

SERIE: NEUE IMMUNDEFEKTE (37)

# Neue Varianten von Immundefekten mit Hyper-IgE

Volker Wahn, Berlin

Wie schon der Begriff nahe legt, gehen die Hyper-IgE-Syndrome (HIES) mit stark erhöhten Werten für IgE einher. Der IgE-Wert allein erlaubt aber nicht die Diagnose HIES. Nur wenn bakterielle und virale Infektionen oder z.B. Zahn- oder Skelettanomalien hinzukommen, muss an eine HIES-Variante gedacht werden. Im Rahmen dieser Serie wurde bereits erläutert, dass es neben der klassischen autosomal-dominanten Form des Hyper-IgE-Syndroms mit Loss-of-function-Mutation (LOF-Mutation) bei STAT3 weitere Varianten gibt (Pädiatrische Allergologie 1/2010, 4/2015, 2/2017). Inzwischen wurden weitere Gendefekte gefunden, die zum Hyper-IgE-Phänotyp führen können. Die häufigsten Defekte sind die bei STAT3 (autosomal-dominant vererbt) und DOCK8 (autosomal-rezessiv vererbt).

## Welche genetischen Veränderungen führen zum „Hyper-IgE“?

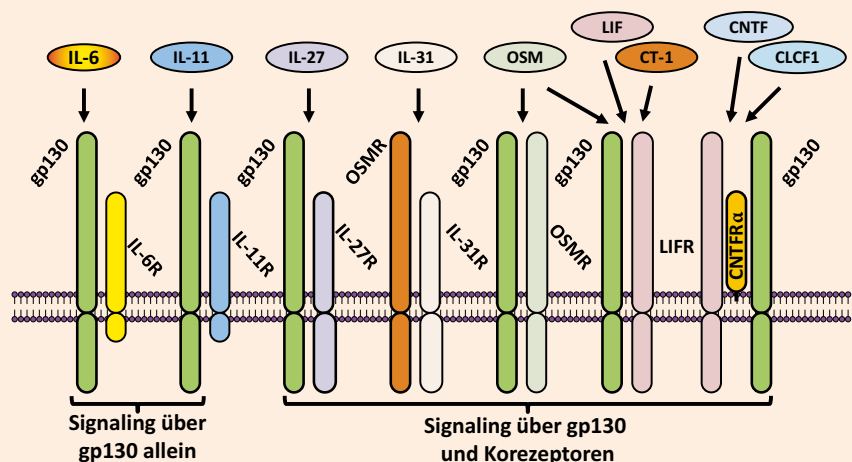
### Pathogenese

Die IgE-Synthese ist ein komplexer Vorgang, der in zwei Videos im Detail dargestellt wird ([↗ IgE und IgE Rezeptoren](#) und [↗ Milz und TH2](#)). Zum Verständnis der HIES sind drei Aspekte relevant, die im Folgenden diskutiert werden sollen (Abb. 1 bis Abb. 5):

- Funktion und Aktivierung von STAT3 (STAT = signal transducer and activator of transcription), einem zentralen intrazellulären Signalmolekül aus der Signalkaskade verschiedener Zytokinrezeptoren, wie z. B. IL-6.
- Die Rolle der CARDs (CARD = caspase recruitment domain) bei der Zellaktivierung, einer Gruppe von Signalmolekülen, die bei der Signalübertragung von B-Zell-, T-Zell- und Zytokinrezeptoren eine zentrale Funktion haben, und
- DOCK8 (DOCK = dedicator of cytokinesis), ein Molekül, das in Lymphozyten z.B. bei T-Zell-Rezeptor-vermittelten Signalen und Signalen über Adhäsionsmoleküle eine Rolle spielt.

Wir beginnen mit den Signalen, die durch Interleukin-6 (IL-6) erzeugt werden. Da-

Abbildung 1. Darstellung der gesamten IL-6-Rezeptorfamilie



IL-6 wird hauptsächlich in der Leber und den Nieren gebildet und aktiviert die Akute Phase Proteine (z. B. das CRP) und die B- und T-Zellen. Es trägt damit zusätzlich zur Antikörperproduktion bei. Die meisten Rezeptoren der IL-6-Familie sind Heterodimere, die Mehrzahl von diesen nutzt gp130 als Signalmolekül. Dies erklärt, warum beim Verlust von gp130 nicht nur IL-6-Signale, sondern auch Signale von anderen Interleukinen und Faktoren nicht weitergeleitet werden können. Bei IL-6 und IL-11 werden Signale in die Zellen hinein nur über gp130 geleitet, bei den übrigen sind auch die Korezeptoren beteiligt. LIF = leukemia inhibitory factor, CT-1 = cardiotrophin 1, OSM = oncostatin M, CNTF = ciliary neurotrophic factor, CLCF1 = cardiotrophin-like cytokine factor 1. Weitere Informationen zu IL-6 finden sich in diesem [↗ Video](#).

modifiziert nach [22]

nach wird die Rolle des sog. CBM-Komplexes für Signale in verschiedenen Zellen besprochen, schließlich die Rolle von DOCK8 in Lymphozyten.

Abbildung 2 verdeutlicht, dass Defekte von STAT3, bei der Aktivierung des

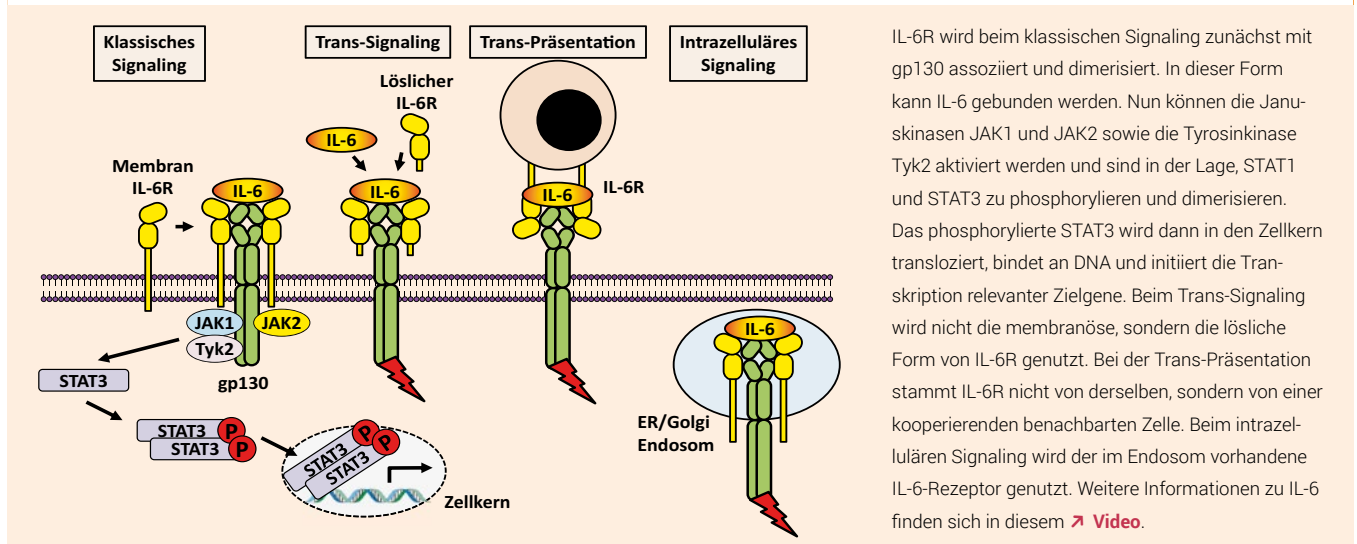
STAT3-Promotors und bei beiden Ketten des IL-6-Rezeptors zu verwandten Krankheitsbildern führen. Warum es zu extrem hohen IgE-Spiegeln kommt, ist letztlich nicht ganz klar. IL-6 verstärkt die Antikörperproduktion in B-Zellen. Aus Erkenntnissen bei Mäusen weiß man, dass die

fehlende Funktion von STAT3 bei Signalen über den IL-21-Rezeptor verantwortlich ist für eine kontrollierte Aktivierung der Anti-

körperproduktion in B-Zellen. Mäuse ohne diesen IL-21-Rezeptor entwickeln hohe IgE-Spiegel. Siehe dazu dieses [Video](#).

Auch Patienten mit IL-21R-Defekt haben nach neuesten Untersuchungen zur Hälfte erhöhte IgE-Spiegel [4].

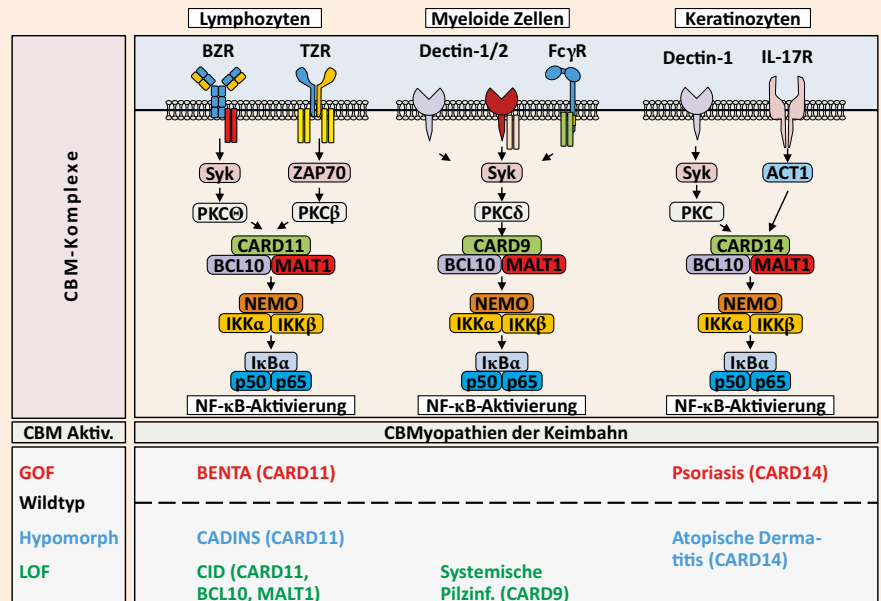
Abbildung 2. Signale über den IL-6-Rezeptor



modifiziert nach [14]

Abbildung 3. Biologische Rolle der verschiedenen CBM-Komplexe

B- und T-Zellen sind durch den B- und T-Zell-Rezeptor charakterisiert. Über Adaptermoleküle und verschiedene Proteinkinasen C wird der CBM-Komplex aktiviert, der in diesem Fall CARD11 enthält. Über den NEMO/IKK-Komplex und den Abbau von IκBα kommt es zur Aktivierung von NFκB. Die Abläufe sind z. B. von Bedeutung bei der Aktivierung von regulatorischen T-Zellen, Tregs, die für die Inhibition der T-Zellaktivierung verantwortlich sind. Ähnlich sehen die Signale in myeloiden Zellen aus. Diese werden allerdings an der Oberfläche über Dectin-1 oder -2 sowie einen Fcγ-Rezeptor aktiviert; es wird ein anderer Isotyp der Proteinkinase C genutzt und der CBM-Komplex enthält CARD9. Keratinozyten schließlich exprimieren neben Dectin-1 den IL-17-Rezeptor, wodurch entsprechende Aktivierungen möglich werden. ACT1 fungiert neben Syk als Adaptermolekül. Der CBM-Komplex enthält hier CARD14. Insgesamt wird verständlich, dass Defekte der verschiedenen CARDS sich unterschiedlich auf verschiedene Arten von

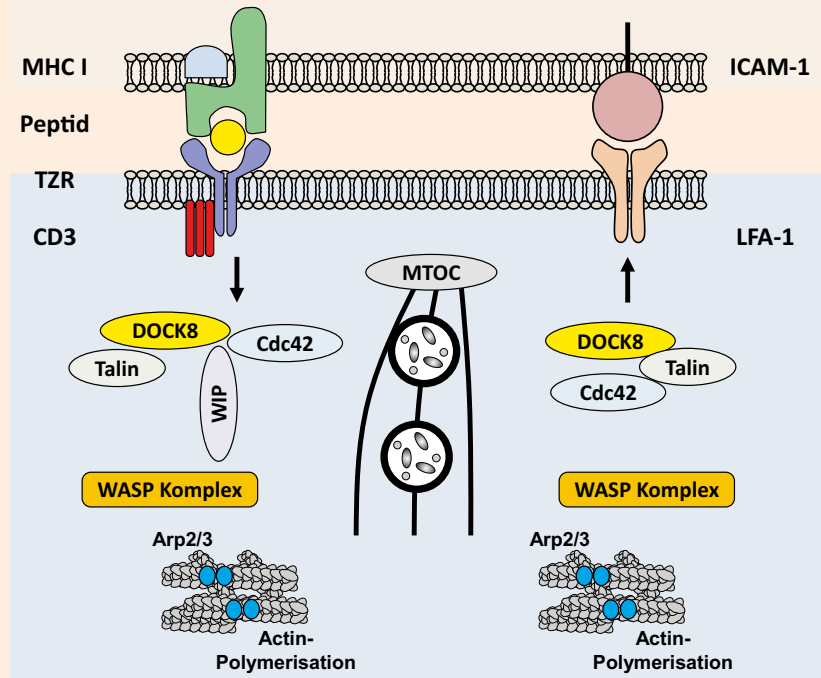


Zellen auswirken und damit auch zum Hyper-IgE-Syndrom beitragen können (siehe Krankheitsbilder unten). GOF: gain of function; LOF: loss of function; BENTA = B-cell expansion with NF-κB and T-cell anergy; CADINS = CARD11-associated atopy with dominant interference of NF-κB and signaling; BCL10 = B-cell CLL/lymphoma 10; MALT1 = MALT1 paracaspase; CARD = Caspase recruitment domain; CBM = CARD-BCL10-MALT1; IκBα = NF-κB inhibitor α; IKK = Inhibitor of NF-κB kinase. NF-κB = nuclear factor κB. Ein Video zur Rolle von NF-κB in T-Zellen findet sich hier [3: Antigenerkennung, T-Zell Aktivierung](#), in B-Zellen hier [4: B-Zell Aktivierung und Signaling](#), und bei der Innate Immunity hier [1: Toll-like und IL-1 Rezeptoren, interzelluläre Signalwege](#).

modifiziert nach [12]

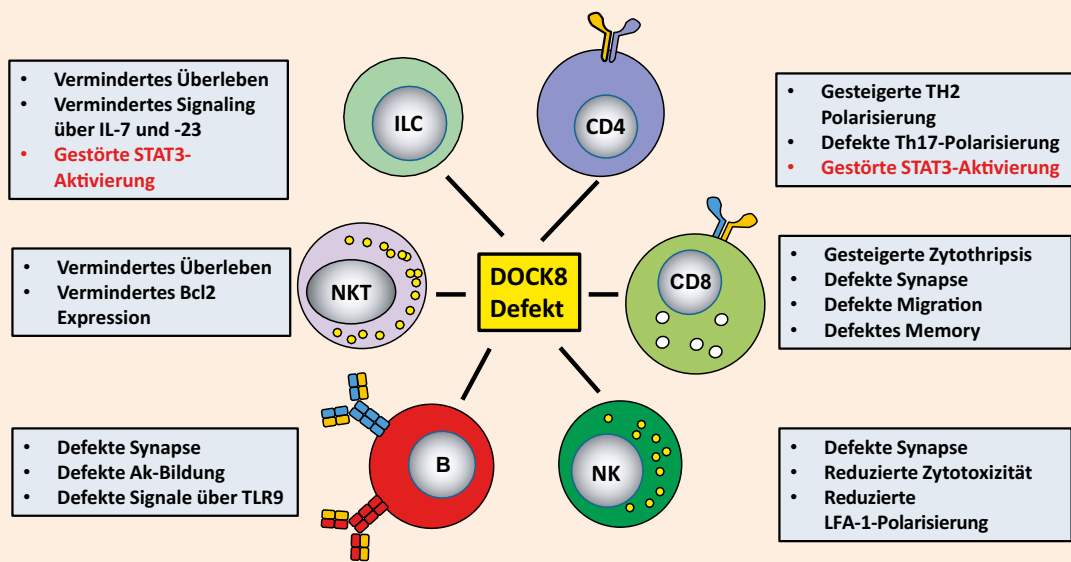
### Abbildung 4. DOCK8 und Lymphozytenfunktion

Nach Nutzung des T-Zell-Rezeptors (TZR, assoziiert mit CD3) über ein von MHC I präsentiertes Peptid aktiviert DOCK8 das Cdc42. Zudem fungiert DOCK8 als Gerüstprotein, um eine Interaktion zwischen WIP und Talin mit dem WASP-Komplex zu ermöglichen. DOCK8 moduliert außerdem STAT3- und STAT5-Signale. WASP steuert dann die Arp2/3-abhängige Actinpolymerisation. Gleichzeitig führt die Bindung von LFA-1 an ICAM-1 zur Bildung eines Komplexes aus DOCK8, Talin und WASP, wodurch WASP aktiviert wird und weitere zytoskeletale Veränderungen ermöglicht. Durch diese Veränderungen wird die Polarisation von MTOC und zytotoxischen Granula in Richtung auf die immunologische Synapse erreicht. Damit ist DOCK8 ein zentrales Signalmolekül für die Polarisation von T-Zellen, wenn sie durch Antigen-präsentierende Zellen über die immunologische Synapse aktiviert werden sollen. Die immunologische Synapse spielt damit für die Antikörperproduktion, sprich auch IgE, eine zentrale Rolle. DOCK8 = Dedicator of cytokinesis 8 = GEF, guanine nucleotide exchange factor; Cdc42 = Cell division control protein 42 homolog; WIP = WASP-interacting protein; WASP = Wiskott-Aldrich Syndrome protein; MTOC = microtubule organizing center; Talin = hochmolekulares zytoskeletales Protein; LFA-1 = Lymphocyte function-associated antigen 1; ICAM-1 = Intercellular Adhesion Molecule 1 (Arp2/3 = Actin Related Protein 2/3 complex).



modifiziert nach [11]

### Abbildung 5. DOCK8-Defekt: Konsequenzen



Der DOCK8-Defekt hat verschiedene Auswirkungen auf diverse Immunzellen, die hier zusammengefasst sind. Die gestörte STAT3-Aktivierung in ILC und CD4-Zellen (rote Schrift) könnte für die gesteigerte IgE-Synthese mitverantwortlich sein.

modifiziert nach [11]

Vor diesem Hintergrund können die im Folgenden beschriebenen Varianten bes-

ser verstanden werden. Der Schwerpunkt liegt auf den Varianten, die in der Immun-

defekt-Serie der „Pädiatrischen Allergologie“ bisher nicht diskutiert worden sind.

## Breites Spektrum von Immundefekten mit Hyper-IgE

Die Tabelle gibt eine Übersicht über alle bisher bekannten Immundefekte mit Hyper-IgE (sog. Hyper-IgE Syndrome, HIES), mit denen die Allergologin/der Allergologe in Einzelfällen durchaus konfrontiert sein kann.

## Genetische Varianten mit Hyper-IgE

Die im Folgenden beschriebenen Varianten wurden in dieser Zeitschrift bisher nicht diskutiert.

### DOCK8-Defekt

Am längsten bekannt ist die autosomal-rezessiv vererbte Mutation bei DOCK8. Betroffene Patientinnen und Patienten neigen zu schweren kutanen Infektionen durch Viren (HSV, HPV, Mollusca contagiosa), sinopulmonalen Infektion und Bronchiektasen, anderen schweren bakteriellen Infektionen, mukokutanen Candidainfektionen, Ekzem und Nahrungsmittelallergie, aber auch zu Malignomen. Ohne kurative Stammzelltransplantation erreichen nur 33% der Betroffenen das 30. Lebensjahr. Immunologisch findet sich ein kombinierter B-/T-Zell Defekt sowie ein massiv erhöhtes IgE. Ursache für die IgE-Erhöhung ist möglicherweise eine fehlende Aktivierung von STAT3 in Helfer-T-Zellen und ILC (innate lymphoid cells). Für weitere Details sei auf aktuelle Übersichten verwiesen [8, 9, 11].

### ZNF341-Defekt

Diese Variante wurde 2018 von Beziat et al. beschrieben [2]. Bei 8 Individuen aus 6 Familien mit auffällig erhöhter Infektionsanfälligkeit und hohem IgE fanden sich homozygote Mutationen bei dem Transkriptionsfaktor ZNF341, einem Zinkfingerprotein. Der Begriff „Zinkfin-

Tabelle. Bisher bekannte Immundefekte mit Hyper-IgE

Gendefekt	Genprodukt	Erbgang	Synonym	s. Pädiatrische Allergologie/Ausgabe	Kommentar
<i>STAT3</i>	STAT3 (LOF)	AD	Hiob-Syndrom, Job's syndrome	1/2010 2/2017	Klassische Erkrankung
<i>Tyk2</i>	Tyk2	AR		1/2010	Umstritten
<i>TRPV3</i> , <i>MBTPS2</i>	TRPV3	AR, XL	Olmsted-Syndrom	4/2015	Umstritten
<i>TGFBR1</i> , <i>TGFBR2</i>	TGF- $\beta$ -Rezeptor	AD	Loeys-Dietz-Syndrom	4/2015	
<i>DOCK8</i>	DOCK8	AR		1/2010	Kombinierter Immundefekt
<i>PGM3</i>	PGM3	AR		4/2015	Gehört zu CDG-Erkrankungen
<i>ZNF341</i>	Zinkfinger-Faktor	AR			
<i>IL6ST</i>	gp130-Rezeptor	AR			
<i>IL6R</i>	IL-6-Rezeptor	AR			
<i>CARD11</i>	CARD11 LOF und GOF	AR, AD	AD GOF = BENTA	2/2015	
<i>CARD14</i>	CARD14 LOF und GOF	AD	GOF: Psoriasis LOF: Atopische Dermatitis		

AD: autosomal-dominant; AR: autosomal-rezessiv; XL: X-linked; LOF: loss of function; GOF: gain of function; STAT3: signal transducer an activator of transcription 3; Tyk2: Tyrosinkinase 2; TRPV3: Transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 3; TGFBR1: Transforming Growth Factor Beta Receptor 1; DOCK8: Dedicator of cytokinesis 8; PGM3: phosphoglucomutase 3; ZNF341: Zinc Finger Protein 341; IL6ST: Interleukin 6 Cytokine Family Signal Transducer; IL6R: IL-6-Rezeptor; CARD: Caspase-recruitment domain containing protein; BENTA: B cell Expansion with NF- $\kappa$ B and T cell Energy; CDG: Congenital Disorders of Glycosylation

ger“ für diese DNA-bindenden Faktoren kommt daher, dass mithilfe von Zn<sup>2+</sup> in einer bestimmten Proteindomäne eine

schleifenartige „Finger“-Struktur entsteht. ZNF341 bindet an den STAT3-Motor. Daher ist es nicht verwunder-

lich, dass das klinische Bild dem der STAT3-LOF-Mutation entspricht. Bei einem weiteren Patienten wurde ein Malignom im Bereich des Nasopharynx beschrieben [5]. Derzeit lässt sich nicht beurteilen, ob ein genetisch bedingt erhöhtes Krebsrisiko bei diesem Defekt vorliegt, oder ob es sich um ein zufälliges Zusammentreffen handelt.

### IL6ST-Defekt

2017 beschrieben Schwerd et al. diesen Defekt der gp130-Kette des IL-6-Rezeptors bei einem Patienten mit homozygotem Defekt [17]. Klinisch litt dieser ab dem 6. Lebensmonat an rezidivierenden schweren Infektionen, Bronchiektasen, Ekzem, hohem IgE, Eosinophilie sowie Skelettanomalien (Skoliose) und Kraniosynostose. Bei dem zweiten Fall [18] zeigten sich ähnliche Probleme bereits im Alter von einem Monat: Durchfälle, schwerste meist bakterielle Infektionen mit Empyem und Pneumothorax, schwerem Ekzem, Nahrungsmittelallergie, Skelettanomalien und Kraniosynostose. Auch bei Deletion von Chromosom 5q11 kommt es über eine Deletion des Genlocus für IL6ST zu Zeichen dieses Immundefekts.

Neben der homozygoten Form dieses Defekts wurde 2020 von Beziat V et al. eine autosomal-dominante Form publiziert [3]. Bei 12 Patienten aus 8 Familien mit einem klinischen Phänotyp wie beim klassischen STAT3-Defekt (schwere Infektionen inkl. durch Aspergillen/ABPA, destruierende Lungenerkrankung, Pneumatozelen, mukokutane Candidiasis, verzögerter Verlust der Milchzähne, Skelettanomalien). Das Genprodukt war verstümmelt und hatte nur die Transmembrandomäne. Die Funktion des „gesunden“ Allels wurde dadurch behindert: Zelluläre Signale über IL-6, IL-11, leukemia inhibitory factor (LIF) und Oncostatin M (OSM) waren nicht möglich.

### IL6R-Defekt

Spencer et al. beschrieben 2019 zwei Patienten mit homozygoten Mutationen bei IL6R, der Partnerkette von gp130 beim heterodimeren IL-6-Rezeptor [19]. Die Patienten litten an rezidivierenden Haut- und Lungeninfektionen, Ekzem, hohem IgE, Eosinophilie und inadäquater Akutphasereaktion.

### CARD11-Defekte

Im Rahmen dieser Serie wurde die Rolle von CARD11 bereits in Heft 2/2015 diskutiert. Hierzu nun das Update. Der **homozygote Defekt** bei CARD11 (caspase recruitment domain family, member 11) wird den kombinierten B-/T-Zell-Defekten zugeordnet [20]. Klinisch fand sich beim Indexpatienten die Kombination einer Hypogammaglobulinämie mit Pneumocystis-jirovecii-Infektion im Alter von 13 Monaten. In späteren Publikationen kamen weitere mögliche Befunde hinzu: Omenn-Phänotyp in Verbindung mit schwerer CMV-Infektion, PCP und/oder rezidivierender Sepsis [10].

Bei **heterozygoter GOF-Mutation (autosomal dominant)** bei CARD11 dominiert eine jahrzehntelang anhaltende B-Lymphozytose [15], auch als BENTA (B cell Expansion with NF- $\kappa$ B and T cell Anergy) bezeichnet. Da Patientinnen und Patienten mit BENTA Störungen der B- und T-Zell-Funktion aufweisen können [1], muss auch diese Variante als Immundefekt verstanden werden. Neben der eindrucksvollen Expansion von B-Zellen zeigen die Patientinnen und Patienten eine Lymphadenopathie, Splenomegalie und Autoimmunität.

2017 wurde von Ma et al. eine **autosomal-dominante Form mit LOF-Mutation** beschrieben [13]. Bei 8 Betroffenen aus 4 Familien ließen sich hypomorphe Mutationen bei CARD11 nachweisen. Die Mutation führte zum Funktionsverlust mit

dominant-negativem Effekt auf die Signale in T-Zellen. Klinisches Hauptproblem war eine schwere Atopische Dermatitis mit variabler Infektionsneigung an Haut und Atemwegen. Hinzu kamen Nahrungsmittelallergie/Asthma, entzündliche, teilweise eosinophile Darmerkrankungen, Wachstums- und Gedeihstörung, Skelettanomalien. Dadi et al. konnten 2018 das Spektrum dieses Krankheitsbildes erweitern [6]: Sie fanden eine neue heterozygote Mutation bei 4 verwandten Betroffenen mit kombiniertem Immundefekt, allen Atopiemannifestationen, aber auch Autoimmunität. Auch hier hatte das mutierte Genprodukt einen dominant-negativen Effekt. Diese letzte Erkrankung dürfte am ehesten als Variante des Hyper-IgE Syndroms angesehen werden, da analoge Befunde wie bei anderen Formen auftreten können [7]. Eine Übersicht zu allen Defekten des Signalosoms findet sich bei Lu et al. (2019) [12].

### CARD14-Defekte

Auch bei CARD14 gibt es 2 Defekte. Die **GOF-Mutation** ist eine der möglichen genetischen Prädispositionen für die Psoriasis. Die **hypomorphe dominant-negative LOF-Mutation** muss als Differenzialdiagnose des HIES bedacht werden. Sie ist gekennzeichnet durch schweres Ekzem, Atopiesyndrom, aber auch virale und bakterielle Hautinfektionen, teils mit Abszessbildung. Die CARD14-Variante wurde bei 3 teils erwachsenen Patientinnen und Patienten beschrieben, die extrem erhöhte IgE-Spiegel aufwiesen [16]. Das mutierte Genprodukt übt einen dominant-negativen Effekt aus.

CARD11 oder CARD14 bilden zusammen mit BCL10 und MALT1 das Signalosom, über das NF- $\kappa$ B aktiviert wird. Die Expression von CARD14 ist in erster Linie auf Keratinozyten beschränkt, was die dominierende Erkrankung der Haut erklärt. In Heft 2/2015 wurde bereits über Defekte des Signalosoms berichtet.

## Fazit

Ärztinnen und Ärzte im Fach Allergologie sind gelegentlich mit Patientinnen oder Patienten mit sehr hohem IgE konfrontiert. In der Regel muss dabei nicht an Immundefekte gedacht werden. In den wenigen Fällen, bei denen es aber zu schweren Infektionen und/oder zu Autoimmunität kommt, bei denen relevante Allgemeinbefunde z. B. an Skelett oder Zähnen vorliegen, oder bereits bei einem anderen Mitglied der Familie ein Immundefekt nachgewiesen wurde, kann eine Immundefektdiagnostik sinn-

voll sein. Mithilfe des Next Generation Sequencing unter Verwendung eines geeigneten Genpanels kann dann gezielt eine Diagnose etabliert werden. Pathogenetisch können defekte Signale über NFκB, DOCK8, den IL-6 Rezeptor/STAT3 zu stark erhöhten IgE-Werten beitragen. Die molekularen Mechanismen, über die die IgE-Synthese gesteigert wird, sind allerdings noch unklar. Eine zu schwache STAT3-abhängige Reifung der Germinalzentren, in denen folliculäre T-Helferzellen (TFH) mit B-Zellen interagieren

(**Video 3: Klassenwechsel und somatische Hypermutation**), begünstigt den Immunglobulin-Klassenwechsel hin zu niedrigaffinen IgE-Antikörpern [21].

Prof. Dr. med. Volker Wahn

Charité Universitätsmedizin Berlin  
Klinik für Pädiatrie  
mit Schwerpunkt Pneumologie,  
Immunologie und Intensivmedizin  
Augustenburger Platz 1 | 13353 Berlin  
[volker.wahn@charite.de](mailto:volker.wahn@charite.de)

## Literatur

- Arjunaraja S, Nosé BD, Sukumar G, Lott NM, Dalgard CL, Snow AL. Intrinsic Plasma Cell Differentiation Defects in B Cell Expansion with NF-κB and T Cell Anergy Patient B Cells. *Front Immunol* 2017; 8: 913
- Béziat V, Li J, Lin JX et al. A recessive form of hyper-IgE syndrome by disruption of ZNF-341 dependent STAT3 transcription and activity. *Sci Immunol* 2018; 3: eaat4956
- Béziat V, Tavernier SJ, Chen YH et al. Dominant-negative mutations in human IL6ST underlie hyper-IgE syndrome. *J Exp Med* 2020; 217(6): e20191804
- Cagdas D, Mayr D, Baris S et al. Genomic Spectrum and Phenotypic Heterogeneity of Human IL-21 Receptor Deficiency. *J Clin Immunol* 2021; 1-19. Online ahead of print
- Cekic S, Hartberger JM, Frey-Jakobs S et al. Cancer Tendency in a Patient with ZNF341 Deficiency. *J Clin Immunol* 2020; 40(3): 534-538
- Dadi H, Jones TA, Merico D et al. Combined immunodeficiency and atopy caused by a dominant negative mutation in caspase activation and recruitment domain family member 11 (CARD11). *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141(5): 1818-1830.e2
- Dorjbal B, Stinson JR, Ma CA et al. Hypomorphic caspase activation and recruitment domain 11 (CARD11) mutations associated with diverse immunologic phenotypes with or without atopic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143(4): 1482-1495
- Engelhardt KR, Gertz ME, Keles S et al. The extended clinical phenotype of 64 patients with dedicator of cytokinesis 8 deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136(2): 402-12
- Freeman AF, Milner JD. The Child with Elevated IgE and Infection Susceptibility. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2020; 20(11): 65
- Fuchs S, Rensing-Ehl A, Pannicke U et al. Omenn syndrome associated with a functional reversion due to a somatic second-site mutation in CARD11 deficiency. *Blood* 2015; 126(14): 1658-69
- Kearney CJ, Randall KL, Oliaro J. DOCK8 regulates signal transduction events to control immunity. *Cell Mol Immunol* 2017; 14(5): 406-411
- Lu HY, Biggs CM, Blanchard-Rohner G, Fung SY, Sharma M, Turvey SE. Germline CBM-opathies: From immunodeficiency to atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143(5): 1661-1673
- Ma CA, Stinson JR, Zhang Y et al. Germline hypomorphic CARD11 mutations in severe atopic disease. *Nat Genet* 2017; 49(8): 1192-1201
- Narazaki M, Kishimoto T. The Two-Faced Cytokine IL-6 in Host Defense and Diseases. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(11): 3528
- Outinen T, Syrjänen J, Rounioja S, Saarela J, Kaustio M, Helminen M. Constant B cell lymphocytosis since early age in a patient with CARD11 mutation: A 20-year follow-up. *Clin Immunol.* 2016; 165: 19-20
- Peled A, Sarig O, Sun G et al. Loss-of-function mutations in caspase recruitment domain-containing protein 14 (CARD14) are associated with a severe variant of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143(1): 173-181.e10
- Schwerd T, Twigg SRF, Aschenbrenner D et al. A biallelic mutation in IL6ST encoding the GP130 co-receptor causes immunodeficiency and craniosynostosis. *J Exp Med* 2017; 214(9): 2547-2562
- Shahin T, Aschenbrenner D, Cagdas D et al. Selective loss of function variants in IL6ST cause Hyper-IgE syndrome with distinct impairments of T-cell phenotype and function. *Haematologica.* 2019; 104(3): 609-621
- Spencer S, Köstel Bal S, Egner W et al. Loss of the interleukin-6 receptor causes immunodeficiency, atopy, and abnormal inflammatory responses. *J Exp Med* 2019; 216(9): 1986-1998
- Stepensky P, Keller B, Buchta M et al. Deficiency of caspase recruitment domain family, member 11 (CARD11), causes profound combined immunodeficiency in human subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131(2): 477-85.e1
- van de Veen W, Krätz CE, McKenzie CI et al. Impaired memory B-cell development and antibody maturation with a skewing toward IgE in patients with STAT3 hyper-IgE syndrome. *Allergy* 2019; 74(12): 2394-2405
- West NR. Coordination of Immune-Stroma Crosstalk by IL-6 Family Cytokines. *Front Immunol* 2019; 10: 1093