untersuchung der Patienten und der Datenerhebung und Analyse beteiligt war, hat Frau Dr. Hagl mir maßgeblich beim Schreiben der Publikation geholfen, wodurch sich die geteilte Erstautorenschaft ergibt.

4.2 Beitrag zur Publikation „Lung disease in STAT3 hyper-IgE syndrome requires intense therapy“

Meinen Beitrag zu der Publikation „Lung disease in STAT3 hyper-IgE syndrome requires intense therapy“ leistete ich durch die Mitentwicklung der Datenerhebung, der Datenerhebung selbst sowie durch die Mithilfe bei der Auswertung der Patientenkohorte sowie der Mitarbeit an der Manuskriptverfassung.

5. Schriftenverzeichnis

5.1 Originalarbeit: Retained primary teeth in STAT3 hyper-IgE syndrome: Early intervention in childhood is essential

Meixner I, Hagl B, Kröner C, Spielberger BD, Paschos E, Dückers G, Niehues T, Hesse R, Renner ED. Retained primary teeth in hyper-IgE syndrome: Early intervention in childhood is essential. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2020 Sep 10;15(1):244.

doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01516-3>

5.2 Originalarbeit: Lung disease in STAT3 hyper-IgE syndrome requires intense therapy

Kröner C, Neumann J, Ley-Zaporozhan J, Hagl B, **Meixner I**, Spielberger BD, Dückers G, Belohradsky BH, Niehues T, Borte M, Rosenecker J, Kappler M, Nahrung S, Reu S, Griese M, Renner ED. Lung disease in STAT3 hyper-IgE syndrome requires intense therapy. *Allergy*. 2019; 74; 1691-1702.

doi: <https://doi.org/10.1111/all.13753>

6. Literatur

1. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova J-L, Chatila T, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *Journal of Clinical Immunology*. 2018;38(1):96-128.
2. Shapiro RS. Malignancies in the setting of primary immunodeficiency: Implications for hematologists/oncologists. *American journal of hematology*. 2011;86(1):48-55.
3. Göschl L, Vossen M, Scheinecker C, Grabmeier-Pfistershammer K, Pickl WF, Förster-Waldl E. Diagnostik und Therapie bei primären Immundefekten/„inborn errors of immunity“. *Wiener klinische Wochenschrift Education*. 2019;14(1):65-79.
4. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Benhsaien I, Mahlaoui N, Casanova JL, et al. Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought. *J Clin Immunol*. 2013;33(1):1-7.
5. Kobrynski L, Powell RW, Bowen S. Prevalence and morbidity of primary immunodeficiency diseases, United States 2001-2007. *J Clin Immunol*. 2014;34(8):954-61.
6. McCusker C, Warrington R. Primary immunodeficiency. *Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;7 Suppl 1(Suppl 1):S11.
7. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefektes (PID) 2017 [Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/112-001.html>].
8. Jeffrey Modell Foundation. 10 Warning signs of Primary Immunodeficiency 2014 [Available from: <http://www.info4pi.org/library/educational-materials/10-warning-signs>].
9. immundefekt.de. 12 Warnzeichen 2018 [Available from: <https://www.immundefekt.de/12-warnzeichen>].
10. Foundation JM. 2016 [Available from: <http://jmfworld.com/library/educational-materials/10-warning-signs>].
11. Reust CE. Evaluation of primary immunodeficiency disease in children. *American family physician*. 2013;87(11):773-8.
12. Cantoni N, Recher M. [Primary and secondary immunodeficiencies]. *Therapeutische Umschau Revue therapeutique*. 2014;71(1):31-43.
13. Sowerwine KJ, Holland SM, Freeman AF. Hyper-IgE syndrome update. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2012;1250:25-32.
14. Hagl B, Heinz V, Schlesinger A, Spielberger BD, Sawalle-Belohradsky J, Senn-Rauh M, et al. Key findings to expedite the diagnosis of hyper-IgE syndromes in infants and young children. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2016;27(2):177-84.
15. Davis SD, Schaller J, Wedgwood RJ. Job's Syndrome. Recurrent, "cold", staphylococcal abscesses. *Lancet (London, England)*. 1966;1(7445):1013-5.
16. Buckley RH, Wray BB, Belmaker EZ. Extreme hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infection. *Pediatrics*. 1972;49(1):59-70.
17. Renner ED, Puck JM, Holland SM, Schmitt M, Weiss M, Frosch M, et al. Autosomal recessive hyperimmunoglobulin E syndrome: a distinct disease entity. *The Journal of pediatrics*. 2004;144(1):93-9.
18. Zhang Q, Davis JC, Lamborn IT, Freeman AF, Jing H, Favreau AJ, et al. Combined Immunodeficiency Associated with DOCK8 Mutations. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(21):2046-55.
19. Engelhardt KR, McGhee S, Winkler S, Sassi A, Woellner C, Lopez-Herrera G, et al. Large deletions and point mutations involving the dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8) in the autosomal-recessive form of hyper-IgE syndrome. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2009;124(6):1289-302.e4.

20. Minegishi Y, Karasuyama H. Genetic origins of hyper-IgE syndrome. *Current allergy and asthma reports*. 2008;8(5):386-91.
21. Zhang Y, Yu X, Ichikawa M, Lyons JJ, Datta S, Lamborn IT, et al. Autosomal recessive phosphoglucomutase 3 (PGM3) mutations link glycosylation defects to atopy, immune deficiency, autoimmunity, and neurocognitive impairment. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014;133(5):1400-9, 9.e1-5.
22. Sassi A, Lazaroski S, Wu G, Haslam SM, Fliegau M, Mellouli F, et al. Hypomorphic homozygous mutations in phosphoglucomutase 3 (PGM3) impair immunity and increase serum IgE levels. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014;133(5):1410-9, 9.e1-13.
23. Holland SM, DeLeo FR, Elloumi HZ, Hsu AP, Uzel G, Brodsky N, et al. STAT3 Mutations in the Hyper-IgE Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(16):1608-19.
24. Minegishi Y, Saito M, Tsuchiya S, Tsuge I, Takada H, Hara T, et al. Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. *Nature*. 2007;448(7157):1058-62.
25. Renner ED, Torgerson TR, Rylaarsdam S, Anover-Sombke S, Golob K, LaFlam T, et al. STAT3 mutation in the original patient with Job's syndrome. *N Engl J Med*. 2007;357(16):1667-8.
26. Renner ED, Rylaarsdam S, Anover-Sombke S, Rack AL, Reichenbach J, Carey JC, et al. Novel signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) mutations, reduced T(H)17 cell numbers, and variably defective STAT3 phosphorylation in hyper-IgE syndrome. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008;122(1):181-7.
27. Milner JD, Brenchley JM, Laurence A, Freeman AF, Hill BJ, Elias KM, et al. Impaired T(H)17 cell differentiation in subjects with autosomal dominant hyper-IgE syndrome. *Nature*. 2008;452(7188):773-6.
28. de Beaucoudrey L, Puel A, Filipe-Santos O, Cobat A, Ghandil P, Chrabieh M, et al. Mutations in STAT3 and IL12RB1 impair the development of human IL-17-producing T cells. *The Journal of experimental medicine*. 2008;205(7):1543-50.
29. Ma CS, Chew GY, Simpson N, Priyadarshi A, Wong M, Grimbacher B, et al. Deficiency of Th17 cells in hyper IgE syndrome due to mutations in STAT3. *The Journal of experimental medicine*. 2008;205(7):1551-7.
30. Yong PF, Freeman AF, Engelhardt KR, Holland S, Puck JM, Grimbacher B. An update on the hyper-IgE syndromes. *Arthritis research & therapy*. 2012;14(6):228.
31. Schimke LF, Sawalle-Belohradsky J, Roesler J, Wollenberg A, Rack A, Borte M, et al. Diagnostic approach to the hyper-IgE syndromes: immunologic and clinical key findings to differentiate hyper-IgE syndromes from atopic dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010;126(3):611-7.e1.
32. Grimbacher B, Holland SM, Gallin JI, Greenberg F, Hill SC, Malech HL, et al. Hyper-IgE syndrome with recurrent infections--an autosomal dominant multisystem disorder. *N Engl J Med*. 1999;340(9):692-702.
33. Kroner C, Neumann J, Ley-Zaporozhan J, Hagl B, Meixner I, Spielberger BD, et al. Lung disease in STAT3 hyper-IgE syndrome requires intense therapy. *Allergy*. 2019.
34. O'Connell AC, Puck JM, Grimbacher B, Facchetti F, Majorana A, Gallin JI, et al. Delayed eruption of permanent teeth in hyperimmunoglobulinemia E recurrent infection syndrome. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2000;89(2):177-85.
35. Aktan AM, Kara İ, Şener İ, Bereket C, Çelik S, Kırtay M, et al. An evaluation of factors associated with persistent primary teeth. *European journal of orthodontics*. 2011;34(2):208-12.
36. Robinson S, Chan MF. New teeth from old: treatment options for retained primary teeth. *Br Dent J*. 2009;207(7):315-20.
37. Meixner I, Hagl B, Kröner CI, Spielberger BD, Paschos E, Dücker G, et al. Retained primary teeth in STAT3 hyper-IgE syndrome: early intervention in childhood is essential. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2020;15(1):244.

7. Danksagung

Bei all den Menschen, die mich auf dem Weg meiner Dissertation unterstützt haben, möchte ich mich an dieser Stelle bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Ellen Renner für die Bereitstellung des Themas. Die stetige Unterstützung und Betreuung verdienen gesondert erwähnt zu werden.

Ein großer Dank gebührt Frau Dr. rer. biol. hum. Beate Hagl, für die sehr gute Betreuung und die Zeit, die sie sich immer wie selbstverständlich genommen hat.

Mein weiterer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. dent. Ekaterini Paschos und Herrn Dr. med. Dr. med. dent. Ronny Hesse für die fachliche kieferorthopädische und zahnmedizinische Unterstützung und Frau Priv.-Doz. Dr. med. Carolin Kröner für die gute Zusammenarbeit bei der Manuskriptverfassung.

Ferner möchte ich mich bei den Patienten und deren Familien bedanken, durch deren Teilnahme diese Studie erst ermöglicht wurde.

Mein außerordentlicher Dank gilt meiner Mama, meinen Schwestern und meinem Lebenspartner Florian, die mich immer unterstützt haben und mich auf meinem Weg begleitet haben.