

SERIE: NEUE IMMUNDEFEKTE (15)

Olmsted-Syndrom, Loey-Dietz-Syndrom und PGM3-Defekt – weitere Erkrankungen mit Hyper-IgE

Volker Wahn, Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie

Allergologen sind mit erhöhten IgE-Werten im Blut gut vertraut. Im Regelfall sind solche Werte mit Atopie assoziiert, seltener, zumindest in unserem Land, mit parasitären Infektionen. In Entwicklungsländern, wo z. T. mehr als 50 % der Kinder chronisch mit Parasiten infiziert sind, ist dieses Verhältnis umgekehrt. Eher selten müssen differenzialdiagnostisch die verschiedenen Varianten der Hyper-IgE-Syndrome bedacht werden. Diese wurden in dieser Serie bereits früher diskutiert [1].

In der Zwischenzeit wurden weitere Erkrankungen publiziert, die mit Hyper-IgE-Phänotyp einhergehen können. Drei Krankheitsbilder sollen in Teil 15 der Serie besprochen werden.

Olmsted-Syndrom

Das Olmsted-Syndrom wurde bereits 1927 beschrieben mit der Kombination aus hyperkeratotischen Hautläsionen und palmoplantarem Keratoderm. Ursache ist eine Gain-of-function-Mutation im thermosensitiven Transmembran-Kationenkanal TRPV3, der besonders in Keratinozyten und sensorischen Neuronen exprimiert ist. Weitere Mutationen bei *MBTPS2* sind für die X-chromosomale Form des Olmsted-Syndroms beschrieben. Da einige Patienten unter rezidivierenden bakteriellen und Candida-Infektionen im Bereich befallener Haut leiden, mussten Störungen im Immunsystem vermutet werden. Danso-Abeam et al. (2013) haben dann einen Patienten mit einer neuen *TRPV3*-Mutation im Alter von 17 Jahren näher untersucht [2]. Alle Immunglobuline waren normal, nur IgE war auf 4241 kU/l erhöht. Die Eosinophilen waren zu den meisten Untersuchungszeitpunkten stark erhöht und aktiviert, während B- und T-Zellen einschließlich der Th17-Zellen einen weitgehend normalen Phänotyp zeigten und nicht aktiviert waren. Auch T-Zell-Funktionstests mit Mitogenen und Antigenen fielen normal

aus. Die Frage, ob das IgE beim Olmsted-Syndrom konsistent erhöht ist, ist in der Literatur bisher nicht beantwortet.

Loey-Dietz-Syndrom (LDS)

Das im Jahre 2005 erstbeschriebene LDS ist in gleicher Weise für Allergologen und Dermatologen von Interesse, da der genetische Hintergrund der Erkrankung leicht übersehen werden kann. Es handelt sich um eine Bindegewebserkrankung, die zu vaskulären Aneurysmen und vermehrter Gefäßschlängelung führt, in Verbindung mit Marfan-ähnlichen Symptomen. Betroffene Patienten neigen zusätzlich in >50 % der Fälle zu typischen atopischen Krankheitsbildern. Felgentreff et al. (2014) beschrieben 2 Patienten mit einer Missense-Mutation bei *TGFBR1*, die ein schweres Ekzem hatten in Verbindung mit einem stark erhöhten IgE (bis 60000 kU/l) [3]. Weitere Immunktionen waren weitgehend normal. Bei einer gezielten Suche nach weiteren Patienten konnten bei 3/6 LDS-Patienten ebenfalls atopische Manifestationen gefunden werden, sodass eine gewisse Überlapung der Symptome mit dem autosomal dominanten Hyper-IgE-Syndrom zu er-

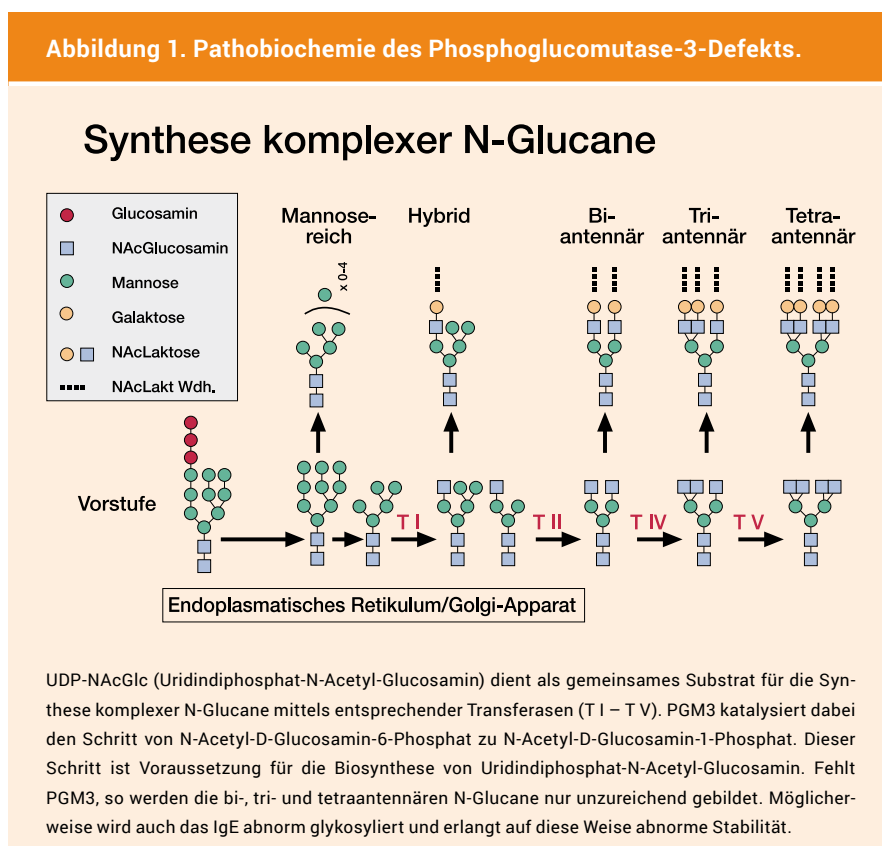
kennen ist. Im Gegensatz dazu weisen LDS-Patienten aber praktisch normale Werte für Th17- oder klassengewechselte B-Zellen auf. Die monoallelischen genetischen Defekte sind bei *TGFBR1* und *TGFBR2* zu suchen, welche die beiden Ketten des Rezeptors für den Transforming Growth Factor β kodieren. Mutationen führen dazu, dass Signale über den Rezeptor nicht übertragen werden können und damit die größtenteils proliferationshemmende Wirkung von TGF β aufgehoben wird. Die Erkrankung wird autosomal dominant vererbt. Patienten mit *TGFBR2*-Mutationen können auch normale IgE-Werte aufweisen.

Defekt der Phosphoglucomutase 3 (PGM3)

Dieser Defekt wurde erstmals von Sassi et al. (2014) beschrieben. Die Autoren analysierten Patienten, die sich mit einem Hyper-IgE-Phänotyp präsentierten, bei denen aber keine Mutationen bei *STAT3* oder *DOCK8* identifiziert werden konnten [4]. Alle Patienten hatten rezidivierende Atemwegsinfektionen einschließlich mehrerer Pneumonien. Die Mehrzahl der Patienten wies zum Un-

tersuchungszeitpunkt (Untersuchungszeitpunkte 11 Monate bis 9 Jahre) bereits Bronchiektasen im Gefolge der Pneumonien auf. Hinzu kamen diverse Infektionen mit *Staphylococcus aureus* und Candida-Pilzen, sodass man diese Patienten als klinisch immundefizient ansehen musste. Die Neigung zu kutanen Virusinfektionen aber war geringer ausgeprägt verglichen mit Patienten mit *DOCK8*-Defekt. Die Mehrzahl der Patienten litt an einem schweren Ekzem. Einige Patienten zeigten milde neurologische Auffälligkeiten. Alle hatten ein stark erhöhtes IgE und eine Eosinophilie. Immunologisch waren CD4-Zellen und CD4/CD8-Ratio vermindert, ebenso die naiven CD4 Zellen. Teilweise konnte eine verminderte T-Zell-Funktion belegt werden. Genetische Analysen förderten verschiedene homozygote Mutationen bei *PGM3* zutage mit reduzierter Menge und Enzymaktivität des Genprodukts. *PGM3* wird für die Synthese von UDP-GlcNAc benötigt. Komplexe N-Glycan-Subtypen konnten nicht mehr adäquat gebildet werden, sodass diese Erkrankung auch den Glykosylierungsstörungen (CDG = carbohydrate deficient glycoprotein) zugerechnet werden kann.

Wie eine praktisch parallel publizierte Serie von Patienten von Zhang et al. zeigte, können auch Autoimmunität (leukzytoklastische Vaskulitis, MPGN, Autoimmunneutropenie) und Hypomye-



Modifiziert nach [5].

linisierung des Gehirns zum Krankheitsbild beitragen [6]. Die übrigen Befunde bestätigten die Analysen von Sassi et al. Eine dritte Publikation von Stray-Pedersen et al. konnte die beschriebenen Befunde im Wesentlichen bestätigen und zeigen, dass bei den Patienten auch Dymorphie-Vorkommen können (Kleinkörper, Brachydaktylie, dysmorphe Fazies) [5]. 2 der 3 Patienten erhielten eine Stammzelltransplantation, mithilfe derer

zumindest der Immundefekt korrigiert werden konnte. In Abbildung 1 wird die Pathobiochemie des Defekts dargestellt.

Prof. Dr. med. Volker Wahn

Charité Universitätsmedizin Berlin
Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt
Pneumologie und Immunologie
Augustenburger Platz 1 | 13353 Berlin
volker.wahn@charite.de

Für diesen Beitrag steht kein zusätzliches VIDEO zur Verfügung

Literatur

- 1 Albert MH, Kohl LJ, Rieber N, Schimke LF, Notheis G, Renner ED. Erhöhtes Serum-IgE und Ekzem – eine allergische Erkrankung oder ein angeborener Immundefekt? *Pädiatrische Allergologie* 2010; 13, 32 – 37
- 2 Danso-Abeam D, Zhang J, Dooley J et al. Olmsted syndrome: exploration of the immunological phenotype. *Orphanet J Rare Dis.* 2013 8:79
- 3 Felgentreff K, Siepe M, Kotthoff S et al. Severe eczema and Hyper-IgE in Loeyes-Dietz-syndrome – con-

tribution to new findings of immune dysregulation in connective tissue disorders. *ClinImmunol.* 2014 150(1): 43 – 50

- 4 Sassi A, Lazaroski S, Wu Get al. Hypomorphic homozygous mutations in phosphoglucomutase 3 (PGM3) impair immunity and increase serum IgE levels. *J Allergy ClinImmunol.* 2014 133(5): 1410-9
- 5 Stray-Pedersen A, Backe PH, Sorte HS et al. PGM3 mutations cause a congenital disorder of glycosyl-

ation with severe immunodeficiency and skeletal dysplasia. *Am J Hum Genet.* 2014 95(1): 96 – 107

- 6 Zhang Y, Yu X, Ichikawa M et al. Autosomal recessive phosphoglucomutase 3 (PGM3) mutations link glycosylation defects to atopy, immune deficiency, autoimmunity, and neurocognitive impairment. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 133(5): 1400-9