



RESIDÊNCIA PEDIÁTRICA

CASO CLÍNICO INTERATIVO

Um paciente com dermatite eczematoide e infecções recorrentes. Qual o seu diagnóstico?

A patient with eczematoid dermatitis, and recurrent infections. What is your diagnosis?

Coordenadoras: Sandra Mara Amaral¹, Patrícia Barreto Costa²

Paciente do sexo masculino 1 ano e 7 meses, com queixa de tumoração axilar.

Início do quadro 5 dias antes da internação com aparecimento de tumoração axilar anterior direita, de crescimento rápido, com hiperemia local, mas sem outros sinais flogísticos.

A mãe relatou que 3 meses antes o paciente estava internado e que apresentava uma lesão tumoral de volume moderado na mesma região, com regressão espontânea e desaparecendo completamente após a alta.

Na história patológica pregressa havia o relato de 4 internações prévias em outras Unidades, a primeira aos 4 meses de idade devido à diarreia e desidratação; a segunda aos 6 meses por infecção do trato urinário. Aos 9 meses, foi internado por pneumonia bacteriana com derrame pleural e pneumotórax e, segundo a mãe, bolhas residuais e com 1 ano e 4 meses devido à pneumonia bacteriana grave e suspeita de malformação pulmonar. Foi submetido à toracotomia com lobectomia superior direita e de lobo médio, com evolução favorável. Nessa ocasião, sofreu uma hemotransfusão. Nesta ocasião foi realizada investigação para tuberculose com PPD não reator, lavados gástricos - 3 amostras negativas, endoscopia respiratória com lavado brônquico negativo para tuberculose.

O paciente apresentava alergia à vancomicina e à oxacilina, dermatite atópica e episódios de sibilância.

A gestação foi acompanhada em pré-natal a partir do 4º mês e transcorreu sem intercorrência.

Nascido de parto normal, com 2900 g e 48 cm. Chorou ao nascer. Queda do coto umbilical com 8 dias. Mamou leite materno até 4 meses.

Calendário vacinal em dia, sem qualquer efeito adverso.

História familiar negativa para tuberculose e outras doenças. Não havia consanguinidade entre os pais.

O exame físico evidenciava paciente pesando 9900 g, levemente hipocorado, com FR = 50 irpm. Apresentava gânglios cervicais posteriores bilaterais, tumoração I em região axilar direita com 8 cm de diâmetro, móvel, de contornos regulares, hiperemiada e quente, com área violácea central e flutuação (Figura 1). Palpava-se também gânglio de 2,5 cm de diâmetro, endurecido, móvel, sem sinais flogísticos em região supraclavicular direita. Apresentava *facies* grosseira, com proeminência de fronte e alargamento de base do nariz.

A ausculta pulmonar era normal e não havia hepatomegalia.

Foi realizada ultrassonografia da tumoração, evidenciando massa de 6 cm de diâmetro, com componentes sólidos e líquidos, contígua à parede torácica e aos grandes vasos axilares.

A radiografia de tórax mostrava imagens bolhosas em terço superior do hemitórax direito e terço inferior do hemitórax esquerdo (Figura 2).

Foram solicitados exames complementares e revisados os exames anteriores trazidos pela responsável onde observávamos leucocitose mantida com aumento relativo e absoluto de eosinófilos e anemia sem plaquetopenia (Tabela 1 descreve três hemogramas evolutivos). VHS 34 mm na primeira hora. Provas de função e lesão hepáticas normais, eletrólitos normais, albumina e globulina sérica normais.

Iniciado tratamento com oxacilina venosa e hidroxizina oral.

A massa foi puncionada com saída de secreção pio-sanguinolenta. O material foi enviado para pesquisa de BAAR, coloração pelo GRAM, cultura para germes comuns e micobactérias e análise citológica.

¹ Médica pediatra. Servidora aposentada do Hospital Federal dos Servidores do Estado. Rio de Janeiro, RJ.

² Professora Assistente em Pneumologia Pediátrica UNIRIO. Médica do Setor de Pneumologia do Instituto Nacional da Saúde da Mulher, Criança e Adolescente. IFF. Fiocruz.

Endereço para correspondência:

Patrícia Barreto Costa.

IFF. Av. Rui Barbosa, nº 716, Flamengo, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. CEP: 22250-020. E-mail: pfbcosta@gmail.com



Figura 1. Tumoração em região axilar direita, móvel, hiperemiada e quente, com área violácea central e flutuação.



Figura 2. Radiografia simples de tórax - imagens bolhosas em terço superior do hemitórax direito e terço inferior do hemitórax esquerdo

Tabela 1. Resultados dos hemogramas completos.

Hemograma completo	1	2	3
Leucócitos totais	24.400	23.100	24.100
Basófilos	1,34 (327)	1,10 (254)	0
Eosinófilos	15 (3660)	15,2 (3511)	18 (4338)
Bastões	0	0	5 (1205)
Segmentados	42,7 (10.418)	46,4 (10.718)	55 (13.255)
Linfócitos	31,1 (7588)	31,6 (7300)	20 (4820)
Monócitos	9,76 (2381)	5,7 (1316)	2 (482)

Durante a internação, o paciente apresentou monilíase oral, sendo prescrita nistatina oral.

No 6º dia de internação, obteve-se o resultado do exame da secreção tumoral: BAAR +++++. A coloração pelo GRAM foi negativa. Havia intensa reação leucocitária.

A secreção tumoral foi enviada para cultura rápida no Centro de Referência.

Amostras de sangue foram levadas para imunodifusão radial para histoplasma e paracoccidioidomicose na FIOCRUZ - negativos.

Colhidas 3 amostras de lavado gástrico, inoculado PPD e iniciado esquema RIP. Solicitada cultura de urina para micobactéria (negativa) e realizada ultrassonografia abdominal, considerada normal.

No 9º dia de internação, a tomografia computadorizada mostrava duas imagens bolhosas em LSD e base do HE, aumento da área tímica e ausência de adenomegalia mediastinal.

Nessa ocasião, o paciente pesava 10.369 g.

A endoscopia respiratória evidenciou coto do brônquio do LSD fechado, árvore brônquica friável com presença de sangue no orifício do LM. As culturas do lavado brônquico foram negativas, havendo discreta reação leucocitária. PPD não reator.

O exame parasitológico de fezes foi positivo para *Giardia*. Prescrito metronidazol.

Durante a evolução, o paciente sibilou bilateralmente e obteve boa resposta ao uso de broncodilatador por via inalatória.

Após início do tratamento e estabilização do paciente, foram colhidos exames para investigação complementar dando ênfase a possível imunodeficiência.

Perguntas:

1) A tríade clássica de eczema, infecções e abscessos cutâneos e pulmonares recorrentes conduz à suspeita diagnóstica de:

- A) Imunodeficiência comum variável
- B) Discinesia ciliar primária
- C) Doença granulomatosa crônica
- D) Síndrome de Wiskott- Aldrich
- E) Síndrome de hiper-IgE

- As síndromes de hiper-IgE representam um grupo de imunodeficiências primárias caracterizadas por níveis significativamente elevados de IgE, infecções cutâneas (bolhas e abscessos frios) e pulmonares recorrentes e eczema¹⁻⁴.

- Foi inicialmente descrita por Davis em 1966, que estabeleceu a denominação de síndrome de Job em referência à figura bíblica que padecia de lesões cutâneas.
- Em 1972, Rebeca Buckley associou a síndrome com níveis elevados de IgE⁵.
- Entre as síndromes de imunodeficiência primária que cursam com produção aberrante de IgE temos a síndrome de hiper-IgE, a síndrome de Wiskott-Aldrich, a imunodesregulação, poliendocrinopatia, enteropatia, ligada a X (IPEX), a síndrome de Omenn e a síndrome de Di George completa atípica.
- Joshi et al.⁶, a partir da experiência de 10 anos num centro de cuidados terciários, observaram que 90% dos pacientes atendidos com valores de IgE > 2000 UI/ml não tinham síndrome de hiper IgE. Setenta e sete por cento (77%) dos casos tinham doenças atópicas. Os achados sugeriram também que níveis muito elevados de IgE sem outras características ou história familiar da síndrome não são um fator que, isoladamente, permita o diagnóstico⁶.
- Por outro lado, o nível de IgE varia com a idade. Geralmente, é indetectável no sangue do cordão e atinge os níveis do adulto no decorrer de anos. Tendem a diminuir na vida adulta, podendo normalizar, apesar da persistência de anormalidades clínicas^{6,7}.

2) A manifestação inicial mais comum na síndrome de hiper-IgE é:

- A) Rash
- B) Pneumonia
- C) Hepatoesplenomegalia
- D) Craniossinostose
- E) Sepsis

- A maioria dos pacientes tem história de *rash* neonatal⁸.
- Em geral, é um *rash* papuloso que evolui para pústulas e que frequentemente se inicia na face e couro cabeludo, progredindo para o acometimento difuso. Pode estar presente ao nascimento. Evolui com melhora ou regressão total com antibióticos orais e corticosteroides tópicos ou pode ter um curso protraído, evoluindo para eczema crônico⁸.
- O exame histológico evidencia dermatite espongíotica eosinofílica, foliculite eosinofílica e dermatite perivascular superficial e profunda com eosinófilos abundantes^{8,9}.

3) O *rash* neonatal da síndrome de hiper IgE tem como diagnóstico diferencial:

- A) Lúpus neonatal
- B) Doença de Kawasaki neonatal
- C) Melanose pustular neonatal
- D) Eritema tóxico
- E) Histiocitose

- *Rashes* neonatais podem acontecer como sinal de infecções bacterianas, virais, fúngicas, em imunodeficiências e outras doenças imunológicas, doenças genéticas, como consequência de fototerapia e outras situações clínicas¹⁰.
- Todas as situações acima podem causar *rash* neonatal.
- O diagnóstico diferencial do *rash* neonatal nas síndromes de hiper-IgE inclui a foliculite pustular eosinofílica, o eritema tóxico neonatal e a acne neonatal, também denominada pustulose cefálica neonatal⁸.
- O *rash* da foliculite pustulosa eosinofílica é similar ao *rash* neonatal da síndrome de hiper IgE em distribuição, aspecto e características histológicas das lesões, porém aparece na maioria das vezes entre 5 e 10 meses de idade e não responde ao uso de antibióticos⁸.
- O eritema tóxico neonatal (ETN) também apresenta lesões muito similares em aspecto, idade de início, distribuição e características histológicas, porém na SHIE as lesões são mais graves e de duração mais prolongada. O ETN, em geral, se manifesta no 1º ou 2º dia de vida, podendo estar presente ao nascimento. Costuma regredir por volta do 5º dia. Pode recorrer de forma mais leve 5 a 10 dias depois do 1º surto⁸.
- A acne neonatal aparece, em geral, nas primeiras semanas de vida, com regressão completa em poucas semanas. Pode ser devida à ação de androgênios maternos que estimulam a proliferação dos queratinócitos do infundíbulo¹⁰.

4) Qual das afirmativas sobre a síndrome de IgE é correta?

- A) Há um nível elevado de mastócitos na pele e nos pulmões.
- B) Os pacientes apresentam níveis de IgE persistentemente elevados e acima de 2000 UI/ml.
- C) O comprometimento ósseo, dentário e as alterações faciais estão ausentes na maioria dos casos do tipo 2.
- D) As infecções recorrentes virais e por bactérias intracelulares são um marco da síndrome de Job.
- E) O comprometimento neurológico é mais frequente no tipo 1.

- Uma característica que é um marco na síndrome é a dosagem elevada de IgE, em geral acima de 2000 UI/ml, podendo em alguns casos ser superior a 100.000 UI/ml. Entretanto, esse ponto de corte pode não ser atingido especialmente em lactentes. Também num subgrupo de adultos, o nível de Imunoglobulina E decresce com a idade e pode estar dentro dos limites da normalidade, apesar da persistência dos sintomas^{6,7}.
- A classificação mais recente do Comitê de Peritos da União Internacional de Sociedades de Imunologia inclui as Síndromes de Hiper-IgE no grupo das imunodeficiências primárias com síndromes bem definidas, classificando-as em 2 tipos^{11,12}:
- Tipo I - forma autossômica dominante ou síndrome de Job (SHIE- AD)
- Tipo II - forma autossômica recessiva (SHIE) com três subtipos:
 - Deficiência de DOCK8
 - Deficiência de TYK2
 - Origem desconhecida
- As formas autossômicas dominantes são uma doença multissistêmica, e apresentam:
 - infecções cutâneas recorrentes com bolhas, abscessos frios e eczema (algumas vezes preenchendo os critérios para dermatite atópica);
 - infecções respiratórias e pneumonias recorrentes;
 - alterações ósseas, dentárias, vasculares e do tecido conjuntivo;
- Os pacientes com o tipo I de SHIE têm alterações faciais grosseiras, que, entretanto, não são precoces e costumam estar presentes próximo da adolescência. Os pacientes se parecem mais entre si do que com os familiares;
- Apesar da eosinofilia e dos níveis elevados de IgE não costumam apresentar fenômenos alérgicos.
- Alterações neurológicas, infecções virais e por bactérias intracelulares são características do tipo II.

5) A mutação encontrada mais frequentemente na forma autossômica dominante da síndrome de hiper IgE é relacionada a(ao):

- A) PGM3
- B) STAT3
- C) TYK2
- D) STAT1
- E) DOCK8

- As imunodeficiências primárias são doenças raras resultantes de erros inatos da imunidade e geralmente seguem um padrão de herança mendeliana¹³.

- Nos pacientes com SHIE foram detectados defeitos monogênicos no STAT3 (*signal transducer and activator of transcription*), em DOCK 8 (*dedicator of cytokinesis 8*) e TYK2 (tirosina quinase 2).
- Nas formas autossômicas dominantes, a principal mutação identificada é no gene que codifica STAT3.
- As formas autossômicas recessivas são causadas em sua maioria por mutações em DOCK8, mas também foram descritas mutações em TYK2 e na fosfoglicomutase 3 (PGM3).
- As mutações em PGM3 interferem nas reações de glicosilação e podem causar quadros de imunodeficiência combinada grave ou quadro de SHIE. Diferentemente das outras formas autossômicas recessivas, apresentam dismorfismo facial e manifestações musculoesqueléticas e do tecido conjuntivo^{14,15}.

6) O principal agente etiológico das infecções cutâneas na síndrome de hiper-IgE do tipo I é:

- A) *Candida albicans*
- B) *Streptococcus* β hemoliticus
- C) *Staphylococcus aureus*
- D) Herpes vírus tipo 1
- E) Vírus Varicela-Zoster

- Um estudo multicêntrico francês que analisou 60 pacientes com deficiência de STAT3 confirmou achados previamente descritos. A maioria dos pacientes desenvolveu dermatite eczematoide crônica e todos tinham infecção cutânea pelo *Staphylococcus aureus* (SA), incluindo um caso de celulite da parede torácica causada por uma espécie positiva para a leucocidina Pantón-Valentine^{4,16}.
- Esses pacientes se beneficiam do tratamento com antibióticos orais específicos e de banhos em água clorada.
- Nas formas autossômicas recessivas as infecções virais, principalmente cutâneas, são comuns. O Herpes vírus, o Papiloma vírus e o vírus do molusco contagioso foram os mais frequentes agentes¹⁷.

7) As bactérias que mais frequentemente causam pneumonias na síndrome de hiper IgE são:

- A) Micobactérias não tuberculosas, *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*
- B) Micobactéria tuberculosa, *Pseudomonas aeruginosa* e *Aspergillus fumigatus*
- C) *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* e *Aspergillus fumigatus*

- D) *Serratia*, *Pseudomonas aeruginosa* e micobactérias não tuberculosas
- E) *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*

- As pneumonias bacterianas recorrentes são uma característica das SHIE.
- Os agentes mais comuns são O *Staphylococcus aureus*, o *Streptococcus pneumoniae* e o *Haemophilus influenzae*¹⁸⁻²⁰.
- Os sinais clínicos de inflamação como febre, tosse e produção de secreção podem estar ausentes, fato que pode retardar o diagnóstico e permitir o agravamento da doença²⁰.
- As pneumonias costumam evoluir com sequelas como bronquiectasias, encontradas em pacientes com os tipos I e II. Porém, a formação de pneumatoceles é uma característica da Síndrome de Job¹⁸⁻²⁰.
- À medida que essas alterações estruturais se desenvolvem, os agentes etiológicos passam a ser similares aos encontrados na fibrose cística, discinesia ciliar primária e em bronquiectasias de outras causas (*Pseudomonas aeruginosa*, *Aspergillus* e micobactérias não tuberculosas)¹⁸⁻²¹.
- Infecções micobacterianas foram relatadas, mas são raras²². Foram descritos infecções locais e disseminadas pelo BCG, adenites, abscessos cutâneos e abscesso cerebral²²⁻²⁴. Parece provável que a ocorrência de infecções micobacterianas na SHIE não seja incomuns em países onde o *Mycobacterium tuberculosis* seja endêmico²².

8) A infecção oportunista mais comum na síndrome de hiper IgE é:

- A) Candidíase mucocutânea
- B) Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*
- C) Aspergiloma pulmonar
- D) Infecção intestinal por *Cryptococcus*
- E) Meningite por *Cryptococcus*

- A infecção oportunista mais comum é a candidíase mucocutânea^{5,21}.
- Estudos recentes demonstraram que é decorrente de alterações no desenvolvimento e função da célula Th17⁸.
- Manifesta-se tipicamente como onicomicose, vaginite e candidíase oral recorrente. A candidíase sistêmica é rara e é geralmente nosocomial²⁰.
- Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* pode ocorrer em lactentes como sua primeira pneumonia²⁰.

- A infecção por *Cryptococcus* e *Histoplasma* raramente são disseminadas. Esses fungos não são frequentes e causam infecções geralmente em sítios incomuns como intestino, laringe e língua⁷.
- Doenças fúngicas invasivas na SHIE são tipicamente vistas em adultos e atribuídas à lesão pulmonar decorrente de pneumonias bacterianas prévias²⁵.

9) Qual alteração radiológica na radiografia simples de tórax é mais frequentemente relacionada à síndrome de Hiper IgE?

- A) Pneumatocelos
- B) Bronquiectasias
- C) Atelectasias
- D) Hiperinsuflação
- E) Derrame pleural

- A presença de diversas anomalias imunológicas na presença de mutações do STAT3, incluindo deficiência imunológica seletiva, com susceptibilidade particular a infecções pulmonares e cutâneas, inflamação pulmonar anormal, com tendência à formação de pneumatoceles e bronquiectasias, e redução da capacidade de cicatrização²⁶.
- A aparente associação de um defeito parcial da IL-17 com um fenótipo clínico menos grave, a única correlação genótipo-fenótipo imunológica seguramente estabelecida nesta síndrome continua a ser a susceptibilidade particular dos doentes com mutações do STAT3 para a formação de pneumatoceles, a qual vem de encontro aos achados *in vitro* já referidos e que demonstra também o papel crítico das vias reguladas pelo STAT3 no controle da lesão aguda nos tecidos das vias aéreas²⁶.
- A forma recessiva não apresenta a característica de formação de pneumatoceles²⁶.

Os exames demonstraram dosagens de IgE sérica elevadas (> 5000) e duas ocasiões. As demais imunoglobulinas tinham valores dentro da normalidade. As subclasses de IgG demonstraram aumento discreto de IgG1. Dosagens de complemento normais, bem como isohemaglutininas séricas. A imunofenotipagem linfocitária foi normal para a idade e não houve nenhuma para os testes de hipersensibilidade tardia (PPD, tricotifina, candidina). Anti-HIV negativo. A associação dos achados laboratoriais com as características clínicas apresentadas pelo paciente sugeriram o diagnóstico de síndrome de Hiper IgE. O paciente iniciou acompanhamento apresentando boa resposta quanto à redução das infecções oportunistas.

REFERÊNCIAS

- Freeman AF, Holland SM. Clinical manifestations of hyper IgE syndromes. *Dis Markers*. 2010;29(3-4):123-30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2010/580197>
- Szczawinska-Poplonyk A, Kycler Z, Pietrucha B, Heropolitanska-Pliszka E, Breborowicz A, Gerreth K. The hyperimmunoglobulin E syndrome-clinical manifestation diversity in primary immune deficiency. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:76. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-6-76>
- Yong PF, Freeman AF, Engelhardt KR, Holland S, Puck JM, Grimbacher B. An update on the hyper-IgE syndromes. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(6):228. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar4069>
- Farmand S, Sundin M. Hyper-IgE syndromes: recent advances in pathogenesis, diagnostics and clinical care. *Curr Opin Hematol*. 2015;22(1):12-22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MOH.0000000000000104>
- Ozcan E, Notarangelo LD, Geha RS. Primary immune deficiencies with aberrant IgE production. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(6):1054-62.
- Joshi AY, Iyer VN, Boyce TG, Hagan JB, Park MA, Abraham RS. Elevated serum immunoglobulin E (IgE): when to suspect hyper-IgE syndrome-A 10-year pediatric tertiary care center experience. *Allergy Asthma Proc*. 2009;30(1):23-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.2500/aap.2009.30.3193>
- Freeman AF, Holland SM. The hyper-IgE syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2008;28(2):277-91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2008.01.005>
- Minegishi Y, Saito M. Cutaneous manifestations of Hyper IgE syndrome. *Allergol Int*. 2012;61(2):191-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.2332/allergolint.12-RAI-0423>
- Su J. Common rashes in neonates. *Aust Fam Physician*. 2012;41(5):280-6.
- Abraham LS, Azulay-Abulafia L, Azulay DR, Azulay RD. Acne e doenças afins. In Azulay DR, Azulay L, Azulay RD, ed. *Dermatologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011. p.506.
- Tagle MT, Melys A, Castillo A, Norambuena R, Quezada L. Síndrome Hyper IgE: a propósito de três casos clínicos. *Rev Chil Pediatr*. 2014;85(3):328-36.
- Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, Cunningham-Rundles C, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol*. 2014;5:162.
- Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):S182-94. PMID: 20042228
- Sassi A, Lazaroski S, Wu G, Haslam SM, Fliegauf M, Mellouli F, et al. Hypomorphic homozygous mutations in phosphoglucomutase 3 (PGM3) impair immunity and increase serum IgE levels. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(5):1410-9.
- Yang L, Fliegauf M, Grimbacher B. Hyper-IgE syndromes: reviewing PGM3 deficiency. *Curr Opin Pediatr*. 2014;26(6):697-703. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MOP.0000000000000158>
- Chandesris MO, Melki I, Natividad A, Puel A, Fieschi C, Yun L, et al. Autosomal dominant STAT3 deficiency and hyper-IgE syndrome: molecular, cellular, and clinical features from a French national survey. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91(4):e1-19. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0b013e31825f95b9>
- Aydin SE, Kilic SS, Aytekin C, Kumar A, Porras O, Kainulainen L, et al.; inborn errors working party of EBMT. DOCK8 deficiency: clinical and immunological phenotype and treatment options - a review of 136 patients. *J Clin Immunol*. 2015;35(2):189-98. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10875-014-0126-0>
- Szczawinska-Poplonyk A, Kycler Z, Pietrucha B, Heropolitanska-Pliszka E, Breborowicz A, Gerreth K. The hyperimmunoglobulin E syndrome-clinical manifestation diversity in primary immune deficiency. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:76. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-6-76>
- Sowerwine KJ, Holland SM, Freeman AF. Hyper-IgE syndrome update. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1250:25-32. PMID: 22268731 DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06387.x>
- Freeman AF, Holland SM. Clinical manifestations, etiology, and pathogenesis of the hyper-IgE syndromes. *Pediatr Res*. 2009;65(5 Pt 2):32R-37R.
- 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. PMID: 10053178 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199903043400904>
- Saikia B, Suri D, Goel S, Rawat A, Minz RW, Gupta A, et al. Hyper-IgE syndrome with a novel STAT3 mutation-a single center study from India. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2014;32(4):321-7.
- Pasic S, Lilic D, Pejnovic N, Vojvodic D, Simic R, Abinun M. Disseminated *Bacillus Calmette-Guérin* infection in a girl with hyperimmunoglobulin E syndrome. *Acta Paediatr*. 1998;87(6):702-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.1998.tb01535.x>
- Metin A, Uysal G, Güven A, Unlu A, Oztürk MH. Tuberculous brain abscess in a patient with hyper IgE syndrome. *Pediatr Int*. 2004;46(1):97-100. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1328-0867.2004.01845.x>
- Robinson WS, Arnold SR, Michael CF, Vickery JD, Schoumacher RA, Pivnick EK, et al. Case report of a young child with disseminated histoplasmosis and review of hyper immunoglobulin e syndrome (HIES). *Clin Mol Allergy*. 2011;9:14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1476-7961-9-14>
- Sousa DA, Silva SL, Ferreira MB. Síndrome hiper-IgE-Imunopatologia. *Rev Port Imunoalergologia*. 2010;18(4):291-311.