

# Síndrome hiper-IgE – Immunopatologia

## *The immunopathology of hyper-IgE syndrome*

Data de receção / Received in: 21/04/2010

Data de aceitação / Accepted for publication in: 29/04/2010

Rev Port Imunoalergologia 2010; 18 (4): 291-311

Diana Aguiar de Sousa<sup>1</sup>, Susana Lopes da Silva<sup>2</sup>, Manuel Branco Ferreira<sup>2,1</sup>

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina – Universidade de Lisboa / Faculty of Medicine, University of Lisbon

<sup>2</sup> Serviço de Imunoalergologia / Immunology Department. Hospital de Santa Maria – Centro Hospitalar Lisboa Norte

### RESUMO

A síndrome hiper-IgE (SHIE) ou síndrome de Job é uma imunodeficiência primária rara associada a níveis elevados de IgE sérica, infecções cutâneas e pulmonares recorrentes e frequentemente graves, pele eczematosa, respostas inflamatórias reduzidas e, particularmente, na sua forma autossómica dominante (AD), anomalias do tecido conjuntivo. São discutidos os avanços recentes na compreensão da fisiopatologia desta doença e as novas perspectivas que estes poderão trazer, não apenas para a terapêutica dos doentes, como para um melhor entendimento da função *in vivo* de determinados genes relacionados com o sistema imunitário.

**Palavras-chave:** Células Th17, IL-17, infecções recorrentes, diagnóstico, mutações STAT3, *S. aureus*, síndrome de Job, síndrome hiper-IgE.

### ABSTRACT

*Hyper-IgE syndrome (HIES) or Job's syndrome is a rare primary immunodeficiency associated with elevated serum IgE, recurrent and often severe cutaneous and pulmonary infections, eczematous skin, diminished inflammatory responses and, particularly in the autosomal dominant HIES, connective tissue abnormalities. We discuss the recent advances in the knowledge of the pathophysiology of the disease and the new perspectives they can bring, not only for patients' therapy but also to a better understanding of the in vivo function of some genes related to the immune system.*

**Key-words:** Diagnosis, Job's syndrome, hyper-IgE syndrome, recurrent infections, *S. aureus*, STAT3 mutations, Th17 cells.

## INTRODUÇÃO

A síndrome hiper-IgE (SHIE), síndrome de Job ou síndrome de Job-Buckley é uma imunodeficiência primária rara caracterizada clinicamente por infecções recorrentes, especialmente por *Staphylococcus aureus* e *Candida albicans*, levando frequentemente a abscessos cutâneos e pulmonares, com formação de pneumatoceles. Outras características são a presença de eczema, eosinofilia, níveis séricos elevados de IgE e, nas formas autossómica dominante e esporádica (que constituem o tipo 1), anomalias esqueléticas e do tecido conjuntivo, incluindo um *facies* característico (Figura 1), escoliose, hiperextensibilidade das articulações, retenção da dentição primária, craniossinostoses, osteopenia e fracturas patológicas. Além disso, as respostas inflamatórias às infecções são tipicamente aberrantes, uma vez que existe destruição tecidual, mas não calor, rubor e febre<sup>1,2</sup>.

O reconhecimento de uma base molecular na SHIE começou em 2006 com a descoberta de uma mutação genética homozigótica na tirosina cinase 2 (TYK2) num doente com uma síndrome semelhante à SHIE, com elevados níveis séricos de IgE, deficiência das células T e susceptibilidade a infecções micobacterianas<sup>3</sup>. Mas foi em 2007 que se identificou como causa da SHIE autossómica dominante (AD) a existência de mutações heterozigóticas no gene do transdutor de sinal e activador de transcrição 3 (STAT3). Destas mutações resulta uma interrupção das vias dependentes do STAT3, cruciais para a sinalização de várias citocinas, como a IL-6 e a IL-10, levando a respostas funcionais deficientes destas citocinas<sup>4-11</sup>. Além disso, estes doentes apresentam uma incapacidade em produzir IL-17 ou em formar células CD4 Th17, que se encontram portanto deficitárias na SHIE<sup>12</sup>. Estas células são importantes nas respostas inflamatórias a bactérias e fungos, uma disfunção que pode contribuir para o espectro de infecções associadas à SHIE<sup>13-16</sup>. Apesar de a SHIE-AD, associada às mutações STAT3, constituir a maioria dos casos, pelo menos outros dois subconjuntos de doentes podem ser diferenciados numa base mo-

## INTRODUCTION

Hyper-IgE syndrome (HIES) or Job's syndrome or Job-Buckley syndrome is a rare primary immunodeficiency characterised clinically by recurrent infections, particularly by *Staphylococcus aureus* and *Candida albicans*, often leading to cutaneous and pulmonary infections, with formation of pneumatoceles. Other characteristics are skin boils, eosinophilia, elevated serum IgE and, particularly in the autosomal dominant and sporadic HIES (which make up type 1), skeletal and connective tissue abnormalities. These latter include a characteristic facial appearance (Figure 1), scoliosis, joint hyperextensibility, retained primary dentition, craniosynostosis, osteopaenia and pathologic fractures. Further, inflammatory responses to infection are typically aberrant, with tissue damage but no heat, erythema or fever<sup>1,2</sup>.

The recognition of a molecular base to HIES began in 2006 with the discovery of a homozygous genetic mutation of tyrosine kinase 2 (TYK2) in a patient with a similar syndrome to HIES, with elevated serum IgE, T cell deficiency and susceptibility to mycobacterial infections<sup>3</sup>. In 2007, the presence of heterozygous mutations of the STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3), was identified as the cause of autosomal dominant (AD) HIES. These mutations lead to disruption of STAT3-dependent pathways, which are crucial for the signalling of several cytokines, such as IL-6 and IL-10, leading to deficient functional responses in these cytokines<sup>4-11</sup>. Moreover, these patients are unable to produce IL-17 cells or form CD4 Th17 cells, which are thus absent in HIES<sup>12</sup>. These cells are important in the inflammatory response to bacteria and fungi, an impairment that can contribute to the spectrum of infections associated to HIES<sup>13-16</sup>. While AD-HIES, associated to STAT3 mutations, makes up the majority of cases, at least another two subgroups of patients can be differentiated on a molecular and/or



**Figura 1.** Facies característico de homens e mulheres de diferentes raças com síndrome hiper-IgE. (Retirado de Grimbacher B, et al. Hyper IgE syndrome with recurrent infections – An autosomal dominant multisystem disorder. *N Engl J Med* 1999; 340:692-702, com permissão)

**Figure 1.** Characteristic facies of men and women of different races with hyper-IgE syndrome (From Grimbacher B, et al. Hyper IgE syndrome with recurrent infections – An autosomal dominant multisystem disorder. *N Engl J Med* 1999; 340:692-702, with permission)

lecular e/ou clínica: os doentes esporádicos com uma apresentação clínica semelhante à da SHIE AD, incluídos no tipo I, mas no entanto negativos para as mutações do STAT3, e os doentes com SHIE autossómico recessivo (AR), ou tipo 2, os quais apresentam doença clinicamente semelhante mas com um fenótipo com algumas diferenças: para além de infecções recorrentes por *S. aureus*

clinical basis: sporadic patients with a clinical presentation similar to that of AD-HIES, included in type I, but which are nevertheless negative for STAT3 mutations, and autosomal recessive (AR) HIES patients, or type 2. These latter present clinically similar disease but with a phenotype which has some differences. In addition to recurrent *S. aureus* and *C. Albicans* infections,

e *C. albicans*, de facto apresentam também infecções recorrentes por agentes como *Herpes simplex*, *Herpes zoster* e *Molluscum contagiosum*, considerados atípicos na síndrome AD. Outra importante diferença é a ausência de anomalias esqueléticas, dentárias e faciais<sup>17</sup>, e a menor tendência para a formação de pneumatoceles, um reflexo do papel crítico das vias reguladas pelo STAT3 nos tecidos das vias aéreas, na defesa contra a lesão aguda. A relevância da função do STAT3 no pulmão é ainda suportada pela evidência de que a deleção deste gene nas células epiteliais respiratórias do ratinho se acompanha de uma exagerada lesão pulmonar e da membrana das células epiteliais, induzida por hiperoxia<sup>18</sup>, enquanto a expressão no epitélio das vias aéreas de um STAT3 mutante, constitutivamente activo, é protector destas lesões<sup>19</sup>. Nos doentes com SHIE-AR, os níveis séricos de IgE são igualmente altos (1693 a 45100 IU/mL), mas as contagens de eosinófilos são geralmente superiores (174 a 2610/ $\mu$ L)<sup>17</sup>. Muitos destes doentes manifestam ainda anomalias do sistema nervoso central, incluindo aneurismas cerebrais, enfartes e infecções que podem levar à morte. Fenómenos autoimunes também podem ocorrer, incluindo anemia hemolítica, trombocitopenia e vasculite<sup>17,20</sup>. Apesar de parecer estar associada a um pior prognóstico, com maior mortalidade, mais estudos são necessários para elucidar determinantes da gravidade e do prognóstico desta forma da doença, bem como as intervenções terapêuticas que melhor impedem o desenvolvimento das complicações mais graves. Foi recentemente proposto que mutações do *dedicator of cytokinesis 8* (DOCK8), que codifica uma proteína implicada na regulação do citoesqueleto de actina, são responsáveis por muitos dos casos de SHIE-AR<sup>21</sup>. Em Maio de 2009, a *European Society for Immune Deficiencies Database* tinha registados um total de 159 doentes com SHIE, 24 dos quais com uma mutação confirmada do STAT3.

Discutimos as apresentações clínicas e as novas perspectivas na fisiopatologia desta doença, abertas pela descoberta da sua base genética em 2007.

they also present recurrent infections by agents such as *Herpes simplex*, *Herpes zoster* or *Molluscum contagiosum*, considered atypical in the AD syndrome. Another important difference is the lack of skeletal, dental and facial abnormalities<sup>17</sup> and a lesser tendency towards the formation of pneumatoceles, a reflex of the vital role of the STAT3-regulated pathways in airway tissues in defending against acute injury. The relevance of STAT3 function in the lung is further supported by evidence that the deletion of this gene in the respiratory epithelial cells of mice is accompanied by hyperoxia-induced severe lung and epithelial cell membrane injury<sup>18</sup>, while overexpression in airway epithelium of mutant STAT3, a constitutive active form, protects the lung from such injuries<sup>19</sup>. In patients with AR-HIES, serum IgE levels are equally high (1693 to 45100 IU/mL), but the eosinophil count is generally higher (174 to 2610/ $\mu$ L)<sup>17</sup>. Many of these patients also manifest central nervous system anomalies, including brain aneurysms, infarctions and infections which could be fatal. Autoimmune phenomena could also occur, including haemolytic anaemia, thrombocytopaenia and vasculitis<sup>17,20</sup>. Although it is apparently associated with a poorer prognosis and higher mortality, more studies are needed to elucidate determinants of severity and prognosis of this form of disease as well as which treatments are better able to prevent development of more severe complications. It was recently suggested that mutations of the dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8), encoding a protein implicated in the regulation of the actin cytoskeleton, are responsible for many of the AR-HIES cases<sup>21</sup>. In May 2009, the European Society for Immune Deficiencies Database had a total of 159 HIES patients registered, 24 of whom had a confirmed STAT3 mutation.

This review discusses the clinical presentations and new perspectives in the pathophysiology of this disease opened up by the 2007 discovery of its genetic basis.

## APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Doentes com infecções recorrentes desde a infância constituem geralmente um desafio diagnóstico. A análise fenotípica das infecções, particularmente quanto à localização e agentes envolvidos, constitui um importante auxiliar. Não obstante, também a presença de características sindrômicas e a alteração de alguns marcadores imunológicos são frequentemente orientadoras. Esse é o caso da elevação dos níveis séricos de IgE, que pode ocorrer em várias imunodeficiências primárias, como a SHIE, mas também nas síndromes de Omenn, Wiskott-Aldrich ou de Comèl-Netherton<sup>22</sup>.

A SHIE surge frequentemente numa fase precoce da vida, com infecções recorrentes, pneumonias, eczema ou uma aparência semelhante à foliculite eosinofílica pustular; com níveis extremamente elevados de IgE<sup>2</sup>. Geralmente os doentes apresentam níveis superiores a 10 vezes o normal (>2000 IU/mL); no entanto, alguns têm níveis da ordem das dezenas de milhares<sup>20</sup>. Contudo, níveis normais de IgE sérica não excluem o diagnóstico, dado que o seu aumento pode só surgir mais tarde.

A eosinofilia periférica é também um achado comum, tendo sido relatada a ocorrência de uma elevação superior a dois desvios-padrão acima da média em 93% dos doentes<sup>23</sup>. Apesar de a síndrome incluir muitas outras alterações sistémicas características na sua forma mais frequente (tipo I), estas podem não se manifestar antes da infância tardia ou da adolescência precoce, sendo portanto as alterações cutâneas frequentemente importantes no reconhecimento precoce destes doentes<sup>24</sup>. Exemplo disso é a erupção vesiculopustular eosinofílica do recém-nascido, a qual é habitualmente a primeira manifestação desta síndrome. Inicia-se tipicamente na face e couro cabeludo nas primeiras semanas de vida e é pustular e eczematóide, sendo encontrados infiltrados eosinofílicos na biópsia e isolado *Staphylococcus aureus*<sup>24,25</sup>. A persistência de alterações cutâneas na infância, mais frequentemente eczema, mas também infecções, por vezes sem sinais inflamatórios e habitualmente controladas com terapêuticas antiestafilocócicas, é igualmente compatível com o quadro clínico habitual da SHIE<sup>24</sup>. A manifestação cutânea mais grave é geralmente o

## CLINICAL PRESENTATION

Patients who present recurrent infections from childhood are often a diagnostic challenge. Analysing the phenotype of the infections, particularly as to the location and agents involved, is an important aid. In addition, any syndromic characteristics and changes in some immunological markers are frequently revealing. An example of this is raised serum IgE levels, which can occur in several primary immunodeficiencies, such as HIES, but also in Omenn, Wiskott-Aldrich or Comèl-Netherton syndromes<sup>22</sup>.

HIES often occurs early in life, with recurrent infections, pneumonias and eczema or mimicking eosinophilic pustular folliculitis, with extremely high IgE levels<sup>2</sup>. Patients generally present levels over ten times the norm (> 2000 IU/mL); some, however, have levels in the order of tens of thousands<sup>20</sup>. Normal serum IgE levels, however, do not rule out diagnosis, since levels can increase at a later stage.

Peripheral eosinophilia is also a common finding, and an increase of over two standard deviations above the mean was reported in 93% of patients<sup>23</sup>. Although the syndrome encompasses many other characteristic systemic changes in its most frequent form (type I), these may not present before late childhood or early adolescence; therefore cutaneous alterations are frequently important in the early recognition of these patients<sup>24</sup>. An example of this is the eosinophilic vesiculopustular eruption in the newborn, usually the first sign of this syndrome. It typically begins on the face and scalp in the first few weeks of life and it is pustular and eczematous, with eosinophilic infiltrates found on biopsy and *Staphylococcus aureus* isolation<sup>24,25</sup>. The persistence of skin changes in childhood, more usually eczema, but also infections, sometimes with no sign of inflammation and usually managed with anti-staphylococcal therapy, is also compatible with HIES's usual clinical picture<sup>24</sup>. The most severe skin manifesta-

desenvolvimento de abscessos cutâneos, que surgem precocemente na infância e nos quais, não obstante o desenvolvimento franco de pus, as manifestações cardinais da inflamação, como calor, dor e eritema, estão ausentes ou diminuídas.

Outra das características paradigmáticas desta síndrome, para além de um determinante fundamental no prognóstico<sup>20</sup>, é a ocorrência de pneumonias frequentemente com carácter recorrente, com formação de abscessos cavitados, as quais estão presentes, consoantes as séries, em 70%<sup>26</sup> a 87%<sup>27</sup> dos casos de SHIE, tendo também início habitual nos primeiros anos de vida. A existência de abscesso cavitado com formação de pneumatocelelo deve fazer pensar na hipótese diagnóstica de SHIE.

As anomalias do *facies*, musculoesqueléticas e dentárias, particularmente a retenção da dentição primária, encontram-se associadas à SHIE tipo I<sup>20</sup>. Dentro destas, importa destacar o *facies* tipicamente grosseiro, ligeiramente assimétrico, com proeminência da região frontal, alargamento da distância interalar nasal e ligeiro prognatismo (Figura 1), característica que, de acordo com Paulson *et al.*, está presente em 83% dos casos<sup>27</sup>. A hiperextensibilidade das articulações surge também em mais de dois terços dos casos<sup>27</sup>.

No que diz respeito às anomalias laboratoriais, nomeadamente o elevado nível de IgE e a eosinofilia, estas suportam também o diagnóstico, para o qual não existem, no entanto, ainda critérios laboratoriais claramente definidos<sup>28</sup>.

## IMUNOPATOGÉNESE

A presença de diversas anomalias imunológicas na presença de mutações do STAT3, incluindo deficiência imunológica selectiva, com susceptibilidade particular a infecções pulmonares e cutâneas, inflamação pulmonar anormal, com tendência à formação de pneumatoceles e bronquiectasias, e redução da capacidade de cicatrização, assim como a distintiva e característica presença de sinais inflamatórios mínimos, mesmo quando face a infecções extensas, permitiu inferir o seu potencial envolvimento em diversas vias de transdução de sinal. O STAT3 é um factor de transcrição que

tion is usually the development of abscesses. These present early in childhood and abundant pus notwithstanding, the main signs of inflammation, such as heat, pain and erythema, are absent or diminished.

Another hallmark characteristic of this syndrome, in addition to having a fundamental bearing on prognosis<sup>20</sup>, is the occurrence of pneumonias, frequently recurrent, with fluid-filled abscesses. Depending on the series, they are present in 70%<sup>26</sup> to 87%<sup>27</sup> of HIES cases, and also usually occur in the first few years of life. A fluid-filled abscess with formation of pneumatoceles should raise the hypothesis of a diagnosis of HIES.

Facial, musculoskeletal and dental abnormalities, particularly retained primary dentition, are associated to type I HIES<sup>20</sup>. Of these, the typical facial asymmetry with a suggestion of hemihypertrophy, a prominent forehead, a broad nasal bridge, a wide, fleshy nasal tip and a mild prognathism stand out (Figure 1). According to Paulson *et al.* these abnormalities occur in 83% of cases<sup>27</sup>. Joint hyperextensibility is also present in over two thirds of the cases<sup>27</sup>.

Laboratory abnormalities, namely raised IgE level and eosinophilia, also support the diagnosis. There are, however, no clearly defined laboratory criteria<sup>28</sup>.

## IMMUNOPATHOGENESIS

The presence of various immunological abnormalities, along with STAT3 mutations, allows for its possible involvement in several signal transducer pathways to be inferred. These include selective immunological deficiency, with particular susceptibility to lung and skin infections, abnormal lung inflammation, with a tendency to form pneumatoceles and bronchiectasis, reduced healing capability and distinctive and characteristic presence of minimal inflammatory signs, even with extensive infection. STAT3 is an activator of transcription that binds to

se liga ao promotor de diversos genes, incluindo aqueles que codificam as proteínas de fase aguda<sup>29</sup>, tendo um papel crítico nas respostas a muitas citocinas e factores de crescimento<sup>30</sup>. As mutações do STAT3 impedem a indução nas células T *naive* da expressão de ROR- $\gamma$ t, um passo precoce e essencial na sua diferenciação em células Th17. Pelo contrário, nos doentes com SHIE negativos para as mutações do STAT3, a indução de ROR- $\gamma$ t nas células T *naive* progride normalmente<sup>31</sup>, como será detalhado mais adiante.

No entanto, e apesar das mutações do STAT3 contribuírem para muitos dos casos autossómicos dominantes e esporádicos, a patogénese de várias características clínicas da SHIE, incluindo alterações não imunológicas, permanece por desvendar. Ainda assim, alguns avanços na compreensão da fisiopatologia destas anomalias têm sido concretizados através da utilização de modelos murinos com deficiências selectivas do STAT3, nos quais têm sido demonstradas correlações com as características típicas dos doentes com SHIE. Um dos primeiros exemplos desta contribuição foi o *knock-out* homocigótico do STAT3, o qual se mostrou letal na vida embrionária, devido a defeitos no desenvolvimento da endoderme visceral<sup>32</sup>. Apesar de não ser possível excluir que o STAT3 humano e murino tenham funções distintas<sup>33</sup>, a ausência de viabilidade do modelo *knock-out* do STAT3 suporta a teoria de que os doentes com SHIE têm menos de 50% da actividade do STAT3, mas, claramente, o suficiente para manter a vida<sup>26</sup>. Também coerente com esta evidência é o facto de nunca terem sido encontrados alelos nulos, indicando que a haploinsuficiência não é um mecanismo causador da doença. A existência de fracturas patológicas é uma das alterações do tecido conjuntivo mais características, estando presente em 71% dos portadores de SHIE-AD, de acordo com Paulson *et al.*<sup>27</sup>. Modelos murinos com deficiência específica de STAT3 nas células mielóides têm um aumento do número e da actividade dos osteoclastos, o que poderá conduzir à maior reabsorção óssea observada nos doentes com SHIE<sup>34,35</sup>. Da mesma forma, modelos murinos com deficiência específica de STAT3 nos queratinócitos mostram alterações no crescimento dos folículos pilosos, levando a hiperplasia epidérmica e queratose,

the promoter of several genes, including those which codify the acute phase proteins<sup>29</sup>, playing an important role in responses to several cytokines and growth factors<sup>30</sup>. STAT3 mutations stop naive T cell induction of ROR- $\gamma$ t expression, an early and essential step in its differentiation into Th17 cells. Conversely, in HIES patients who are negative for STAT3 mutations, the induction of ROR- $\gamma$ t in naive T-cells progresses normally<sup>31</sup>, as we will show.

However, and despite STAT3 mutations contributing to many autosomal-dominant and sporadic cases, the pathogenesis of several clinical features of HIES, including non-immunological changes, remains to be elucidated. Some advances in the understanding of the pathophysiology of these abnormalities have been achieved through the use of murine models with selective STAT3 deficiencies. These have shown correlations with the typical features of HIES patients. One of the first examples of this contribution was the STAT3 homozygous knock-out, which had embryonic lethality owing to defects in visceral endoderm development<sup>32</sup>. While it is not possible to rule out that human and murine STAT3 have distinct functions<sup>33</sup>, lack of viability of the STAT3 knock-out model supports the theory that HIES patients have 50% less STAT3 activity but, clearly, enough to maintain life<sup>26</sup>. Also pertaining to this is the fact that no null alleles have ever been found, indicating that haploinsufficiency is not a mechanism causing the disease. Pathologic fractures are one of the most characteristic connective tissue abnormalities, found in 71% of AD-HIES patients, according to Paulson *et al.*<sup>27</sup>. Murine models with specific STAT3 deficiency in the myeloid cells show increased osteoclast amount and activity, which could lead to the greater bone resorption seen in HIES patients<sup>34,35</sup>. Equally so, murine models with specific STAT3 deficiency in the keratinocytes show changes in hair follicle growth, leading to epidermal hyperplasia and keratosis, findings which correlate

achados que se correlacionam com as alterações características na pele facial e mucosa oral (pregas e fissuras no palato, depressões centrais na língua), assim como com o eczema<sup>36</sup>. No seu conjunto, estas evidências reforçam a importância da via do STAT3 e permitem compreender o seu papel, tanto em funções imunológicas como não imunológicas.

As células Th17 assumem um papel central na patogénese das manifestações imunológicas das várias formas de SHIE. Ao longo de muitos anos, o paradigma de diferenciação das células T helper em Th1/Th2, introduzido há cerca de 25 anos por Mosmann e Coffman<sup>37</sup>, foi importante na explicação de muitos dos fenómenos da imunidade adaptativa. Mas, recentemente, este foi expandido através da descoberta deste subgrupo de células T CD4, a qual surgiu a partir da identificação da família de citocinas da IL-17 e da análise das funções efectoras das células T mediadas pela IL-23. Estes achados sugeriram a existência de um subconjunto de células Th distinto das células Th1 e Th2 que, por produzir IL-17, foi designado Th17<sup>12,38</sup>. A independência deste subconjunto em relação às células Th1 e Th2 foi definitivamente estabelecida com a identificação de citocinas específicas e dos factores de transcrição requeridos para a diferenciação da linhagem Th17 (IL-6, TGFβ<sup>39-41</sup>, factores de transcrição RORγt (receptor órfão relacionado com o ácido-retinóico)<sup>42</sup> e STAT3<sup>43,44</sup>. Verifica-se assim que a diferenciação das células Th17 murinas a partir das células T CD4 depende da sinalização da IL-6 e TGF-β e da activação do STAT3, achado este que foi confirmado pela observação que as células T CD4 deficientes no STAT3 revelam falhas na diferenciação em células Th17 e produção reduzida de IL-17<sup>45,46</sup>.

Quanto à importância desta citocina na resposta anti-infecciosa, foi demonstrado *in vitro* que lisados de *Borrelia burgdorferi* tinham capacidade de induzir a formação de quantidades maciças de IL-17 em culturas de células T humanas<sup>47</sup>. Posteriormente, verificou-se que patogénios tão diversos como os gram positivos *Propionibacterium acnes*, os gram negativos *Citrobacter rodentium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacteroides spp.* e *Borrelia spp.*, os álcool-ácido resistentes *Mycobacterium tuberculosis* e os fungos *Pneu-*

with the characteristic changes in the facial skin and oral mucosa (cleft lip and palate, central depressions in the tongue) and eczema<sup>36</sup>. Taken together, these pieces of evidence underline the importance of the STAT3 pathway and its role in both immunological and non-immunological functions.

The Th17 cells play a central role in the pathogenesis of immunological manifestations of the various forms of HIES. Over the years, the paradigm of differentiation of helper T cells into Th1/Th2 cells, introduced approximately 25 years ago by Mosmann and Coffman<sup>37</sup>, has been crucial in explaining many of the phenomena of the adaptive immunity. This has recently been expanded through the discovery of this subgroup of CD4 T cells, which emerged from the identification of the IL-17 cytokine family and the analysis of the IL-23-mediated effector functions of T cells. These findings suggested the existence of a subgroup of distinct Th cells in the Th1 and Th2 cells which was called Th17<sup>12,38</sup> as it produces IL-17. The independence of this subgroup in relation to Th1 and Th2 cells was firmly established with the identification of specific cytokines and the transcription factors required for the differentiation of the Th17 lineage (IL-6, TGFβ)<sup>39-41</sup>, RORγt transcription factors (orphan receptor related to retinoic acid)<sup>42</sup> and STAT3<sup>43,44</sup>. It was also seen that the differentiation of murine Th17 cells from the CD4 T cells depends on IL-6 and TGF-β signalling and STAT3 activation, with this finding confirmed by the observation that impaired STAT3 CD4 T cells showed poor differentiation into Th17 cells and reduced IL-17 production<sup>45,46</sup>.

This cytokine is important in the anti-infectious response. It was demonstrated *in vitro* that *Borrelia burgdorferi* lysates could induce the formation of massive amounts of IL-17 in cultures of human T cells<sup>47</sup>. It was later found that pathogens as diverse as gram positive *Propionibacterium acnes*, gram negative *Citrobacter rodentium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacteroides spp.* and *Borrelia spp.*, alcohol-acid resistant *Mycobacterium tuberculosis* and the fungi *Pneumocystis*



*nocystis jereveci* e *Candida albicans* podiam também desencadear uma forte resposta Th17 *in vitro*<sup>41,47-54</sup>. Estes achados estão de acordo com a maior susceptibilidade a infecções bacterianas extracelulares e fungos dos doentes com mutações do STAT3, sugerindo um papel crítico das células Th17 na defesa contra estes microrganismos.

Como já supracitado, a SHIE-AD é causada por mutações heterozigóticas hipomórficas do STAT3, que causam a produção de STAT3 não funcionante, impedindo a expressão de ROR $\gamma$ t e a diferenciação da linhagem Th17<sup>8,12</sup>. A identificação das mutações heterozigóticas do STAT3 como causa molecular da SHIE-AD levantou assim a possibilidade de estes doentes poderem ter defeitos no desenvolvimento e/ou função das células Th17. Além disso, a observação que doentes com SHIE-AD eram susceptíveis a infecções por *Candida* sp.<sup>20,30</sup> e que, em humanos, as células T de memória específicas contra *Candida* estão predominantemente presentes no subconjunto Th17<sup>29</sup>, levou à pesquisa sistemática das células Th17 nos doentes com SHIE<sup>7,8,12,55</sup>. Posteriormente, em 2009, foi verificado que a falha na resposta Th17 identifica também os doentes com STAT3 *wild type* (*wt*), incluindo os doentes com manifestações compatíveis com SHIE-AR, evidenciando assim um fenótipo e prognóstico funcional comum e implicando outros alvos na patogénese da doença<sup>31</sup>. Estes autores constataram ainda que nos doentes com STAT3 *wt* as células Th17 em diferenciação (derivadas de células T *naive* estimuladas *in vitro*), ao contrário das periféricas, expressavam níveis de IL-17 de cerca de metade em relação aos controlos, enquanto os doentes com STAT3 mutado demonstravam uma falha completa na expressão da citocina. Além disso, como já referido, nos doentes com STAT3 *wt* os níveis de ROR- $\gamma$ t nas células em diferenciação são normais<sup>31</sup>. Estes dados sugerem que nos doentes com SHIE sem mutação do STAT3 o defeito poderá ter uma localização mais distal em relação à sua intervenção na via de diferenciação das células Th17, afectando apenas os seus últimos passos e a persistência a longo prazo desta linhagem. Apesar de neste estudo<sup>31</sup> não ter sido evidenciada correlação entre a gravidade do defeito da resposta Th17 e as manifestações clínicas, nomeadamente o sco-

*jereveci* and *Candida albicans* could also trigger a strong *in vitro* Th17 response<sup>41,47-54</sup>. These findings are in line with the greater susceptibility to extracellular bacterial infections and fungi from patients with STAT3 mutations, suggesting Th17 cells play a crucial role in the defence against these microorganisms.

As explained above, AD-HIES is caused by hypomorphic heterozygous mutations of STAT3, which impair STAT3 production, impede expression of ROR $\gamma$ t and the differentiation of the Th17 lineage<sup>8,12</sup>. The identification of heterozygous STAT3 mutations as a molecular cause of AD-HIES thus raised the possibility of these patients having impaired development and/or function of Th17 cells. Moreover, the observation that patients with AD-HIES were susceptible to *Candida* sp. infections<sup>20,30</sup> and that, in humans, T cells with specific memory against *Candida* are predominantly present in the Th17 subgroup<sup>29</sup> led to the systematic search of Th17 cells in patients with HIES<sup>7,8,12,55</sup>. Subsequently, in 2009, it was seen that the lack of Th17 response also identifies patients with *wild type* (*wt*) STAT3, including the patients with manifestations compatible with AR-HIES, thus providing evidence of a common phenotype and functional prognosis and implicating other targets in disease pathogenesis<sup>31</sup>. These authors also found that in patients with *wt* STAT3 the Th17 cells in differentiation (derived from naive T cells stimulated *in vitro*), unlike peripheral cells, expressed IL-17 levels of around half of those seen in the controls, while patients with mutated STAT3 showed a complete lack of cytokine expression. In addition, and as already stated, patients with *wt* STAT3 have normal levels of ROR- $\gamma$ t in cells in differentiation<sup>31</sup>. These data suggest that, in HIES patients with no STAT3 mutation, the defect could have a more distal location in relation to its role in the pathway of Th17 cell differentiation, affecting only the last steps and the long-term persistence of this lineage. While this study<sup>31</sup> showed no evidence of correlation between the severity of impaired Th17 response and the clinical manifestations, namely disease score or susceptibility to

re da doença ou a susceptibilidade a infecções, esta associação foi mais recentemente estabelecida num estudo que difere dos restantes por utilizar exclusivamente estimulação microbiana e não mitogénica para produzir células Th17<sup>56</sup>. No entanto, apesar de parecer evidente que a extensão do defeito da actividade das células Th17 pode determinar a gravidade do fenótipo clínico, ainda não foi possível estabelecer correlações claras entre o fenótipo e a região do STAT3 afectada<sup>57</sup>. À medida que mais casos são relatados e caracterizados, correlações subtis podem tornar-se mais evidentes<sup>26</sup>.

Para além desta 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<sup>18,19</sup> e que demonstra também o papel crítico das vias reguladas pelo STAT3 no controlo da lesão aguda nos tecidos das vias aéreas<sup>31</sup>.

Recentemente foi ainda demonstrada a explicação molecular para a aparente contradição que constitui a localização restrita das infecções na SHIE ao pulmão e à pele, apesar da deficiência sistémica em células Th17<sup>58</sup>. Esta poderá ser atribuída a uma dependência particular das células epiteliais brônquicas e dos queratinócitos, não apenas da acção das citocinas pró-inflamatórias clássicas, como a IL-1 $\beta$ , mas também da actividade sinérgica das citocinas das células Th17, para a produção de factores antiestafilocócicos (quimiocinas recrutadoras de neutrófilos e péptidos antimicrobianos)<sup>58</sup>. Deve, no entanto, ressaltar-se a existência de vários casos descritos de infecções com localizações ou agentes considerados atípicos nestes doentes<sup>59</sup>, de que é exemplo um relato recente de meningite criptocócica num doente com uma nova mutação do STAT3<sup>60</sup>.

Não obstante esta interessante perspectiva acerca da imunopatogénese da doença, as suas limitações são evidenciadas pelas muitas questões que ainda permanecem por responder. O desconhecimento dos mecanismos subjacentes ao eczema e aos elevados níveis séricos de IgE nos doentes

infection, this association was more recently established in a study which differs from the others in that it used exclusively microbial and non-mitogenic stimulation to produce Th17 cells<sup>56</sup>. However, although it seems evident that the extent of impaired Th17 cell activity could determine the severity of the clinical phenotype, it has not yet been possible to establish clear correlations between the phenotype and the STAT3 region affected<sup>57</sup>. As more cases are reported and characterised, subtle correlations could become more evident<sup>26</sup>.

In addition to this evident association of a partial IL-17 impairment with a less severe clinical phenotype, the only immunological genotype-phenotype correlation to be safely established in this syndrome is still that of the particular susceptibility of patients with STAT3 mutations to the formation of pneumatoceles. As stated above, this has already been confirmed in *in vitro* findings<sup>18,19</sup> and also shows the vital role played by the STAT3-regulated pathways in the management of acute injury to airway tissues<sup>31</sup>.

A molecular explanation of the apparent contradiction that constitutes the restricted location to the lung and skin of infections in HIES, despite the systemic impairment in Th17 cells, was also recently demonstrated<sup>58</sup>. This can be attributed to a particular dependence of the bronchial epithelial cells and keratinocytes, not only in the action of classic proinflammatory cytokines, such as IL-1 $\beta$ , but also in the synergic activity of the Th17 cell cytokines, for the production of anti-staphylococcal factors (chemokines recruiters of neutrophils and antimicrobial peptides)<sup>58</sup>. However, the many reported cases of infections with localisations or agents considered atypical in these patients<sup>59</sup> should be stressed. An example of this is the recent report of cryptococcal meningitis in a patient with a new mutation of STAT3<sup>60</sup>.

While this perspective on the immunopathogenesis of the disease is interesting, its limitations are apparent by the many questions that remain unanswered. The lack of understanding of the mechanisms underlying the eczema and the high serum IgE levels in patients with

com SHIE são apenas alguns dos mais intrigantes exemplos. Enquanto a IL-21 murina inibe a produção de IgE pelas células B, a IL-21 humana actua sinergicamente com a IL-4 para aumentar a produção de IgE<sup>61</sup>. Ao contrário dos plasmócitos produtores de IgG, os plasmócitos produtores de IgE são excluídos do centro germinativo<sup>62</sup>. Na ausência de Bcl-6, repressor transcricional requerido para a formação do centro germinativo, há um aumento do *switch* de classe para IgE em resposta à IL-4, pela ausência de repressão da IL-4/STAT6<sup>63</sup>. A IL-21 poderá estar envolvida neste movimento de células B em desenvolvimento no centro germinativo<sup>64</sup>. De facto, verificou-se recentemente que a sinalização IL-6/STAT3 promove a diferenciação de células T *naive* em células T *helper* capazes de assistir células B, num processo independente da diferenciação das células T *helper* foliculares<sup>65</sup>. No entanto, ainda não é claro como é que estes dados se reúnem para explicar os níveis extremamente elevados de IgE nos doentes com SHIE<sup>30</sup>. Mais estudos são assim ainda necessários para a total compreensão da fisiopatologia desta doença, os quais poderão mesmo vir a esclarecer aspectos fundamentais do funcionamento do sistema imunitário.

## SÍNDROME HIPER-IgE TIPO 2 OU AR

Uma síndrome semelhante mas com algumas características distintivas foi descrita por Renner *et al*<sup>17</sup>. Como já referido, os doentes com SHIE tipo 2 não têm anomalias esqueléticas, mas sofrem de infecções virais recorrentes por *Molluscum contagiosum* ou *Herpes simplex*<sup>17</sup>. No entanto, não apresentam pneumatocelos. Esta perturbação foi designada SHIE-AR pelo Comité de Classificação das Imunodeficiências Primárias da União Internacional de Sociedades de Imunologia (IUIS)<sup>55</sup>.

As células dos doentes apresentam defeitos graves na resposta a várias citocinas, incluindo IFN tipo I, IL-12, IL-23, IL-10 e IL-6<sup>3</sup>, tendo a maioria defeitos ligeiros na transdução de sinal a montante do complexo do receptor das células T (TCR)<sup>30</sup>. Em 2004, a partir do achado de que as células de

HIES are just some of the more intriguing examples. While murine IL-21 inhibits the production of IgE by B cells, human IL-21 acts in synergy with IL-4 to increase IgE production<sup>61</sup>. Unlike the IgG-producing plasmocytes, IgE-producing plasmocytes are excluded from the germinal centre<sup>62</sup>. Where there is absence of Bcl-6, a transcriptional repressor needed to form the germinal centre, there is an increased class switch to IgE in response to IL-4, due to the lack of IL-4/STAT6 repression<sup>63</sup>. IL-21 could be involved in this movement of B cells developing in the germinal centre<sup>64</sup>. In fact, it has recently been seen that IL-6/STAT3 signalling promotes the differentiation of naive T cells into helper T cells able to assist B cells, in a process independent of follicular helper T cell differentiation<sup>65</sup>. It is, however, not yet clear how these data as a whole explain the extremely high levels of IgE in patients with HIES<sup>30</sup>. Further studies are needed for full understanding of the pathophysiology of this disease, and these studies will perhaps clarify fundamental aspects of the functioning of the immune system.

## TYPE 2 OR AR HYPER-IgE SYNDROME

A similar syndrome but with some distinct characteristics was described by Renner *et al*<sup>17</sup>. As stated above, patients with type 2 HIES do not have skeletal abnormalities, but do suffer from recurrent viral infections by *Molluscum contagiosum* or *Herpes simplex*<sup>17</sup>. They do not, however, present pneumatoceles. This syndrome was called AR-HIES by the International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies (IUIS)<sup>55</sup>.

Patients' cells present severe deficiencies in response to several cytokines, including type I IFN, IL-12, IL-23, IL-10 and IL-6<sup>3</sup>, with the majority having mild impairment in signal transduction at the T cell receptor (TCR) complex<sup>30</sup>. In 2004, following a finding that the cells of a pa-

um doente com SHIE tipo 2 possuíam um defeito na transdução de sinal para IL-12 e IFN $\alpha$ , foi identificada uma deleção de 4 pares de bases na região codificante do gene *tyk2*, resultado de um codão *stop* prematuro, com ausência da proteína TIK2, um dos membros da família das cinases Janus (JAK), responsável pela transdução de sinal de várias citocinas<sup>29,66,67</sup>. Os pais do doente eram consanguíneos, heterozigóticos para a mesma mutação e ambos tinham respostas imunológicas normais, consistentes com a hereditariedade AR desta deficiência. Este achado levou a que fosse proposta a deficiência no TYK2 como a causa molecular do SHIE-AR<sup>3</sup>. No entanto, ao contrário dos outros doentes com SHIE tipo 2, no portador desta mutação a sinalização TCR encontra-se intacta. Em Dezembro de 2009 foi proposto que mutações AR no gene *dedicator of cytokinesis 8* (DOCK8) seriam responsáveis por vários casos de SHIE-AR<sup>21</sup>. Esta proteína poderá estar implicada na organização dos filamentos de actina, exercendo uma função no citosqueleto relevante para a activação das células T. Os mecanismos pelos quais se desenvolvem as anomalias das funções efectoras das células T nos doentes deficientes em DOCK8, incluindo o defeito na diferenciação das células Th17, permanece, no entanto, por desvendar. É possível que nestes doentes o défice de células Th17 seja apenas o reflexo de uma perturbação mais alargada das células Th<sup>21</sup>.

## DIAGNÓSTICO

Antes da identificação das mutações do STAT3 como principal causa do SHIE, assim como a consequente confirmação da diminuição das células Th17 como marcador da doença, o diagnóstico era baseado nos critérios estabelecidos por Grimbacher *et al.*<sup>28</sup>, características clínicas e marcadores laboratoriais que não eram, contudo, específicos da doença (Quadro 1). A caracterização da doença ao nível molecular e imunológico deve ser obtida para uma mais completa abordagem diagnóstica destes doentes. Conforme foi demonstrado em 2008<sup>12</sup>, a deficiente pro-

ducent with type 2 HIES had an impairment in signal transduction for IL-12 and IFN $\alpha$ , a deletion of four base-pairs was identified in the codifying region of the *tyk2* gene, the result of a premature stop codon, with absence of TIK2 protein, a member of the Janus kinases family (JAKs), responsible for the signal transduction of several cytokines<sup>29,66,67</sup>. The patient's parents were consanguineous, heterozygous for the same mutation and both had normal immunological responses, consistent with the AR hereditariness of this deficiency. This finding led to TYK2 deficiency being proposed as the molecular cause of AR-HIES<sup>3</sup>. However, unlike in other patients with type 2 HIES, in the bearer of this mutation TCR signalling is intact. It was proposed, in December 2009, that AR mutations in the gene *dedicator of cytokinesis 8* (DOCK8) were responsible for various cases of AR-HIES<sup>21</sup>. This protein could be implicated in the organisation of actin filaments, exercising a function on the cytoskeleton with a bearing on the activation of T cells. The mechanisms by which the anomalies of the effector functions of the T cells develop in patients with DOCK8 deficiency, including the defect in Th17 differentiation, remain to be elucidated. It is possible that in these patients the impairment in Th17 cells is merely a reflex of a much wider cellular disturbance<sup>21</sup>.

## DIAGNOSIS

Before identification of the STAT3 mutations as the main cause of HIES, and the consequent confirmation of the decrease in Th17 cells as a marker of disease, diagnosis was based on the criteria set by Grimbacher *et al.*<sup>28</sup>, clinical features and laboratory markers that were not, however, specific to the disease (Table 1). The characterisation of the disease at the molecular and immunological level must be obtained for a more complete diagnostic approach to these patients. As was demonstrated in 2008<sup>12</sup>, impaired production of IL-17

**Quadro I.** Sistema de pontuação com testes clínicos e laboratoriais para indivíduos com suspeita de SHIE

Características clínicas	Pontos (a)									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	10
Nível mais alto de IgE sérica (IU/ml) (b)	<200	200-500			501-1000				1001-2000	>2000
Abcessos cutâneos	Nenhum		1-2		3-4				>4	
Pneumonia (episódios ao longo da vida)	Nenhum		1		2		3		>3	
Anomalias do parênquima pulmonar	Nenhum						Bronquiectasia		Pneumatocelo	
Retenção da dentição primária	Ausente	1	2		3				>3	
Escoliose (curvatura máxima)	<10"		10-14"		15-20"				>20	
Fracturas com trauma <i>minor</i>	Nenhuma				1-2				>2	
Contagem mais elevada de eosinófilos (cels/ul) (c)	<700			700-800			>800			
Facies característico	Ausente		Ligeiramente presente			Presente				
Anomalias da linha média (d)	Ausentes					Presentes				
Erupção cutânea do recém-nascido	Ausente				Presente					
Eczema (pior estado)	Ausente	Ligeiro	Moderado		Severo					
Infecções respiratórias altas por ano	1-2	3	4-6		>6					
Candidíase	Nenhuma	Oral	Paroniquia		Sistémica					
Outras infecções graves	Nenhuma				Severa					
Infecção fatal	Ausente				Presente					
Hiperextensibilidade	Ausente				Presente					
Linfoma	Ausente				Presente					
Aumento da largura nasal (e)	<1 DP	1-2 DP		>2 DP						
Palato em ogiva	Ausente		Presente							
Correcção para idade jovem	>5 anos			2-5 anos		1-2 anos		>1 ano		

Adaptado de Grimbacher B, Schaffer AA, Holland SM, et al. Genetic linkage of hyper-IgE syndrome to chromosome 4. *Am J Hum Genet* 1999; 65:735-44

Legenda:

DP – desvio-padrão

a) À entrada na coluna mais direita corresponde o máximo de pontos permitido para cada achado

b) Normal: <130 IU/ml

c) 700/ml=1DP acima do valor médio, 800/ml=2DP acima do valor médio para indivíduos normais

d) Por exemplo, fenda do palato, língua fendida, hemivértebras ou outras anomalias (ver Grimbacher et al. 1999)

e) Comparado com controlos com idade e sexo correspondente (ver Farkas et al, 1994)

**Table 1.** Scoring system with clinical and laboratory tests for individuals with suspicion of HIES

Clinical features	SCORE (a)									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	10
Elevated serum IgE level (IU/ml) (b)	<200	200-500			501-1000				1001-2000	>2000
Skin abscesses	None		1-2		3-4				>4	
Pneumonia (episodes over lifetime)	None		1		2		3		>3	
Lung parenchyma anomalies	None						Bronchiectasis		Pneumatocele	
Retained primary teeth	Absent	1	2		3				>3	
Scoliosis (maximum curvature)	<10°		10-14°		15-20°				>20	
Fractures with minor trauma	None				1-2				>2	
High eosinophil count (cells/ul) (c)	<700			700-800			>800			
Characteristic facies	Absent		Mildly present			Present				
Midline anomaly (d)	Absent					Present				
Newborn rash	Absent				Present					
Eczema (worst stage)	Absent	Mild	Moderate		Severe					
Upper respiratory infections per year	1-2	3	4-6		>6					
Candidiasis	None	Oral	Fingernails		Systemic					
Other serious infection	None				Severe					
Fatal infection	Absent				Present					
Hyperextensibility	Absent				Present					
Lymphoma	Absent				Present					
Increased nasal width (e)	<1SD	1-2 SD		>2SD						
High palate	Absent		Present							
Young-age correction	>5 years			2-5 years		1-2 years		>1 year		

Adaptated from Grimbacher B, Schaffer AA, Holland SM, et al. Genetic linkage of hyper-IgE syndrome to chromosome 4. *Am J Hum Genet* 1999; 65:735-44

SD – standard deviation

a) The entry in the furthest-right column is assigned the maximum points allowed for each finding.

b) Normal: <130 IU/ml.

c) 700/ml = 1SD above the mean value, 800/ml = 2 SD above the mean value for normal individuals.

d) For example, cleft palate, cleft tongue, hemivertebrae or other anomalies. (see Grimbacher et al. 1999a).

e) Compared with age- and sex-matched controls (see Farkas et al. 1994).

dução de IL-17 pelas células T identifica esta síndrome, confirmando o diagnóstico clínico nos doentes com quadro compatível. De facto, estando esta característica presente tanto nos doentes com STAT3 mutado como *wt*<sup>31,56,57</sup>, o defeito da resposta Th17 constitui uma ferramenta diagnóstica mais sensível na SHIE<sup>56</sup>.

Recentemente foi efectuado um estudo multicêntrico tendo como objectivo identificar uma correlação entre o genótipo e o fenótipo dos doentes com SHIE que permitisse distinguir os doentes com mutação de STAT3 dos com STAT3 *wt*, através da identificação das características que melhor previam a presença da primeira<sup>57</sup>. Nos 100 doentes estudados, 64 apresentavam mutações do STAT3, tendo sido verificado que estas se encontravam fortemente associadas a uma pontuação total elevada de acordo com os critérios já referidos (Quadro 2). No entanto, apesar das mutações no domínio de ligação ao ADN parecem associadas a um *score* superior, esta correlação não foi estatisticamente significativa, continuando a não ser assim possível relacionar a localização específica das mutações do STAT3 com o tipo ou gravidade das manifestações. De acordo com o demonstrado por estudos prévios<sup>31,56</sup>, já aqui referidos, os autores concluem ainda que a ausência (e não apenas a diminuição) de células Th17 é um preditor útil para a presença de mutações do STAT3, podendo ser usado como marcador adicional para distinguir os doentes com e sem mutação. Foram assim estabelecidos os seguintes critérios diagnósticos para a SHIE com mutação do STAT3<sup>57</sup>:

- Possível: IgE > 1000 IU/ml e uma pontuação superior a 30 baseada nas características clínicas de pneumonias recorrentes, erupção cutânea neonatal, fracturas patológicas, fácies característico e palato alto (Quadro 2);
- Provável: Estas características e ausência de células Th17 ou história familiar definida de SHIE;
- Definitivo: estas características e uma mutação heterozigótica dominante negativa do STAT3.

by T cells identifies this syndrome, confirming the clinical diagnosis in patients with a compatible clinical picture. In fact, as this characteristic is found in both patients with mutated STAT3 and *wt* STAT3<sup>31,56,57</sup>, the deficient Th17 response is a more sensitive diagnostic tool in HIES<sup>56</sup>.

A recent multicentre study was performed, aiming to identify a correlation between the genotype and the phenotype of HIES patients which would allow patients with STAT3 mutation to be distinguished from those with *wt* STAT3, through identifying the characteristics that better predicted the presence of the first<sup>57</sup>. Of the 100 patients studied, 64 presented STAT3 mutations, and these were found to be strongly associated with a raised total score, in line with the criteria referred to above (Table 2). However, despite the mutations in the dominion of DNA ligand seeming to be associated with a higher score, this correlation was not statistically significant, and it continues to be impossible to relate the specific location of the STAT3 mutations with the type or severity of the manifestations. In agreement with that shown in earlier studies<sup>31,56</sup> described above, the authors further conclude that the absence, and not merely the decrease, of Th17 cells is a useful predictor of the presence of STAT3 mutations, and can be used as an additional marker for distinguishing patients with and without mutation. Accordingly, the following diagnostic criteria for HIES with STAT3 mutation were established<sup>57</sup>:

- Possible: IgE > 1000 IU/mL plus a weighted score of clinical features > 30 based on recurrent pneumonias, newborn rash, pathologic bone fractures, characteristic facies, and high palate (Table 2).
- Probable: These characteristics plus absence of Th17 cells or a family history for definitive HIES.
- Definitive: These characteristics plus a dominant-negative heterozygous mutation in STAT3.

**Quadro 2.** Score para identificação dos doentes com SHIE com mutação da STAT3

STAT3-Score:								
Doente _____		Data de nascimento _____		Data de pontuação _____			Género _____	
Achados clínicos		Pontos						Factor de multiplicação (FM)
		0	2	4	5	6	8	Pontos × FM
1.	Pneumonias (documentadas por radiografia)	Nenhuma	1	2	-	3	>3	2,5
2.	Erupção cutânea neonatal	Ausente	-	Presente	-	-	-	2,08
3.	Fracturas ósseas patológicas	Nenhuma	-	1-2	-	-	>2	3,33
4.	Facies característico	Ausente	Ligeiro	-	Presente	-	-	3,33
5.	Palato em ogiva	Ausente	Presente	-	-	-	-	2,5

Adaptado de Woellner C, Gertz E, Schäffer A, Lagos M, Perro M, GLocker E, et al. Mutations in STAT3 and diagnostic guidelines for Hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 424-32

**Table 2.** Scoring system to identify Hyper IgE syndrome patients with STAT3 mutation

STAT3-Score:								
Patient: _____		Date of birth: _____		Scoring date: _____			Gender: _____	
Clinical findings		Points						Scale
		0	2	4	5	6	8	Points × Scale
1.	Pneumonias (X-ray proven, total #)	None	1	2	-	3	>3	2.5
2.	Newborn rash	Absent	-	Present	-	-	-	2.08
3.	Pathologic bone fractures	None	-	1-2	.	-	>2	3.33
4.	Characteristic facies for Job syndrome	Absent	Mild	-	Present	-	-	3.33
5.	Cathedral palate	Absent	Present	-	-	-	-	2.5

Adaptated from Woellner C, Gertz E, Schäffer A, Lagos M, Perro M, GLocker E, et al. Mutations in STAT3 and diagnostic guidelines for Hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 424-32

Deve ser, no entanto, tida em conta a evolução das manifestações dos doentes ao longo do tempo, não devendo a utilização destes critérios impedir a procura de diagnóstico molecular num doente particular.

What must, however, be taken into account is the evolution of patients' manifestations over time, and the use of these criteria should not impede the search for molecular diagnosis in a particular patient.



## TERAPÊUTICA

Não obstante o progresso na compreensão da doença, não existe actualmente nenhum tratamento específico para SHIE. Como foi discutido antes, estes doentes são particularmente susceptíveis a infecções bacterianas, mais frequentemente por *S. aureus*. Portanto, a terapêutica assenta na utilização regular e profiláctica de antibióticos, a qual se traduz habitualmente numa melhoria dos quadros infecciosos. Ainda assim, não existem estudos que permitam compreender se a antibioticoterapia intermitente ou a longo prazo afecta o prognóstico. A emergência de estirpes resistentes constitui um problema, tendo já sido relatados casos de sépsis induzida por estirpes resistentes à meticilina (MRSA) em doentes com SHIE<sup>68</sup>. Assim, é recomendável a prescrição de trimetoprim-sulfametoxazol para profilaxia das infecções recorrentes e mesmo para terapêutica, inclusivamente em casos de resistência a outros antibióticos<sup>69,70</sup>.

Tem sido relatada a terapia regular com imunoglobulina G endovenosa, com aparente sucesso nalguns casos, mas, dado que os defeitos na sua síntese não são comuns na SHIE e os dados são muito escassos, a sua utilidade não está ainda determinada, estando reservada para casos em que se demonstre défice na produção de anticorpos específicos ou quando as restantes opções terapêuticas se tenham mostrado ineficazes<sup>71-76</sup>.

Numa tentativa de corrigir o desequilíbrio entre os estímulos inflamatórios e tendo em conta a eficácia da sua utilização noutras imunodeficiências, como a doença granulomatosa crónica, a terapêutica com IFN $\gamma$  foi também esporadicamente aplicada no SHIE. Foram relatados resultados promissores<sup>77,78</sup>, verificando-se um aumento muito significativo da quimiotaxia de base após incubação dos neutrófilos de doentes com SHIE com IFN- $\gamma$ <sup>79</sup>, assim como uma redução da IgE após administração de IFN $\gamma$  por via subcutânea aos portadores de SHIE<sup>77</sup>. No entanto, as evidências de eficácia são ainda insuficientes, a utilização concomitante de outras terapias dificulta por vezes a análise dos resultados e existem

## TREATMENT

Despite progress in understanding the disease, there is currently no specific treatment for HIES. As we discussed, these patients are particularly susceptible to bacterial infections, more frequently by *S. aureus*. Treatment is, therefore, based on the regular and prophylactic use of antibiotics, which usually means an improvement in the infections. There are no studies that allow understanding of whether intermittent or long-term antibiotic treatment affects prognosis. The emergence of resistant strains is a problem, and there have already been cases of sepsis induced by methicilin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) reported in patients with HIES<sup>68</sup>. Thus, trimethoprim-sulfamethoxazole is recommended for prophylaxis in recurrent infections and even for treatment, inclusively in cases of resistance to other antibiotics<sup>69,70</sup>.

Regular treatment with intravenous immunoglobulin G with apparent success has been reported in some cases but, given that defects in its synthesis are not common in HIES and the data are scarce, its usefulness is not determined and is reserved for cases in which there is a deficient production of specific antibodies or when the remaining treatment options have proven ineffective<sup>71-76</sup>.

In an attempt to correct the imbalance between inflammatory stimuli and taking into account its effective use in other immunodeficiencies such as chronic granulomatous disease, treatment with IFN $\gamma$  has been sporadically used in HIES. Promising results have been reported<sup>77,78</sup>, and a very significant rise in baseline chemotaxis following incubation of the neutrophils of patients with HIES with IFN- $\gamma$  has been seen<sup>79</sup>, as well as a reduction in IgE after administration of subcutaneous IFN $\gamma$  in bearers of HIES<sup>77</sup>. However, there is still not enough evidence of efficacy, the concomitant use of other treatments sometimes makes analysis of results difficult, and there are reports of development of autoimmune diseases, particularly thrombocytopaenia<sup>80</sup>.

referências ao desenvolvimento de doenças autoimunes, particularmente trombocitopenia<sup>80</sup>.

Por último, e ao invés do que se verifica noutras imunodeficiências, o transplante de medula óssea não parece ser muito eficaz na SHIE<sup>81,82</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após a descrição inicial, a fisiopatologia da SHIE permaneceu um enigma durante décadas. Nos 3 últimos anos testemunhámos grandes progressos no sentido da identificação das suas causas moleculares. Estas novas perspectivas acerca da imunopatogénese da doença deverão permitir, num futuro próximo, a resolução de muitas das questões que permanecem em aberto. O maior conhecimento dos vários aspectos do sistema imunitário envolvidos no desenvolvimento da SHIE representará certamente um impulso no desenvolvimento de terapêuticas mais específicas para esta síndrome e, eventualmente, também para outras doenças mais frequentes com manifestações comuns. Até lá, a capacidade de efectuar precocemente o diagnóstico e instituir antibioticoterapia profiláctica ou terapêutica com duração adequada impõe-se como a melhor forma de evitar o desenvolvimento de complicações, particularmente as mais graves.

**Financiamento:** Nenhum.

**Declaração de conflitos de interesse:** Nenhum.

Finally, and unlike what is seen in other immunodeficiencies, bone marrow transplant does not seem to be very efficacious in HIES<sup>81,82</sup>.

## FINAL CONSIDERATIONS

After its initial description, the pathophysiology of HIES has remained an enigma for decades. The last three years have witnessed immense progress in the identification of its molecular causes. These new perspectives on the disease's immunopathogenesis should allow many of the questions that still remain to be answered in the near future. Better understanding of the various aspects of the immune system involved in the development of HIES will certainly be a fillip in the designing of more specific treatment for this syndrome and possibly also for other more frequent diseases with similar manifestations. Until then, the ability to make an early diagnosis and prescribe antibiotic prophylaxis or treatment with adequate duration is the best way to prevent the onset of complications, particularly the more severe ones.

**Funding:** None.

**Conflict of interest disclosure:** None.

*Contacto / Contact:*

Diana de Aguiar Dias de Sousa  
dianasousa3543@gmail.com

## REFERÊNCIAS / REFERENCES

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 hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infection. *Pediatrics* 1972; 49:59-70.
3. Minegishi Y, Saito M, Morio T, Watanabe K, Agematsu K, Tsuchiya S, et al. Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity. *Immunity* 2006; 25:745-55.
4. Holland SM, De Leo FR, Elioumi HZ, Hsu AP, Uzel G, Brodsky N, et al. STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome. *N Engl J Med* 2007; 357:1608-19.
5. Minegishi Y, Saito M, Tsuchiya S, Tsuge I, Takada H, Hara T, et al. Dominant-negative mutations in the DNA binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. *Nature* 2007; 448:1059-62.
6. Renner ED, Rylaarsdam S, Anover-Sombke S, Tsuge I, Takada H, Hara Y, et al. Novel signal transducer and activator of transcription

- 3 (STAT3) mutations, reduced Th17 cell numbers, and variably defective STAT3 phosphorylation in hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:181–7.
7. de Beaucoudrey L, Puel A, Filipe-Santos O, Cobat A, Ghandil P, Chrabieh M, et al. Mutations in STAT3 and IL12RB1 impair the development of human IL-17-producing T cells. *J Exp Med* 2008; 205:1543–50.
  8. Ma CS, Chew GY, Simpson N, Priyadarshi A, Wong M, Grimbacher B et al. Deficiency of Th17 cells in hyper IgE syndrome due to mutations in STAT3. *J Exp Med* 2008; 205:1551–7.
  9. Jiao H, Tóth B, Erdos M, Fransson I, Rákóczi E, Balogh I et al. Novel and recurrent STAT3 mutations in hyper-IgE syndrome patients from different ethnic groups. *Mol Immunol* 2008; 46:202–6.
  10. Levy DE, Lee CK. What does STAT3 do? *J Clin Invest* 2002; 109:1143–8.
  11. Schindler C, Levy DE, Decker T. JAK-STAT signaling: from interferons to cytokines. *J Biol Chem* 2007; 282:20059–63.
  12. Milner JD, Brenchley JM, Laurence A, Freeman AF, Hill BJ, Elias KM, et al. Impaired T(H)17 cell differentiation in subjects with autosomal dominant hyper-IgE syndrome. *Nature* 2008; 452:773–6.
  13. Weaver CT, Hatton RD, Mangan PR, Harrington LE. IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages. *Annu Rev Immunol* 2007; 25:821–52.
  14. Acosta-Rodriguez EV, Napolitani G, Lanzavecchia A, Sallusto F. Interleukins 1 beta and 6 but not transforming growth factor-beta are essential for the differentiation of interleukin 17-producing human T helper cells. *Nat Immunol* 2007; 8:942–9.
  15. Leibund Gut-Landmann S, Gross O, Robinson MJ, Osorio F, Slack EC, Tsoni SV, et al. Syk- and CARD9-dependent coupling of innate immunity to the induction of T helper cells that produce interleukin 17. *Nat Immunol* 2007; 8:630–8.
  16. Palm NW, Medzhitov R. Antifungal defense turns 17. *Nat Immunol* 2007; 8:549–51.
  17. Renner ED, Puck JM, Holland SM, Schmitt M, Weiss M, Frosch M, et al. Autosomal recessive hyperimmunoglobulin E syndrome: a distinct disease entity. *J Pediatr* 2004; 144:93–9.
  18. Hokuto I, Ikegami M, Yoshida M, Takeda K, Akira S, Perl AK, et al. Stat-3 is required for pulmonary homeostasis during hyperoxia. *J Clin Invest* 2004; 113:28–37.
  19. Lian X, Qin Y, Hossain SA, Yang L, White A, Xu H, et al. Overexpression of Stat3C in pulmonary epithelium protects against hyperoxic lung injury. *J Immunol* 2005; 174:7250–6.
  20. 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; 340:692–702.
  21. Engelhardt K, McGhee S, Winkler S, Sassi A, Woellner C, Lopez-Herrera G et al. Large deletions and point mutations involving the dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8) in the autosomal-recessive form of hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:1289–302.
  22. Grimbacher B, Belohradsky BH, Holland SM. Immunoglobulin E in primary immunodeficiency diseases. *Allergy* 2002; 57:995–1007.
  23. Donabedian H, Gallin JI. The hyperimmunoglobulin E recurrent infection (Job's) syndrome. A review of the NIH experience and the literature. *Medicine (Baltimore)* 1983; 62:195–20.
  24. Chamlin SL, McCalmont TH, Cunningham BB, Esterly NB, Lai CH, Mallory SB, et al. Cutaneous manifestations of hyper-IgE syndrome in infants and children. *J Pediatr* 2002; 141:572–5.
  25. Eberling CL, Davis J, Puck JM, Holland SM. Dermatitis and the newborn rash of hyper-IgE syndrome. *Arch Dermatol* 2004; 140:1119–25.
  26. Heimall J, Freeman A, Holland SM. Pathogenesis of Hyper IgE Syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010; 38:32–8.
  27. Paulson ML, Freeman AF, Holland SM. Hyper IgE Syndrome: an update on clinical aspects and the role of signal transducer and activator of transcription 3. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8:527–33.
  28. Minegishi Y, Saito M, Nagasawa M, Takada H, Hara T, Tsuchiya S, et al. Molecular explanation for the contradiction between systemic Th17 defect and localized bacterial infection in hyper-IgE syndrome. *J Exp Med* 2009; 206; 6:1291–301.
  29. Schindler C, Darnell JE Jr. Transcriptional responses to polypeptide ligands: the JAK–STAT pathway. *Annu Rev Biochem* 1995; 64:621–51.
  30. Minegishi Y. Hyper-IgE Syndrome. *Curr Opin Immunol* 2009; 21:1–6.
  31. Al Khatib S, Keles S, Garcia-Lloret M, Karakoc-Aydiner E, Reisli I, Artac H, et al. Defects along the TH17 differentiation pathway underlie genetically distinct forms of the hyper IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:342–8, 348.e1–5.
  32. Takeda K, Noguchi K, Shi W, Tanaka T, Matsumoto M, Yoshida N, et al. Targeted disruption of the mouse Stat3 gene leads to early embryonic lethality. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94:3801–4.
  33. Minegishi Y, Hajime K. Defects in Jak-STAT-mediated cytokine signals cause Hyper-IgE syndrome: lessons from a primary immunodeficiency. *Int Immunol* 2009; 21:105–12.
  34. Leung DY, Key L, Steinberg JJ, Young MC, Von Deck M, Wilkinson R, Geha R. Increased in vitro bone resorption by monocytes in the hyper-immunoglobulin E syndrome. *J Immunol* 1988; 140:84–8.
  35. Itoh S, Udagawa N, Takahashi N, Yoshitake F, Narita H, Ebisu S et al. A critical role for interleukin-6 family-mediated Stat3 activation in osteoblast differentiation and bone formation. *Bone* 2006; 39:505–12.
  36. Sano S, Itami S, Takeda K, Tarutani M, Yamaguchi Y, Miura H, et al. Keratinocyte-specific ablation of Stat3 exhibits impaired skin remodeling, but does not affect skin morphogenesis. *EMBO J* 1999; 18:4657–68.
  37. Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol* 1989; 7:145–73.
  38. Park H, Li Z, Yang XO, Chang SH, Nurieva R, Wang YH, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol* 2005; 6:1133–41.

39. Veldhoen M, Hocking RJ, Atkins CJ, Locksley RM, Stockinger B. TGF-beta in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells. *Immunity* 2006; 24:179-89.
40. Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature* 2006; 441:235-8.
41. Mangan PR, Harrington LE, O'Quinn DB, Helms WS, Bullard DC, Elson CO, et al. Transforming growth factor-beta induces development of the T(H)17 lineage. *Nature* 2006; 441:231-4.
42. Ivanov II, McKenzie BS, Zhou L, Tadokoro CE, Lepelley A, Lafaille JJ, et al. The orphan nuclear receptor RORgamma directs the differentiation program of proinflammatory IL-17 T helper cells. *Cell* 2006; 126:1121-33.
43. Yang XO, Panopoulos AD, Nurieva R, Chang SH, Wang D, Watowich SS, et al. STAT3 regulates cytokine-mediated generation of inflammatory helper T cells. *J Biol Chem* 2007; 282:9358-63.
44. Laurence A, O'Shea JJ. T(H)-17 differentiation: of mice and men. *Nat Immunol* 2007; 8:903-5.
45. Yang XO, Panopoulos AD, Nurieva R, Chang SH, Wang D, Watowich SS, et al. STAT3 regulates cytokine-mediated generation of inflammatory helper T cells. *J Biol Chem* 2007; 282:9358-63.
46. Harris TJ, Grosso JF, Yen HR, Xin H, Kortylewski M, Albesiano E, et al. Cutting edge: An in vivo requirement for STAT3 signaling in TH17 development and TH17-dependent autoimmunity. *J Immunol* 2007; 179:4313-7.
47. Infante-Duarte C, Horton HF, Byrne MC, Kamradt T. Microbial lipopeptides induce the production of IL-17 in Th cells. *J Immunol* 2000; 165:6107-15.
48. Ye P, Rodriguez FH, Kanaly S, Stocking KL, Schurr J, Schwarzenberger P, et al. Requirement of interleukin 17 receptor signaling for lung CXC chemokine and granulocyte colony-stimulating factor expression, neutrophil recruitment, and host defense. *J Exp Med* 2001; 194:519-27.
49. Chung DR, Kasper DL, Panzo RJ, Chitnis T, Grusby MJ, Sayegh MH et al. CD4+ T cells mediate abscess formation in intra-abdominal sepsis by an IL-17-dependent mechanism. *J Immunol* 2003; 170:1958-63.
50. Khader SA, Bell GK, Pearl JE, Fountain JJ, Rangel-Moreno J, Cilley GE, et al. IL-23 and IL-17 in the establishment of protective pulmonary CD4+ T cell responses after vaccination and during Mycobacterium tuberculosis challenge. *Nat Immunol* 2007; 8:369-77.
51. Rudner XL, Happel KI, Young EA, Shellito JE. Interleukin-23 (IL-23)-IL-17 cytokine axis in murine Pneumocystis carinii infection. *Infect Immun* 2007; 75:3055-61.
52. Huang W, Na L, Fidel PL, Schwarzenberger P. Requirement of interleukin-17A for systemic anti-Candida albicans host defense in mice. *J Infect Dis* 2004; 190:624-31.
53. Happel KI, Dubin PJ, Zheng M, Ghilardi N, Lockhart C, Quinton LJ, et al. Divergent roles of IL-23 and IL-12 in host defense against Klebsiella pneumoniae. *J Exp Med* 2005; 202:761-9.
54. Eyerich K, Foerster S, Rombold S, Seidl HP, Behrendt H, Hofmann H, et al. Patients with chronic mucocutaneous candidiasis exhibit reduced production of Th17-associated cytokines IL-17 and IL-22. *J Invest Dermatol* 2008; 128:2640-5.
55. International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies, Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS, Casanova JL, Chapel H, et al. Primary immunodeficiencies: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:1161-78.
56. Veerdonk FL, Marijnisse R, Joosten AB, Kullberg BJ, Drenth J, Netea M, et al. Milder clinical hyperimmunoglobulin E syndrome phenotype is associated with partial interleukin-17 deficiency. *Clin Exp Immunol* 2009; 159:57-64.
57. Woellner C, Gertz E, Schäffer A, Lagos M, Perro M, Glocker E, et al. Mutations in STAT3 and diagnostic guidelines for Hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:424-32.
58. Minegishi Y, Saito M, Nagasawa M, Takada H, Hara T, Tsuchiya S, et al. Molecular explanation for the contradiction between systemic Th17 defect and localized bacterial infection in hyper-IgE syndrome. *J Exp Med* 2009; 206:1291-301.
59. Moin M, Farhoudi A, Movahedi M, Rezaei N, Pourpak Z, Yeganeh M, et al. The clinical and laboratory survey of Iranian patients with Hyper-IgE syndrome. *Scand J Infect Dis* 2006; 38:898-903.
60. Powers AE, Bender JM, Kumánovics A, Ampofo K, Augustine N, Pavia AT et al. Coccidioides immitis meningitis in a patient with hyperimmunoglobulin E syndrome due to a novel mutation in signal transducer and activator of transcription. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28:664-66.
61. Ettinger R, Kuchen S, Lipsky PE. The role of IL-21 in regulating B-cell function in health and disease. *Immunol Rev* 2008; 223:60-86.
62. Erazo A, Kutchukhidze N, Leung M, Christ AP, Urban JF Jr, Curotto de Lafaille MA, et al. Unique maturation program of the IgE response in vivo. *Immunity* 2007; 26:191-203.
63. Ye BH, Cattoretti G, Shen Q, Zhang J, Hawe N, de Waard R, et al. The BCL-6 proto-oncogene controls germinal-centre formation and Th2-type inflammation. *Nat Genet* 1997; 16:161-70.
64. Nurieva RI, Chung Y, Hwang D, Yang XO, Kang HS, Ma L, et al. Generation of T follicular helper cells is mediated by interleukin-21 but independent of T helper 1, 2, or 17 cell lineages. *Immunity* 2008; 29:138-49.
65. Eddahri F, Denanglaire S, Bureau F, Spolski R, Leonard WJ, Leo O, et al. Interleukin-6/STAT3 signaling regulates the ability of naive T cells to acquire the ability to help B cells. *Blood* 2009; 113:2426-33.
66. Firmbach-Kraft I, Byers M, Shows T, Dalla-Favera R, Krolewski JJ. Tyk2, prototype of a novel class of non-receptor tyrosine kinase genes. *Oncogene* 1990; 5:1329-36.

67. Velazquez L, Fellous M, Stark GR, Pellegrini S. A protein tyrosine kinase in the interferon alpha/beta signaling pathway. *Cell* 1992; 70:313-22.
68. Sato E, Yamamoto H, Honda T, Koyama S, Kubo K, Sediguchi M. Acute respiratory distress syndrome due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sepsis in Hyper-IgE syndrome. *Eur Respir J* 1996; 9:386-8.
69. Hattori , Hasui M, Masuda K, Masuda M, Ogino H, Kobayashi Y. Successful trimethoprim-sulfamethoxazol therapy in a patient with hyperimmunoglobulin E syndrome. *Acta Paediatr* 1993; 82:324-6.
70. Tanaka H, Ito R, Onodera N, Waga S. Efficacy of long-term sulfamethoxazol-trimethoprim therapy in a boy with hyperimmunoglobulin E syndrome. *Tohoku J Exp Med* 1998; 186:61-6.
71. Kimata H. High-dose intravenous  $\gamma$ -globulin treatment for hyperimmunoglobulinemia E syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95:771-4.
72. Wakim M, Alazard M, Yajima A, Speights D, Saxon A, Stiehm ER. High dose intravenous immunoglobulin in atopic dermatitis and hyper-IgE syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81:153-8.
73. Bilora F, Petrobelli F, Bocioletti V, Pomerri F. Moderate-dose intravenous immunoglobulin treatment of Job's syndrome. Case report. *Minerva Med* 2000; 91:113-6.
74. Waldfahrer F, Pahl S, Federspil PA, Iro H. Hyper-IgE syndrome with ENT manifestations. Overview and case report of successful therapy with high dosage i.v. immunoglobulin. *HNO* 1999; 47: 1063-8.
75. De la Torre Morin F, Garcia Robaina JC, Bonnet Moreno C, Fonta GL. Hyper-IgE syndrome. Presentation of three cases. *Allergol Immunopathol* 1997; 25: 30-5.
76. Mahdi Z, Mathelier LL, Al-Bardeisi NH. Hyperimmunoglobulin-E syndrome. *Saudi Med J* 2002; 23: 461-3.
77. King CL, Gallin JI, Malech HL, Abramson SL, Nutman TB. Regulation of immunoglobulin production in hyperimmunoglobulin E recurrent-infection syndrome by interferon gamma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86:10 085-9.
78. Pung YH, Vetro SW, Bellanti JA. Use of interferons in atopic (IgE-mediated) diseases. *Ann Allergy* 1993; 71: 234-8.
79. Jeppson JD, Jaffe HS, Hill HR. Use of recombinant human interferon gamma to enhance neutrophil chemotactic responses in Job syndrome of hyperimmunoglobulinemia E and recurrent infections. *J Pediatr* 1991; 118: 383-7.
80. Aihara Y, Mori M, Katakura S, Yokota S. Recombinant IFN-gamma treatment of a patient with hyperimmunoglobulin E syndrome triggered autoimmune thrombocytopenia. *J Interferon Cytokine Res* 1998; 18: 561-3.
81. Nester TA, Wagnon AH, Reilly WF, et al. Effects of allogeneic peripheral stem cell transplantation in a patient with Job syndrome of hyperimmunoglobulinemia E and recurrent infections. *Am J Med* 1998; 105:162-4.
82. Gennery AR, Flood TJ, Abinun M, Cant AJ. Bone marrow transplantation does not correct the hyper IgE syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 1303-5.