

IMUNOLOGIA & DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

Edição III

Capítulo 14

SÍNDROME DE HIPER-IgE

JANILSON BARROS DE SÁ¹
JOÃO GUILHERME SOUSA DE SÁ²
VINÍCIUS CARVALHO DE SÁ³
FRANCISCO MATHEUS FELÍCIO MENDES⁴
LUANA CIBELE DOS SANTOS⁵
MARIA CAMILA BANDEIRA SEIXAS BOSCO⁶
EDUARDA BARALDI CALIXTO⁷
KAÊ MAZARELI RODRIGUES⁷
GABRIEL FONTES⁸
LEOCIANE LIMA CORRÊA⁹
LARYSSA INÁCIO CARVALHO¹⁰
MARIA ZILDA GOMES DE MEDEIROS¹¹
FABRÍCIO SILVA PESSOA¹²

1. Médico Pediatra – Faculdade Paraíso.
2. Discente – Medicina na Faculdade Pernambucana de Saúde.
3. Discente – Medicina na Faculdade de Medicina de Olinda.
4. Discente – Medicina na Universidade de Fortaleza.
5. Graduada – Medicina na Fundação Educacional de Penápolis.
6. Graduada – Medicina na Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba.
7. Discente – Medicina na Universidade Para o Desenvolvimento do Estado e da Região do Pantanal.
8. Graduada – Medicina na Universidade de Uberaba.
9. Graduada – Medicina na Universidade do Estado do Amazonas.
10. Discente – Medicina no Centro de Ensino Unificado do Maranhão.
11. Graduada – Medicina na Universidade Federal do Rio Grande do Norte.
12. Mestre – Mestrado em Biologia Microbiana pela Universidade Federal do Maranhão.

Palavras-chave

Imunologia; Criança; Síndrome de Hiper IgE.

INTRODUÇÃO

A síndrome de hiper IgE (SHIE), também conhecida como síndrome de Job, é uma condição rara e complexa caracterizada por níveis extremamente elevados de imunoglobulina E (IgE) no soro sanguíneo, além de manifestações clínicas peculiares, como infecções recorrentes e lesões cutâneas. Descrita inicialmente na década de 1960, a SHIE engloba uma série de sintomas que resultam de anormalidades no sistema imunológico, frequentemente associadas a mutações genéticas específicas, como no gene STAT3, essencial na regulação de respostas imunes e inflamatórias (MINEGISHI, 2021; AVALLE & POLI, 2018).

No nível fisiopatológico, a SHIE decorre de uma desregulação das vias de sinalização imune responsáveis pela resposta inflamatória e pela defesa contra microrganismos. Uma das principais vias afetadas é a mediada pela interleucina-6 (IL-6) e pelo fator de transcrição STAT3, uma proteína crítica para a ativação de células T auxiliares tipo 17 (Th17). A falta de atividade adequada dessas células compromete a resposta imune no combate a infecções, especialmente de origem bacteriana e fúngica (ANDOH *et al.*, 2009; FREEMAN & HOLLAND, 2008).

Do ponto de vista etiológico, a síndrome resulta de mutações genéticas que afetam vias imunológicas críticas. Estas mutações impactam não apenas a produção e função de citocinas, mas também a diferenciação de células T e a atividade de células fagocíticas, como os neutrófilos. O desequilíbrio imunológico, associado a essas alterações genéticas, resulta em infecções bacterianas e fúngicas graves e de difícil controle, particularmente em pele e pulmões. Além disso, características esqueléticas como fraturas frequentes, escoliose e retenção de dentes decíduos refletem uma dimensão não imu-

nológica dessa patologia, indicando que os efeitos das mutações ultrapassam os limites do sistema imune (CIFALDI *et al.*, 2022; LI *et al.*, 2017).

O objetivo deste capítulo é apresentar uma visão abrangente sobre a síndrome de hiper IgE, abordando sua definição, etiologia e bases moleculares, além de discutir suas manifestações clínicas e os avanços terapêuticos mais recentes. Ao longo deste texto, exploraremos como as descobertas científicas sobre essa condição têm contribuído para um entendimento mais profundo do sistema imunológico humano e apontando novos caminhos para abordagens diagnósticas e terapêuticas. Por meio desta jornada, buscamos não apenas descrever a patologia, mas também inspirar uma reflexão sobre condições raras, oferecendo *insights* valiosos para a medicina como um todo.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A SHIE apresenta um conjunto complexo de manifestações clínicas que refletem tanto a diversidade genética subjacente quanto o impacto sistêmico desta imunodeficiência primária rara. Caracterizada classicamente por infecções recorrentes, eczema crônico, eosinofilia e níveis elevados de IgE, a síndrome se divide em subtipos distintos – autossômico dominante e autossômico recessivo – que compartilham características comuns, porém diferem substancialmente em suas apresentações específicas e gravidade (BONILLA *et al.*, 2015).

A forma autossômica dominante, associada a mutações no gene STAT3, representa o subtipo mais estudado da síndrome de hiper IgE (YANG *et al.*, 2012). Clinicamente, os pacientes exibem uma elevada predisposição a infecções sinopulmonares recorrentes, frequentemente causadas por *Staphylococcus aureus*,

Streptococcus pneumoniae e *Haemophilus influenzae*. As infecções bacterianas nesses indivíduos frequentemente evoluem para abscessos frios, uma peculiaridade decorrente da resposta inflamatória atenuada. O acometimento pulmonar inclui episódios de pneumonia graves, muitas vezes complicados por infecções fúngicas oportunistas, como aquelas provocadas por *Aspergillus* e *Candida*. Candidíase mucocutânea crônica também se destaca como uma manifestação recorrente, somada à reativação de vírus latentes, como o vírus varicela-zóster (VZV) e o vírus Epstein-Barr (EBV) (MOGENSEN, 2016).

Além das infecções, o subtipo mediado por STAT3 apresenta um espectro significativo de anormalidades musculoesqueléticas e craniofaciais. Articulações hiperextensíveis, osteoporose, fragilidade óssea e escoliose são características comuns, que refletem o envolvimento sistêmico dessa condição. As alterações craniofaciais incluem fácies grosseira, assimetria craniana, palato alto e arqueado e retenção dos dentes primários, evidenciando o impacto do gene STAT3 no desenvolvimento estrutural. Complicações vasculares, como tortuosidade arterial coronária, aneurismas e hipertensão, completam o quadro, conferindo ao paciente um risco cardiovascular aumentado. Além disso, manifestações cutâneas, como eczema neonatal persistente, surgem precocemente, frequentemente acompanhadas de eosinofilia. Por fim, há um risco aumentado para linfomas não-Hodgkin, o que ressalta a importância do monitoramento oncológico nessa população (FARMAND & SUNDIN, 2015; BONILLA *et al.*, 2015).

Por outro lado, a síndrome de hiper IgE autossômica recessiva, frequentemente mediada por mutações no gene DOCK8, apresenta um perfil clínico distinto. Nestes pacientes, os distúrbios alérgicos severos, incluindo dermatite

atópica e alergias ambientais e alimentares, são predominantes. Além das infecções bacterianas recorrentes nos pulmões e seios paranasais, há uma notável predisposição a infecções virais disseminadas e persistentes, causadas por patógenos como o vírus do molusco contagioso (MCV), papilomavírus humano (HPV), vírus herpes simplex (HSV) e citomegalovírus (CMV). As complicações virais frequentemente se manifestam na pele e em órgãos internos, agravando o prognóstico clínico (LEHMAN & GORDON, 2019; BONILLA *et al.*, 2015).

Do ponto de vista neurológico, o subtipo DOCK8 é notável por suas vasculopatias autoimunes que acometem o sistema nervoso central (SNC). Os pacientes podem apresentar paralisia facial, hemiplegia e aneurismas cerebrais, frequentemente associados a convulsões e vasculite do SNC. A incidência de malignidades, como carcinomas de células escamosas associados ao HPV e linfomas – incluindo linfoma de Burkitt e linfoma difuso de grandes células B – é significativamente elevada neste subtipo. Vale destacar que, ao contrário da SHIE mediada por STAT3, os pacientes com mutações em DOCK8 não apresentam alterações musculoesqueléticas ou dentárias típicas, o que os diferencia clinicamente (MOGENSEN, 2016; FARMAND & SUNDIN, 2015; AYDIN *et al.*, 2015).

Adicionalmente, formas menos comuns da SHIE incluem aquelas mediadas por mutações nos genes PGM3 e TYK2. Pacientes com mutações em PGM3 apresentam um quadro clínico que combina infecções sinopulmonares recorrentes, eczema severo, abscessos cutâneos e vasculite. Além disso, são comuns manifestações neurocognitivas, como deficiência intelectual e psicomotora, acompanhadas de neutropenia e linfoma de Hodgkin. Por outro lado, mu-

tações no gene TYK2 estão associadas a infecções micobacterianas disseminadas, muitas vezes relacionadas à vacinação com BCG, além de infecções virais persistentes e abscessos pulmonares (BONILLA *et al.*, 2015; FREEMAN & OLIVIER, 2016).

Em suma, as manifestações clínicas da síndrome de hiper IgE são amplas e variadas, dependendo do subtipo genético envolvido. Enquanto a forma autossômica dominante mediada por STAT3 é marcada por infecções bacterianas recorrentes, anormalidades esqueléticas e características craniofaciais, a forma autossômica recessiva mediada por DOCK8 destaca-se por distúrbios alérgicos, infecções virais disseminadas e complicações vasculares do SNC. Outras formas genéticas, como aquelas relacionadas a PGM3 e TYK2, enriquecem ainda mais o espectro clínico da SHIE, ressaltando a necessidade de um diagnóstico preciso e de abordagens terapêuticas personalizadas.

DIAGNÓSTICO

A síndrome de hiper IgE representa um desafio diagnóstico significativo devido à heterogeneidade de suas manifestações clínicas e imunológicas. A combinação de infecções sinopulmonares e cutâneas recorrentes, eczema crônico, níveis elevados de IgE sérica e eosinofilia persistente deve alertar o clínico para a possibilidade desta condição. Os critérios atualmente estabelecidos pelas diretrizes internacionais (AAAAI/ACAAI/JCAAI, Grau C) fornecem uma base para a triagem inicial, permitindo a identificação precoce de pacientes candidatos à investigação genética e ao manejo especializado (BONILLA *et al.*, 2015).

O fenótipo imunológico apresenta variações distintas entre os subtipos de SHIE, o que facilita sua diferenciação. Na SHIE autossômica dominante, mediada por mutações no gene

STAT3, os níveis de IgE são frequentemente extremamente elevados, podendo ultrapassar 20.000 unidades/mL, enquanto as imunoglobulinas IgA, IgM e IgG permanecem em níveis normais. A resposta imunológica é marcada por uma redução expressiva das células Th17, que são fundamentais para o controle de infecções fúngicas e bacterianas, além de uma diminuição das células B de memória, responsável pela suscetibilidade a infecções recorrentes. Em contraste, a SHIE autossômica recessiva mediada por DOCK8 exibe níveis variáveis de IgE, muitas vezes apenas limítrofes, acompanhados por uma produção reduzida de anticorpos específicos e uma redução progressiva das células T ingênuas CD8. A linfopenia persistente e as alterações funcionais das células T contribuem para o aumento da suscetibilidade a infecções virais disseminadas, um traço marcante deste subtipo (FARMAND & SUNDIN, 2015; BAHRAIN *et al.*, 2024).

Os pacientes com SHIE associada a mutações no gene PGM3 exibem um perfil imunológico mais complexo. Além da IgE elevada, podem apresentar citopenias, como neutropenia e linfopenia, especialmente com diminuição significativa das células T CD8. As imunoglobulinas IgA, IgG e IgM, por sua vez, costumam estar aumentadas, embora a capacidade de produzir anticorpos específicos seja variável. Esse fenótipo imunológico diversificado reforça a necessidade de uma avaliação abrangente que combine exames laboratoriais detalhados e testes genéticos confirmatórios (GALLETTA *et al.*, 2024; FREEMAN & MILNER, 2020).

Os exames laboratoriais desempenham um papel central na investigação da SHIE. A dosagem sérica de IgE é um marcador chave para o diagnóstico, com valores tipicamente acima de 2.000 unidades/mL na forma autossômica dominante. Em alguns casos, especialmente em

pacientes adultos, os níveis de IgE podem diminuir ao longo do tempo, dificultando o diagnóstico tardio. Em indivíduos com SHIE mediada por DOCK8, os níveis de IgE podem estar apenas moderadamente elevados. A presença de IgE ligada ao *Staphylococcus aureus*, identificável por imunoensaio, é outro achado relevante, especialmente em pacientes com abscessos cutâneos recorrentes (BONILLA *et al.*, 2015; MÓCSAI *et al.*, 2015).

Os estudos de imagem são fundamentais para a caracterização das complicações associadas à SHIE. Na avaliação torácica, seja por radiografia ou tomografia computadorizada, é comum identificar evidências de pneumonia, pneumatoceles, bronquiectasias e, em casos graves, empiemas. Estas alterações decorrem da falha na resposta imunológica adequada e do dano estrutural crônico das vias aéreas. Além disso, anormalidades vasculares são frequentemente observadas, particularmente em pacientes com SHIE mediada por STAT3. A ressonância magnética pode revelar ectasias arteriais e aneurismas, bem como aumento da espessura da parede dos vasos coronários, como relatado em estudos de caso-controle recentes. Em nível cerebral, lesões focais com hipersinal em sequências ponderadas em T2 têm sido identificadas em um número significativo de pacientes, sugerindo um componente inflamatório ou vascular subjacente (FREEMAN & OLIVIER, 2016; ABD-ELMONIEM *et al.*, 2017).

O diagnóstico definitivo da SHIE é estabelecido por meio de análise genética, uma etapa essencial para confirmar a etiologia molecular e direcionar o manejo clínico adequado. Em pacientes com níveis extremamente elevados de IgE, abscessos cutâneos recorrentes e infecções pulmonares estafilocócicas ou candidíase mucocutânea crônica, a análise do gene STAT3 é a principal suspeita. Já em pacientes com mani-

festações alérgicas graves, linfopenia progressiva, infecções virais disseminadas e herança recessiva, o gene DOCK8 deve ser investigado. Outras análises incluem os genes PGM3 e TYK2, principalmente em casos com fenótipos neurocognitivos ou infecções micobacterianas. A complexidade fenotípica da SHIE torna o sequenciamento completo do exoma uma ferramenta particularmente útil para a identificação de variantes patogênicas em genes menos comuns ou alternativos (MOGENSEN, 2016).

O diagnóstico diferencial da SHIE é igualmente desafiador, pois diversas condições compartilham características clínicas semelhantes. Distúrbios genéticos, como síndrome de Loeys-Dietz, síndrome de Dubowitz e síndrome de Saethre-Chotzen, podem mimetizar as alterações craniofaciais e esqueléticas. Outros distúrbios com elevação de IgE e eosinofilia, como a síndrome de Loeffler em pacientes com estrongiloidíase ou ascaridíase, bem como a granulomatose eosinofílica com poliangite, também devem ser considerados. Além disso, imunodeficiências primárias como síndrome de Omenn, Wiskott-Aldrich, deleção 22q11.2 e síndrome IPEX podem apresentar fenótipos sobrepostos, embora com características imunológicas distintas (MOGENSEN, 2016; YANG *et al.*, 2014).

Em resumo, o diagnóstico da síndrome de hiper IgE exige uma abordagem sistemática e multidisciplinar, integrando dados clínicos, imunológicos, radiológicos e genéticos. A identificação precoce é fundamental para evitar complicações associadas, guiar intervenções terapêuticas e fornecer um prognóstico mais favorável. O uso de ferramentas genéticas modernas, como o sequenciamento do exoma, representa um avanço significativo na compreensão da etiologia e no diagnóstico preciso desta condição complexa e fascinante.

TRATAMENTO E MANEJO

O tratamento e manejo da SHIE representam um desafio clínico devido à complexidade e à diversidade de suas manifestações. A abordagem terapêutica visa tratar e prevenir complicações infecciosas, alérgicas e esqueléticas, além de manejar as manifestações sistêmicas e, quando possível, corrigir as deficiências imunológicas subjacentes. O uso agressivo de antimicrobianos terapêuticos e profiláticos é um componente central do manejo, sendo essencial para reduzir a morbidade associada às infecções recorrentes (ELASHMAWY *et al.*, 2024). Pacientes com SHIE frequentemente necessitam de trimetoprima/sulfametoxazol para combater infecções causadas por *Staphylococcus aureus*, além de profilaxia fúngica com fluconazol ou itraconazol para prevenir complicações causadas por *Candida* e *Aspergillus*. A profilaxia antiviral com aciclovir também é recomendada em pacientes com histórico de reativação por herpes simplex (HSV) ou varicela-zóster (VZV), comuns em casos de SHIE mediada por DOCK8 (BONILLA *et al.*, 2015).

A reposição de imunoglobulina (Ig) desempenha um papel relevante no manejo de pacientes com produção inadequada de anticorpos específicos ou hipogamaglobulinemia. Essa abordagem é particularmente benéfica em casos de SHIE mediada por DOCK8, nos quais a deficiência da resposta imunológica humoral contribui para a alta incidência de infecções bacterianas graves. Evidências demonstram que a reposição de Ig está associada a uma redução significativa na frequência de pneumonias bacterianas, beneficiando também pacientes com SHIE autossômica dominante mediada por STAT3. Além da reposição de Ig, pacientes com SHIE-STAT3 podem apresentar resposta favorável ao uso de interferon-gama, que melhora a função

imunológica e contribui para o controle de infecções persistentes (CHANDESRIS *et al.*, 2012; MAKKOUKDJI *et al.*, 2024).

O manejo das manifestações alérgicas, como eczema crônico e dermatite atópica, é outro pilar importante no tratamento da SHIE. Estratégias padrão incluem o uso de corticosteroides tópicos, anti-histamínicos e agentes hidratantes, que proporcionam alívio sintomático e controle do quadro cutâneo. Em casos refratários, terapias biológicas com omalizumabe, um anticorpo monoclonal anti-IgE, têm demonstrado eficácia significativa. Relatos de casos documentaram melhora notável da dermatite e asma após administração subcutânea de omalizumabe, com remissão clínica completa observada em questão de meses (WOLLENBERG *et al.*, 2021). O manejo dos abscessos cutâneos, característicos da SHIE autossômica dominante, envolve a combinação de antibióticos orais, banhos de alvejante diluído e lavagens com clorexidina, medidas que reduzem a carga bacteriana local e previnem recorrências (MCNEIL & FRITZ, 2019).

As complicações esqueléticas, especialmente a osteoporose e a fragilidade óssea, são comuns na SHIE mediada por STAT3, aumentando o risco de fraturas. Embora o uso de bifosfonatos possa melhorar a densidade mineral óssea, sua eficácia na prevenção de fraturas ainda não é totalmente esclarecida. De forma semelhante, a escoliose grave, uma manifestação frequente, pode necessitar de correção cirúrgica para estabilização da coluna vertebral. Pacientes com retenção prolongada de dentes primários também se beneficiam da extração dentária precoce, um procedimento importante para evitar complicações estéticas e funcionais (FARMAND & SUNDIN, 2015; SCHEUERMAN *et al.*, 2013).

Intervenções cirúrgicas podem ser indicadas em situações específicas, embora frequentemente associadas a riscos elevados. A ressecção de aspergilomas localizados em pneumatoceles pulmonares, por exemplo, pode ser necessária para prevenir complicações respiratórias graves. Da mesma forma, casos de hemoptise maciça podem exigir embolização arterial brônquica ou ressecção cirúrgica. Nos casos extremos de destruição parenquimatosa pulmonar irreversível, o transplante pulmonar pode ser considerado, embora existam limitações relacionadas à recorrência de infecções fúngicas e à vasculopatia crônica do enxerto (FREEMAN *et al.*, 2013).

Uma opção terapêutica promissora, especialmente para pacientes com SHIE mediada por DOCK8, é o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). Essa intervenção tem o potencial de restaurar a função imunológica, incluindo a recuperação das células Th17, redução dos níveis de IgE e diminuição da incidência de infecções recorrentes. Estudos de caso documentaram o sucesso do TCTH em restaurar a função imunológica e prevenir infecções a longo prazo, com seguimentos de até 10 anos

em alguns pacientes (GOUSSETIS *et al.*, 2010). No entanto, o procedimento ainda apresenta desafios, incluindo complicações pulmonares persistentes e riscos inerentes ao transplante. Em pacientes com SHIE autossômica dominante, o TCTH tem mostrado eficácia limitada, sendo mais indicado para casos específicos e cuidadosamente selecionados (RODRIGUEZ *et al.*, 2015; BONILLA *et al.*, 2015).

O manejo ideal da SHIE requer a participação de uma equipe multidisciplinar, com o acompanhamento regular de imunologistas, infectologistas, dermatologistas e cirurgiões, dependendo das manifestações clínicas predominantes. Pacientes com diagnóstico confirmado ou suspeito devem ser encaminhados a imunologistas especializados para garantir uma abordagem coordenada e atualizada. Programas de consulta entre médicos, como o Programa de Imunologista Consultor da *Immune Deficiency Foundation*, oferecem suporte adicional na forma de segundas opiniões e orientações sobre o manejo de casos complexos (PEREIRA *et al.*, 2020; YAZDANPANAH & REZAEI, 2024).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDOH, A. *et al.* Expression of IL-24, an activator of the JAK1/STAT3/SOCS3 cascade, is enhanced in inflammatory bowel disease. *The Journal of Immunology*, v. 183, p. 687, 2009. doi: 10.4049/jimmunol.0804169.
- AVALLE, L. & POLI, V. Nucleus, mitochondrion, or reticulum? STAT3 a la carte. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 19, p. 2820, 2018. doi: 10.3390/ijms19092820.
- AYDIN, S.E. *et al.* DOCK8 deficiency: clinical and immunological phenotype and treatment options-a review of 136 patients. *Journal of Clinical Immunology*, v. 35, p. 189, 2015. doi: 10.1007/s10875-014-0126-0.
- BAHRAIN, A.F.S. *et al.* STAT3 Hyper-IgE syndrome and DOCK8 immunodeficiency syndrome: a review. *Malaysian Journal of Medicine & Health Sciences*, v. 20, 2024.
- BONILLA, F.A. *et al.* Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 136, p. 1186, 2015. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.049.
- CHANDESIRIS, M.O. *et al.* Autosomal dominant STAT3 deficiency and hyper-IgE syndrome: molecular, cellular, and clinical features from a French national survey. *Medicine*, v. 91, e1, 2012. doi: 10.1097/MD.0b013e31825f95b9.
- CIFALDI, C. *et al.* Main human inborn errors of immunity leading to fungal infections. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 28, p. 1435, 2022. doi: 10.1016/j.cmi.2022.06.031.
- ELASHMAWY, A. *et al.* Comprehensive multidisciplinary management of hyper-IgE syndrome in an 11-year-old female: a pediatric case report. *Cureus*, v. 16, e65377, 2024.
- FARMAND, S. & SUNDIN, M. Hyper-IgE syndromes: recent advances in pathogenesis, diagnostics and clinical care. *Current Opinion in Hematology*, v. 22, p. 12, 2015. doi: 10.1097/MOH.000000000000104.
- FREEMAN, A.F. *et al.* Lung parenchyma surgery in autosomal dominant hyper-IgE syndrome. *Journal of Clinical Immunology*, v. 33, p. 896, 2013. doi: 10.1007/s10875-013-9890-5.
- FREEMAN, A.F. & HOLLAND, S.M. The hyper-IgE syndromes. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, v. 28, p. 277, 2008. doi: 10.1016/j.iac.2008.01.005.
- FREEMAN, A.F. & MILNER, J.D. The child with elevated IgE and infection susceptibility. *Current Allergy and Asthma Reports*, v. 20, 2020. doi: 10.1007/s11882-020-00964-y.
- FREEMAN, A.F. & OLIVIER, K.N. Hyper-IgE syndromes and the lung. *Clinics in Chest Medicine*, v. 37, p. 557, 2016. doi: 10.1016/j.ccm.2016.04.016.
- GALLETTA, F. *et al.* Pathophysiology of congenital high production of IgE and its consequences: a narrative review uncovering a neglected setting of disorders. *Life*, v. 14, p. 1329, 2024. doi: 10.3390/life14101329.
- GOUSSETIS, E. *et al.* Successful long-term immunologic reconstitution by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation cures patients with autosomal dominant hyper-IgE syndrome. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 126, p. 392, 2010. doi: 10.1016/j.jaci.2010.05.005.
- LEHMAN, H. & GORDON, C. The skin as a window into primary immune deficiency diseases: atopic dermatitis and chronic mucocutaneous candidiasis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 7, p. 788, 2019. doi: 10.1016/j.jaip.2018.11.026.
- LI, J. *et al.* Inborn errors of immunity underlying fungal diseases in otherwise healthy individuals. *Current Opinion in Microbiology*, v. 40, p. 46, 2017. doi: 10.1016/j.mib.2017.10.016.
- MAKKOUKDJI, N. *et al.* Targeted treatments for immune dysregulation in inborn errors of immunity. *Exploration of Immunology*, v. 4, p. 218, 2024. doi: 10.37349/ei.2024.00138.
- MCNEIL, J.C. & FRITZ, S.A. Prevention strategies for recurrent community-associated *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections. *Current Infectious Disease Reports*, v. 21, 2019. doi: 10.1007/s11908-019-0670-0.
- MINEGISHI, Y. Hyper-IgE syndrome, 2021 update. *Allergology International*, v. 70, p. 407, 2021. doi: 10.1016/j.alit.2021.07.007.
- MÓCSAI, G. *et al.* Investigation of skin barrier functions and allergic sensitization in patients with hyper-IgE syndrome. *Journal of Clinical Immunology*, v. 35, p. 681, 2015. doi: 10.1007/s10875-015-0200-2.
- MOGENSEN, T.H. Primary immunodeficiencies with elevated IgE. *International Reviews of Immunology*, v. 35, p. 39, 2016. doi: 10.3109/08830185.2015.1027820.
- PEREIRA, D.H.B. *et al.* Primary immunodeficiencies in a mesoregion of São Paulo, Brazil: epidemiologic, clinical, and geospatial approach. *Frontiers in Immunology*, v. 11, p. 862, 2020. doi: 10.3389/fimmu.2020.00862.

RODRIGUEZ, J.C. *et al.* Matched related and unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation for DOCK8 deficiency. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, v. 21, p. 1037, 2015. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.01.022.

SCHEUERMAN, O. *et al.* Reduced bone density in patients with autosomal dominant hyper-IgE syndrome. *Journal of Clinical Immunology*, v. 33, p. 903, 2013. doi: 10.1007/s10875-013-9895-0.

WOLLENBERG, A. *et al.* Targeting immunoglobulin E in atopic dermatitis: a review of the existing evidence. *World Allergy Organization Journal*, v. 14, p. 100519, 2021. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100519.

YANG, L. *et al.* Hyper-IgE syndromes: reviewing PGM3 deficiency. *Current Opinion in Pediatrics*, v. 26, p. 697, 2014. doi: 10.1097/MOP.0000000000000158.

YAZDANPANA, N. & REZAEI, N. The multidisciplinary approach to diagnosing inborn errors of immunity: a comprehensive review of discipline-based manifestations. *Expert Review of Clinical Immunology*, 2024. doi: 10.1080/1744666X.2024.2372335.