

Hyper-IgE-Syndrom: Seltene Ursache der Staphylokokkenpneumonie

M. Kubli, A. Kronenberg, A. Himmelmann

Fallbeschreibung

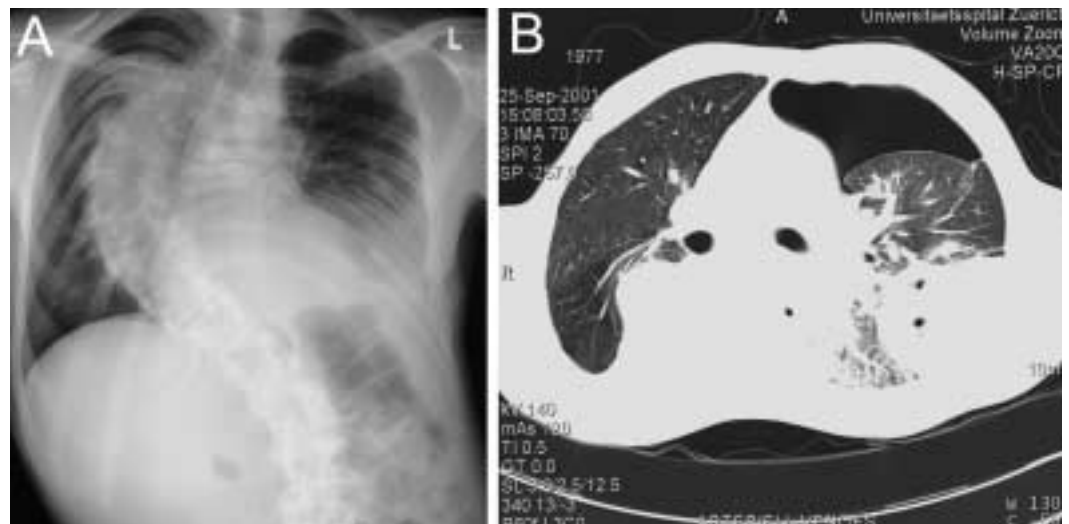
Ein 24-jähriger, asylsuchender Patient aus Montenegro wurde uns zugewiesen zur Abklärung bei Fieber bis 40 Grad, bestehend seit 10 Tagen, Husten mit grünlichem Auswurf, atemabhängigen thorakalen Schmerzen und leichter Dyspnoe. Inappetenz, Diarrhoe und mehrmaliges galliges Erbrechen hatten zu einem Gewichtsverlust von 10 kg innerhalb eines Monats geführt. Symptomatisch war Neocitran® (Paracetamol, Pheniramin, Phenylephrin, Ascorbinsäure) und Irfen® (Ibuprofen) eingesetzt worden. Bis auf eine konservative Therapie der Skoliose und rezidivierende kutane Infekte war die persönliche Anamnese unauffällig. Ein bei Grenzübertritt 3 Wochen vor Eintritt durchgeführter Tuberkulintest war negativ, das Thoraxröntgenbild zeigte damals kein Infiltrat. Der Patient ist Raucher (20 pack-years) und konsumiert Heroin in Folienform seit 2 Jahren. Die Familienanamnese war unauffällig.

Bei Eintritt fanden wir einen Patienten in reduziertem Allgemeinzustand, Gewicht 65,8 kg, Grösse 181 cm, BMI 20,3 kg/m², BD 140/85 mm Hg, Puls 100/min und Körperkerntemperatur 38,3 °C. Es bestand eine deutliche Gesichtssymmetrie mit grosser Nase und prominenter

Mandibula, daneben fanden sich multiple kleinere Narben im Extremitäten- und Thoraxbereich. Klinisches Leitsymptom war eine Tachypnoe von 28/min bei normalem Atemgeräusch beidseits. Links basal fanden sich diskontinuierliche Nebengeräusche. Die Untersuchung des Bewegungsapparates zeigte eine schwere rechtskonvexe Skoliose der Brustwirbelsäule sowie eine deutliche Hyperlaxibilität der Gelenke. Der übrige internistische Status war unauffällig.

Die Laboruntersuchungen ergaben folgende pathologische Befunde: Hämoglobin 126 g/L (Norm: 135–172 g/L), Leukozyten 17,8 G/L (Norm: 3,0–9,6 G/L), Neutrophile 10,5 G/L (Norm: 1,4–8,0 G/L), Eosinophile 3,0 G/L (Norm: 0,0–0,7 G/L), CRP 268 mg/L (Norm: <10 mg/L). Im Thoraxröntgenbild fand sich neben der Skoliose ein Infiltrat im linken Unterlappen (Abb. 1a). Bei klinischer Verschlechterung zwei Tage nach Eintritt manifestierte sich im Computertomogramm zusätzlich ein linksseitiger Pneumothorax (Abb. 1b). Mikroskopisch fanden sich im Sputum viele grampositive Kokken, kulturell wuchs *Staphylococcus aureus* in Reinkultur. Säurefeste Stäbchen wurden mikroskopisch und in der Kultur nicht nachgewiesen. Der *Mycobacterium-tuberculosis*-direkt-Test (MTD) und der Mantoux-Test fielen negativ aus.

Abbildung 1.



Medizinische Klinik
Universitätsspital Zürich

Korrespondenz
Dr. med. Markus Kubli
Medizinische Klinik
Universitätsspital
Rämistrasse 190
CH-8091 Zürich

markus.kubli@DIM.USZ.ch

Die vor antibiotischer Therapie abgenommenen Blutkulturen, das HIV-Antikörper-Screening und der Legionellen-Nachweis im Urin waren allesamt negativ.

Bei initialem Verdacht auf eine bakterielle Lobärpneumonie wurde therapeutisch Roncephin® (Ceftriaxon) eingesetzt. Nach Auftreten des Pneumothorax wurde eine Pleuradrainage eingelegt. Das Pleurapunktat (Glukose 0,1 mmol/L, Protein 46 g/L, Zellzahl 1500/µL) entsprach einem Empyem. Es erfolgte eine Thorakotomie mit offener Dekortikation und Pleurarevision. Da bei Lungenabszessen mit Pleuraempyem oft Mischkulturen mit Anaerobiern gefunden werden, wurde die antibiotische Therapie auf Augmentin® (Amoxicillin/Clavulansäure) 3 × 2,2 g intravenös umgestellt. Im Schwartenmaterial wuchs schliesslich wieder *Staphylococcus aureus* in Reinkultur.

Wir interpretierten das akute Krankheitsbild als pulmonalen Staphylokokkenabszess mit Pleuraempyem und Spontanpneumothorax. Die Weiterabklärung der Eosinophilie ergab massiv erhöhte IgE-Werte (60 400 IE/mL, normal <100 IE/mL). Der aktuelle pulmonale Abszess, die vorliegenden hämatologischen Veränderungen, die erhöhte Anfälligkeit für kutane Infekte, die Gesichtasymmetrie, Wirbelsäulenskoliose und Hyperlaxibilität der Gelenke erlaubten uns die Diagnose eines Hyper-IgE-Syndroms zu stellen.

Unter parenteraler Therapie mit Augmentin verbesserte sich der Patient klinisch deutlich. Auf eigenen Wunsch erfolgte die Entlassung vorzeitig nach dreiwöchiger parenteraler Behandlung. Die antibiotische Therapie wurde auf Augmentin peroral (2×1 g) umgestellt, welches für weitere zwei Monate vorgesehen war. Eine Woche nach Austritt wurde der Patient in einem auswärtigen Spital hospitalisiert wegen einem Perianalabszess, der inzidiert wurde. Der pulmonale Befund war dabei radiologisch weiter regredient. Wegen Ausreise war der Patient danach für weitere Nachkontrollen nicht mehr zugänglich.

Kommentar

Das Hyper-IgE-Syndrom ist eine kongenitale Erkrankung mit Beteiligung des Immunsystems, Skeletts, Bindegewebes und der Zahnentwicklung. Es ist charakterisiert durch einen erhöhten IgE-Spiegel im Serum, eine Eosinophilie und rezidivierende, typischerweise durch *Staphylococcus aureus* bedingte Infekte wie Hautabszedierungen und Pneumonien [1, 2]. Mittlerweile sind gut 200 Fälle publiziert. Die genetische Basis des Syndroms ist unklar, eine autosomale dominante Vererbung mit unterschiedlicher Expression ist aber wahrscheinlich [3]. Im Zentrum der Erkrankung

steht eine Dysfunktion des Immunsystems mit gestörter Antikörperproduktion, reduzierter neutrophiler Granulozyten-Chemotaxis, Eosinophilie, Imbalance der Zytokine und erhöhtem IgE-Spiegel. Letzterer kann im Verlauf der Jahre auch regredient sein und sich normalisieren [3]. Manifestation der Immundysfunktion sind ekzematöse Hautveränderungen, Candididen der Schleimhäute und Nägel, rezidivierende Otitiden und Sinusitiden, Osteomyelitiden, Arthritiden, kutane Abszedierungen und akute Pneumonien. Letztere sind typischerweise verursacht durch *Staphylococcus aureus* oder *Hämophilus influenzae*. Durch die selektive Immunschwäche gehen diese Infekte mit verhältnismässig geringer Entzündungsreaktion einher. Für die Pneumonien typisch ist eine Neigung zur Pneumatozelenbildung mit sekundärer Infizierung durch *Pseudomonas aeruginosa* oder Aspergillus spezies. Das Auftreten eines Pneumothorax als Komplikation wurde beschrieben [4]. Bei pulmonalen Abszedierungen oder infizierten Pneumatozelen sind, wie auch bei unserem Patienten, Thorakotomien zur Resektion und Drainageeinlage häufig notwendig. Zwischen der Höhe des IgE-Spiegels, Eosinophilie und Infektneigung besteht keine Korrelation.

Neuere Arbeiten haben gezeigt, dass beim Hyper-IgE-Syndrom nicht nur das Immunsystem, sondern auch das muskuloskeletale System betroffen sind [3]. Im Rahmen des Syndroms finden sich deshalb häufig charakteristische Gesichtszüge mit Asymmetrie, prominenter Stirn, tief sitzenden Augen, breiter Nase und mildem Prognathismus. Häufig beschrieben werden Skoliosen, Hyperlaxibilität der Gelenke, Osteoporose und eine erhöhte Inzidenz an Knochenfrakturen bereits bei unrelevanten Traumata. Abnormalitäten der Zahnentwicklung wie verspäteter oder fehlender Ausfall der Milchzähne treten auf. Gelegentlich können in der Orthopantomographie doppelte Zahnreihen nachgewiesen werden (wurde im Fallbeispiel ausgeschlossen). Als Ursache wird eine insuffiziente Resorption der Milchzahnwurzel als Folge einer ungenügenden zytokinvermittelten Makrophagen- und Osteoklastenaktivierung postuliert. Die insuffiziente Entzündungsreaktion und Neigung zur Pneumatozelenbildung beim Hyper-IgE-Syndrom könnte Ausdruck desselben Defektes sein.

Patienten mit einem Hyper-IgE-Syndrom müssen hinsichtlich einer potenziellen Übertragung auf die Nachkommen aufgeklärt werden. Der Nutzen einer antibiotischen Suppressionstherapie zur Infektophylaxe ist umstritten. Eine rasche, adäquate intravenöse Antibiotikatherapie nach Manifestation eines Infektes vermindert infektiöse Komplikationen. Patienten sollten instruiert werden, bei Infektzeichen frühzeitig ärztliche Hilfe beizuziehen. Die Diagnose

eines Hyper-IgE-Syndroms ergibt sich aus der Summe verschiedener Abnormitäten. Das Fallbeispiel soll dazu beitragen, dieses Syndrom

frühzeitig zu erkennen, um infektiöse Komplikationen möglichst zu verhindern.

Literatur

- 1 Davis SD, Schaller J, Wedgwood RJ. Job's syndrome: recurrent, "cold", staphylococcal abscesses. *Lancet* 1966;1:1013-5.
- 2 Buckley RH, Wray BB, Belmaker EZ. Extreme hyperimmunglobulinemia E and undue susceptibility to infection. *Pediatrics* 1972;49:59-70.
- 3 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. *NEJM* 1999;340:692-702.
- 4 Jhaveri KS, Sahani DV, Shetty PG, Shroff MM. Hyperimmunglobulinemia E syndrome: Pulmonary imaging features. *Australasian Radiology* 2000;44:328-30.