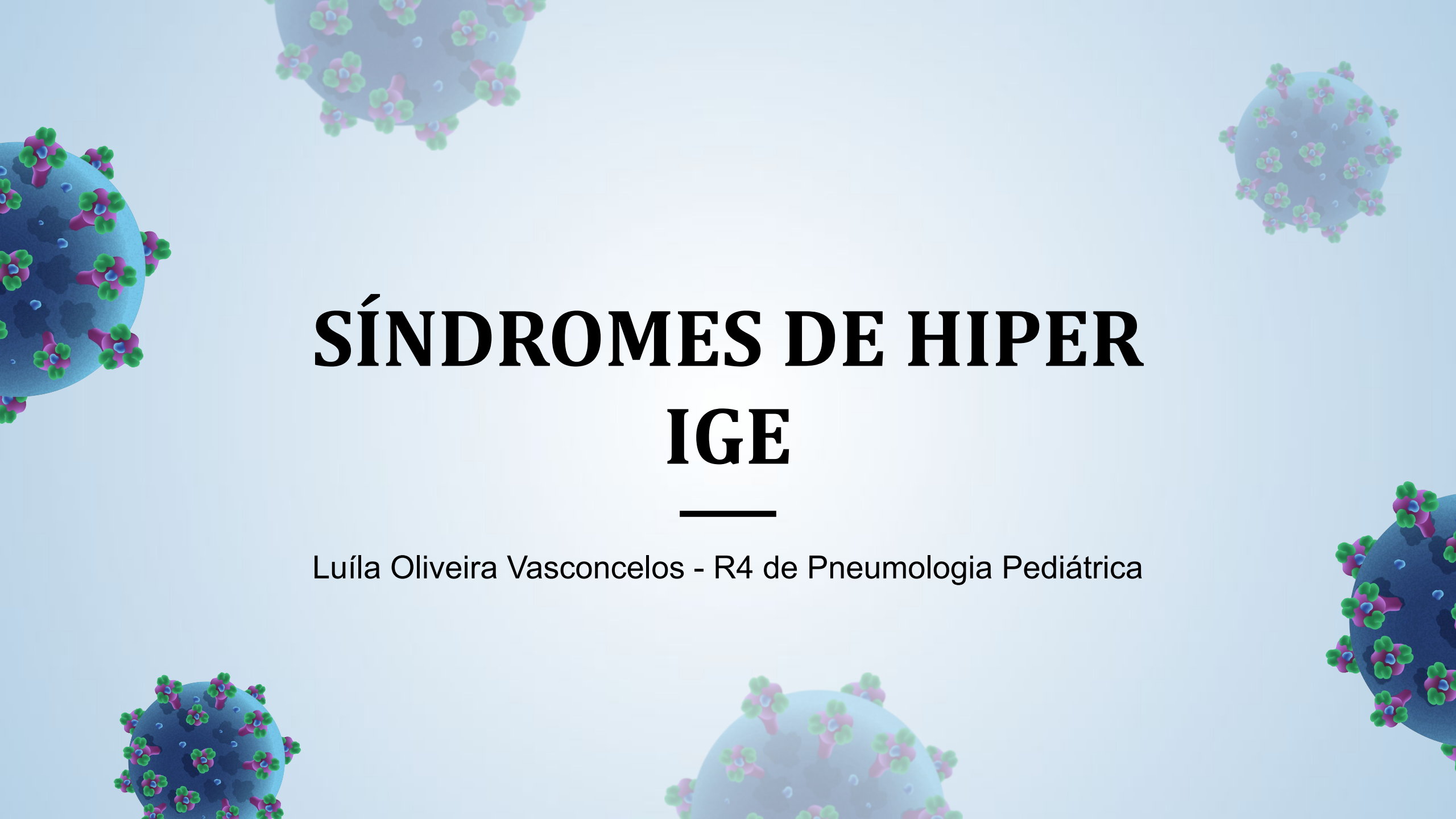


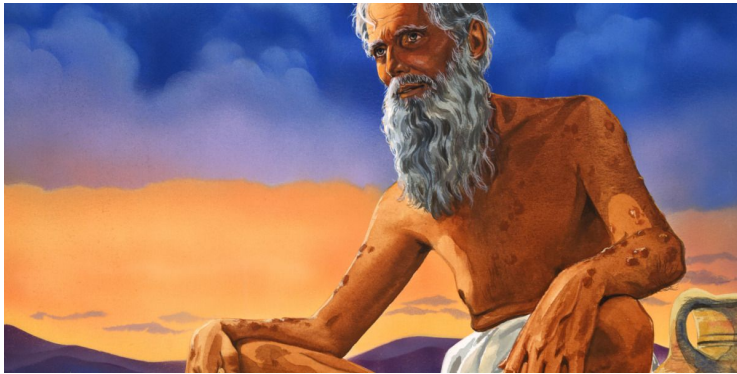
The slide features a light blue background with several stylized, spherical virus-like particles. These particles are dark blue with numerous green and pink protrusions on their surface, resembling viral capsids or receptors. They are positioned in the corners and along the edges of the slide, creating a decorative border.

SÍNDROMES DE HIPER IGE

Luíla Oliveira Vasconcelos - R4 de Pneumologia Pediátrica

O que são as Síndromes de Hiper-IgE?

- Grupo heterogêneo de Erros Inatos da Imunidade (IEI) caracterizado por níveis séricos de IgE extremamente elevados (>2000 UI/mL), eczema e infecções recorrentes de pele e pulmão.
- Inicialmente conhecidas como Síndrome de Jó, em alusão à figura bíblica coberta de “chagas malignas”.



- Hoje sabe-se que SHE engloba múltiplas doenças monogênicas distintas (STAT3, DOCK8, ZNF341, IL6ST, IL6R, PGM3, STAT6, entre outras).

~1:1.000.000

Prevalência estimada da STAT3-SHE

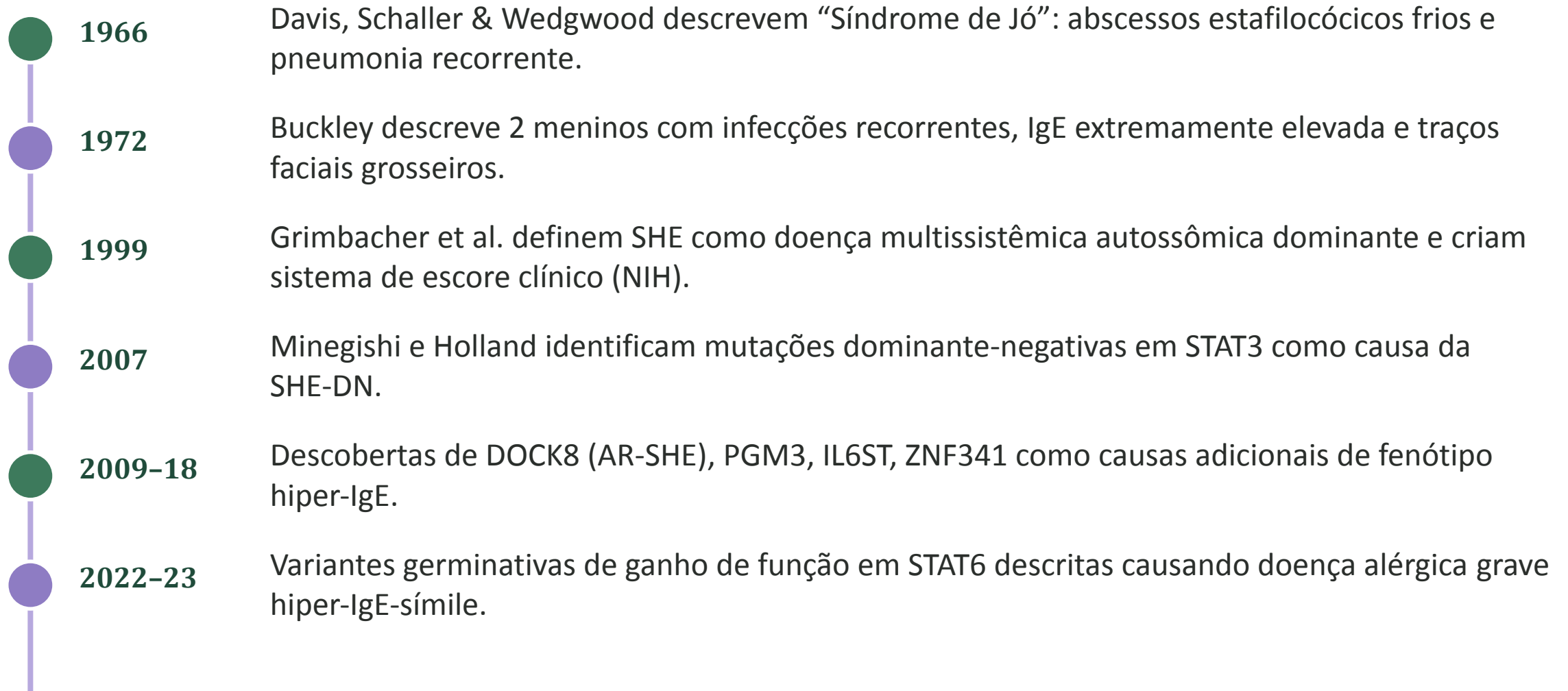
>500

Pacientes com STAT3-SHE descritos na literatura

30–60%

Prevalência de doença atópica associada

Linha do Tempo das Descobertas

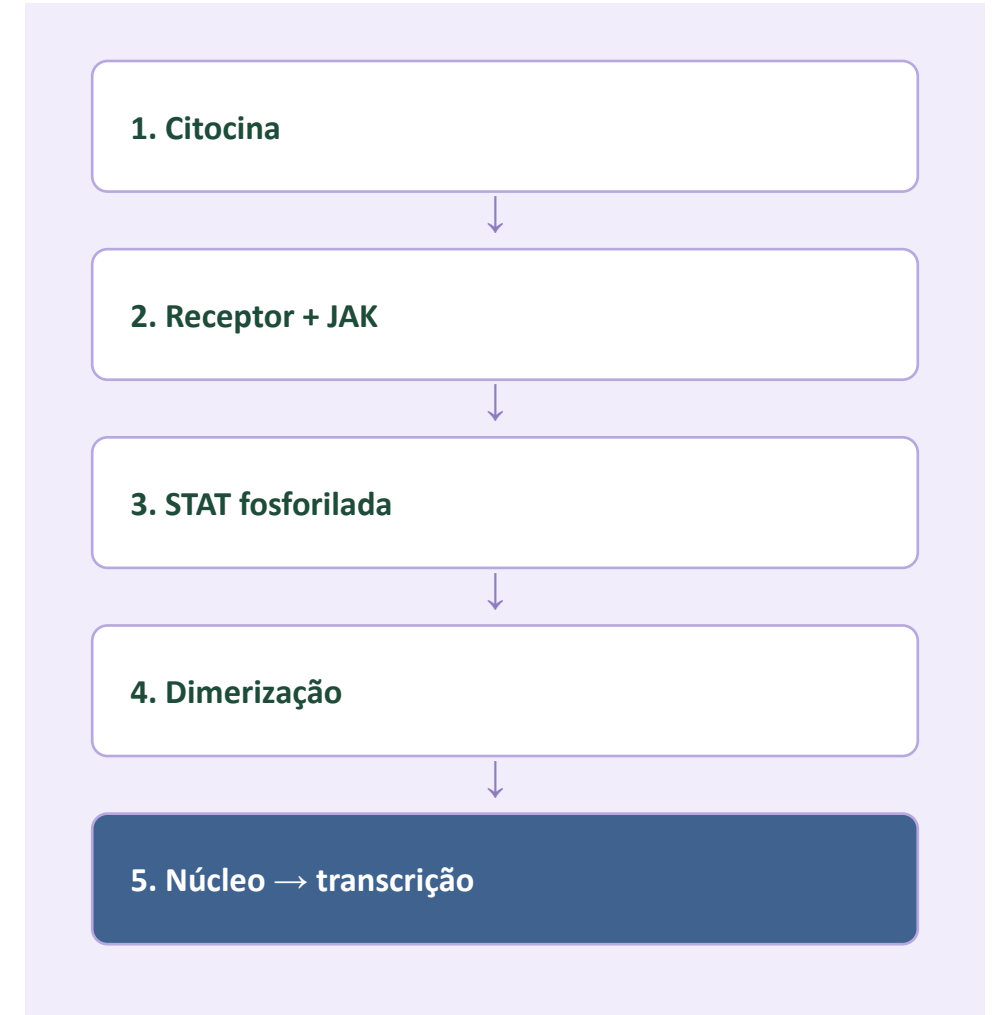


Principais Formas Genéticas de HIES

Gene	Herança	Proteína / Via	Fenótipo-chave
STAT3	AD (dominante-negativo)	STAT3	HIES clássica (Job) — forma mais comum
DOCK8	AR	DOCK8	HIES autossômica recessiva; infecções virais, malignidade
ZNF341	AR	Regula expressão de STAT3	Fenocópia mais branda da STAT3-HIES
IL6ST	AR (LOF) / AD (DN)	gp130 (receptor de IL-6/IL-11)	HIES + craniossinostose
IL6R	AR	Receptor de IL-6	HIES leve, resposta de fase aguda reduzida
PGM3	AR	Glicosilação	HIES + disfunção neurocognitiva, citopenias
STAT6	AD (ganho de função)	STAT6	Doença alérgica grave hiper-IgE-símile

A Via de Sinalização JAK-STAT

- Citocinas se ligam a receptores de membrana, ativando as Janus quinases (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2) associadas ao receptor.
- As JAKs fosforilam o receptor, recrutando monômeros de STAT inativos.
- STATs fosforiladas dimerizam e translocam para o núcleo, regulando a transcrição de genes-alvo.
- Sete proteínas STAT (STAT1, 2, 3, 4, 5a, 5b, 6) mediam respostas imunes essenciais — desde defesa antimicrobiana até regulação de IgE.
- SOCS (suppressors of cytokine signaling) e outros reguladores negativos mantêm o equilíbrio de inflamação/imunidade.



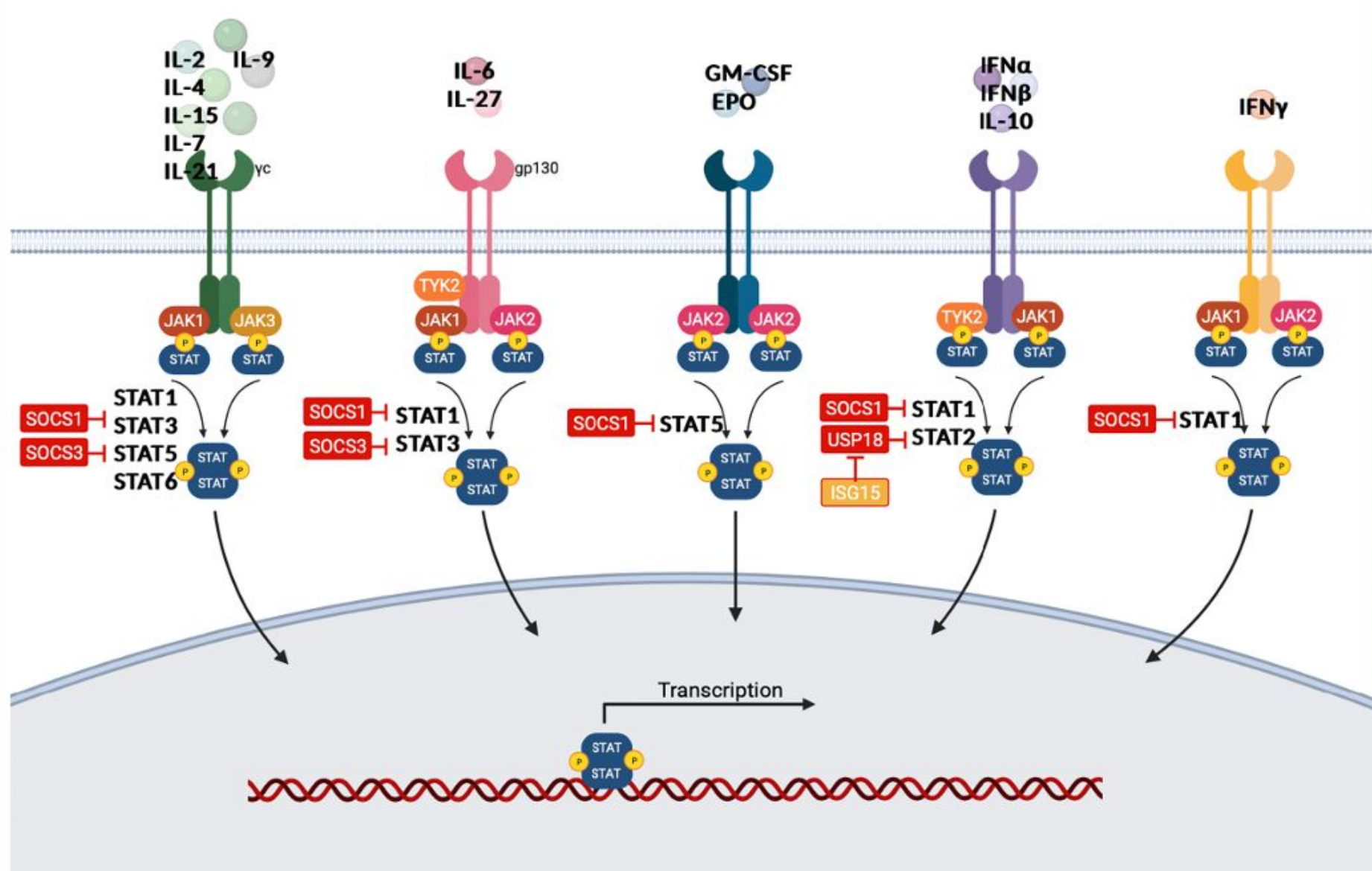


FIGURE 1 JAK/STAT pathway mutations in human disease. Janus Kinases (JAK) are activated downstream of an extracellular cytokine signal upon binding to its cognate receptor. A cascade of phosphorylation events occurs leading to the activation and JAKs serve as a docking site for STAT proteins. Phosphorylation and dimerization of STAT proteins occur enabling translocation to the nucleus to bind to specific DNA sequences, thereby regulation various cellular pathways. JAK-STAT signaling is tightly regulated, including negative regulation by USP18, SOCS1, SOCS3, and ISG15.

STAT3: um Fator de Transcrição Pleiotrópico

STAT3 é expresso e ativado por múltiplos ligantes:

- Cadeia γ c: IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21
- gp130: IL-6, IL-11, oncostatina M, LIF
- Receptor de IL-10
- Interferons tipo I e II, IL-12, IL-23
- G-CSF/GM-CSF, FLT3L e diversos hormônios

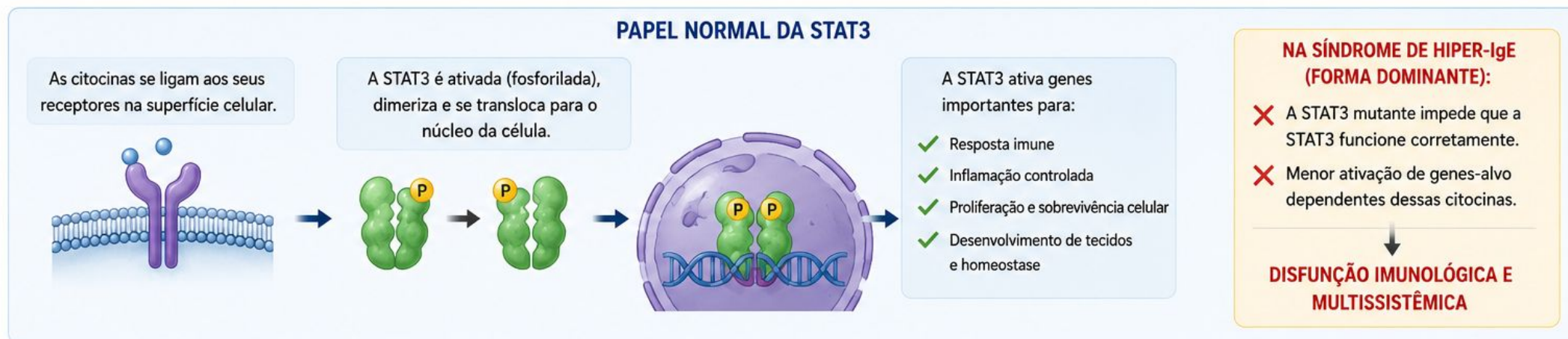
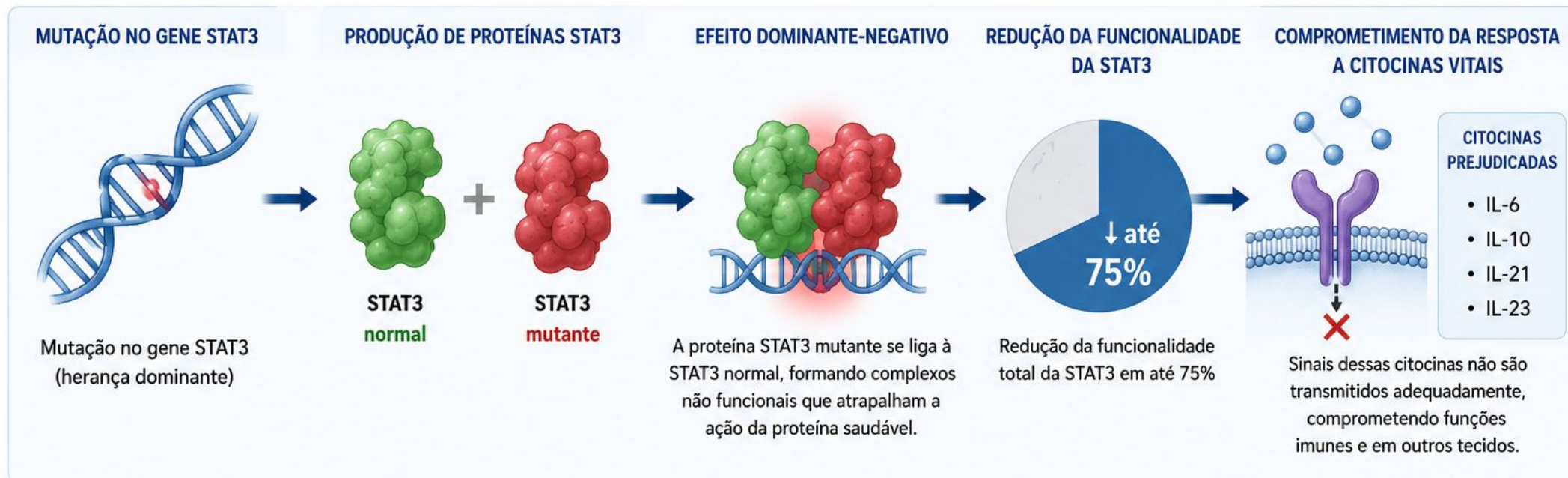
Por isso mutações dominante-negativas em STAT3 causam doença multissistêmica: sistema imune, tecido conjuntivo, ossos e dentes.

MECANISMO DOMINANTE-NEGATIVO

- STAT3 precisa formar homo/heterodímeros para ativar a transcrição.
- Um único alelo mutado reduz em até 75% o pool de dímeros funcionais.
- ~150 variantes patogênicas descritas, na maioria missense, afetando os domínios DNA-binding, SH2 e transativação (TA).
- Não há correlação genótipo-fenótipo clara por localização do domínio.

O DEFEITO GENÉTICO E O EFEITO DOMINANTE-NEGATIVO

A STAT3 é uma proteína essencial que atua como mensageiro (fator de transcrição) para que diversas citocinas regulem o sistema imune e outros tecidos.



EM RESUMO: A mutação no STAT3 causa um efeito dominante-negativo que reduz drasticamente sua função, prejudicando a sinalização de citocinas essenciais como IL-6, IL-10, IL-21 e IL-23.

Consequências Celulares da Perda de STAT3

Células Th17

Redução acentuada de células Th17 produtoras de IL-17, explicando a suscetibilidade a *Candida* e infecções bacterianas extracelulares.

Neutrófilos/quimiotaxia

Defeitos na resposta inflamatória contribuem para abscessos “frios”, sem sinais clássicos de inflamação.

Crosstalk STAT1/STAT3

Hiperativação compensatória de STAT1 altera o equilíbrio Th1/Th17 e contribui para a disfunção imune.

Células B

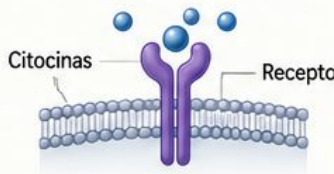
Falha na diferenciação de células B naive em plasmablastos secretores de Ig via IL-21/IL-21R/STAT3 — déficit de memória B e resposta vacinal pobre.

2

FALHA NA RESPOSTA CONTRA BACTÉRIAS E FUNGOS (DEFICIÊNCIA DE Th17)

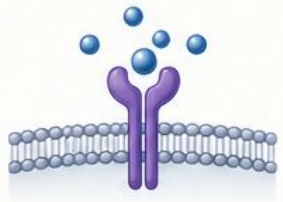
A sinalização da STAT3 é obrigatória para a diferenciação dos linfócitos Th17.

SINALIZAÇÃO NORMAL VIA STAT3

- 1 Citocinas (ex.: IL-6, IL-1 β , IL-23, TGF- β) se ligam aos seus receptores.

- 2 Ativação da STAT3 (fosforilação).

- 3 STAT3 ativa genes que induzem a diferenciação de linfócitos Th17.


DEFICIÊNCIA DE STAT3 (NA SÍNDROME DE HIPER-IgE)

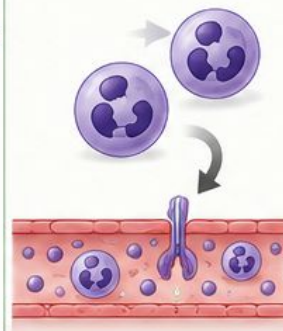
- Citocinas se ligam aos receptores normalmente.
- 
- STAT3 disfuncional (não é ativada adequadamente).
- Falha na diferenciação de linfócitos Th17.
- 
- Poucas células Th17 produzidas

FALTA DE CITOCINAS DEFENSORAS

Menos células Th17 → Baixos níveis de citocinas Th17

IL-17

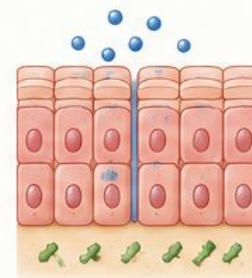
Recruta e ativa neutrófilos para o local da infecção.



Recrutamento de neutrófilos

IL-22

Estimula células da pele e dos pulmões a produzirem peptídeos antimicrobianos.



Produção de peptídeos antimicrobianos

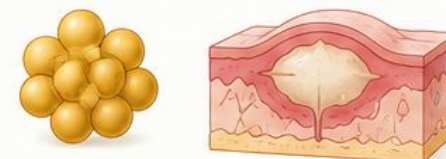
IL-17 e IL-22 trabalham juntas para defender barreiras mucocutâneas contra microrganismos.

CONSEQUÊNCIA CLÍNICA

Falha na produção de IL-17 e IL-22 leva a defesa ineficaz contra bactérias e fungos na pele e mucosas.

SUSCETIBILIDADE A:

Staphylococcus aureus
(causando "abscessos frios")



- Infecções cutâneas recorrentes
- Abscessos profundos, pouco inflamatórios ("frios")

Candidíase mucocutânea



- Candidíase oral persistente
- Infecções fúngicas recorrentes em pele e mucosas



EM RESUMO: A deficiência de STAT3 impede a formação de células Th17 e a produção de IL-17 e IL-22.

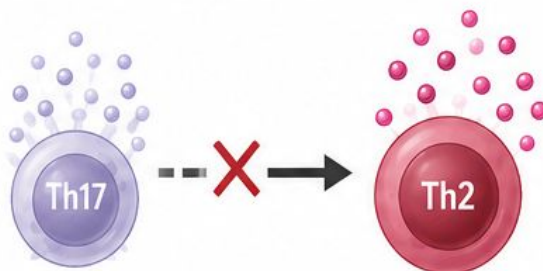
Sem essas citocinas, o organismo não consegue recrutar neutrófilos nem produzir peptídeos antimicrobianos adequadamente, ficando vulnerável a infecções por bactérias (como *Staphylococcus aureus*) e fungos (como *Candida*).

O PARADOXO DO IgE ELEVADO (DESVIO PARA Th2)

A perda da função da STAT3 causa um desvio da resposta imune para a via Th2.

VIA Th2 ATIVADA

Excesso de citocinas Th2



Citocinas Th2 aumentadas

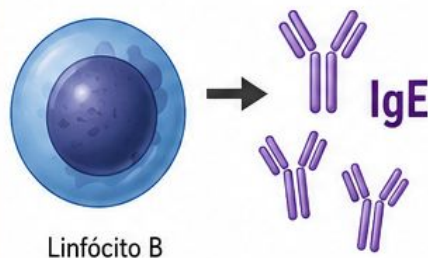
- IL-4
- IL-13

Efeito

Essas citocinas estimulam os linfócitos B a trocarem de classe e produzirem IgE em massa.

PRODUÇÃO DE IgE

IL-4 e IL-13 estimulam os linfócitos B a trocarem de classe e produzirem IgE em massa.



Níveis extraordinariamente elevados de IgE (sérico)



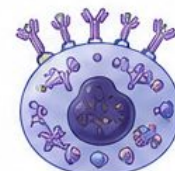
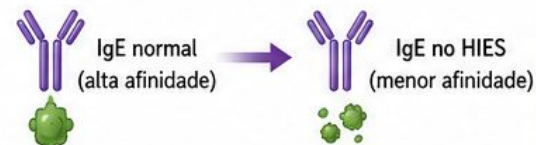
CONSEQUÊNCIAS CLÍNICAS



Apesar dos níveis elevados de IgE, pacientes com HIES apresentam **menores taxas** de doenças atópicas, como anafilaxia e dermatite atópica, quando comparados a indivíduos controles com níveis de IgE semelhantes.

Isso ocorre, em parte, porque a produção de IgE é anormal, sendo produzida em grandes quantidades, porém com **menor afinidade** aos alérgenos.

IgE com menor afinidade aos alérgenos



Maior ligação ao alérgeno
Maior ativação do mastócito
Maior liberação de mediadores



Menor ligação ao alérgeno
Menor ativação do mastócito
Menor liberação de mediadores

Resultado clínico

- ✓ Menor frequência de anafilaxia
- ✓ Menor frequência de dermatite atópica
- ✓ Menor gravidade de manifestações alérgicas



O desvio para Th2 explica os altos níveis de IgE e o eczema, mas a **menor afinidade da IgE** pelos alérgenos em parte protege contra doenças atópicas graves.



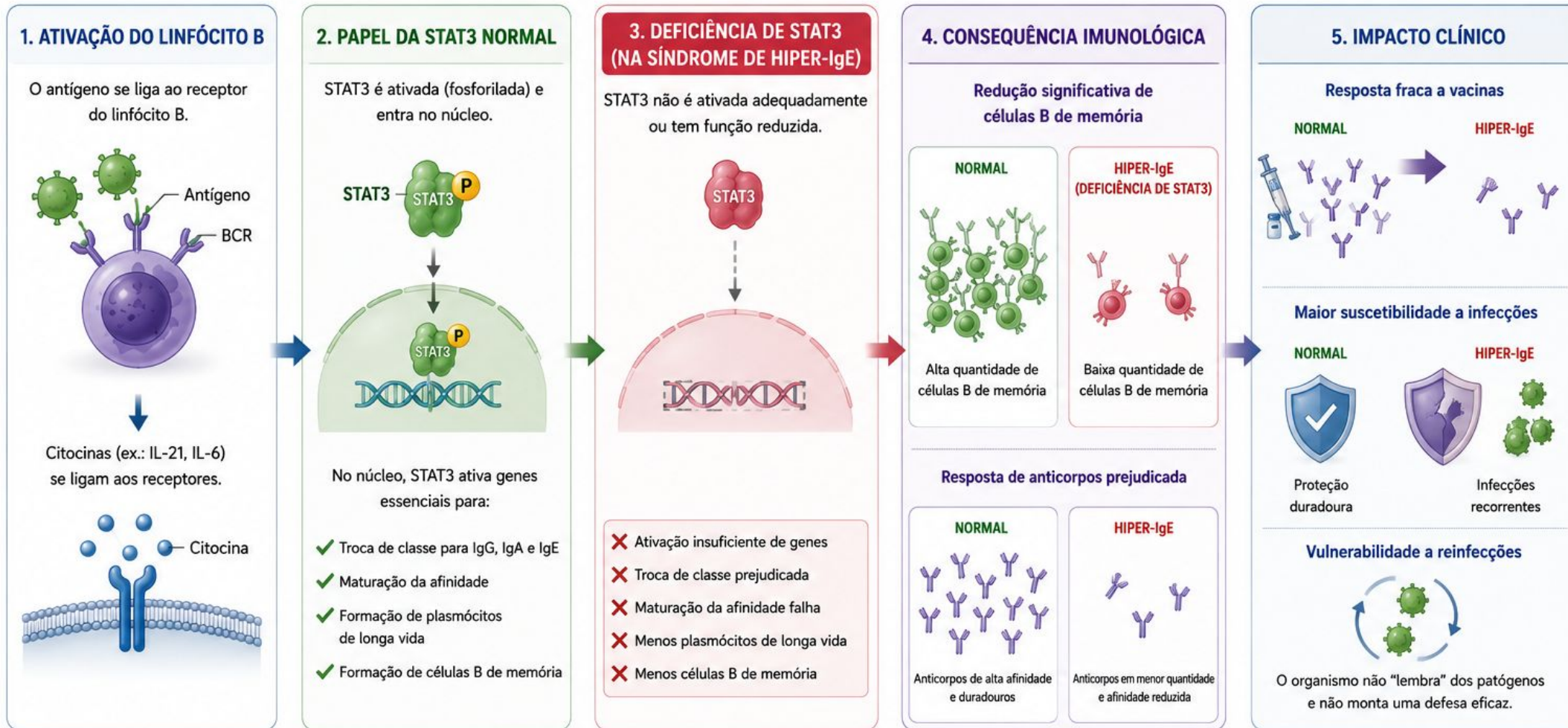
Em resumo:

A deficiência da STAT3 desvia a resposta imune para Th2, aumentando IL-4/IL-13 e IgE em altos níveis. Contudo, essa IgE é funcionalmente menos eficaz na ligação aos alérgenos, reduzindo o risco de manifestações atópicas graves.

4

DEFEITOS NA MEMÓRIA IMUNOLÓGICA (LINFÓCITOS B)

A STAT3 é essencial para que os linfócitos B “aprendam” e se tornem células de memória ou produtoras de anticorpos de alta afinidade.



EM RESUMO

A STAT3 é fundamental para a formação de células B de memória e produção de anticorpos eficazes. Na síndrome de Hiper-IgE (deficiência de STAT3), há redução de células B de memória e produção de anticorpos de baixa qualidade, resultando em respostas fracas a vacinas e infecções naturais, deixando o paciente vulnerável a reinfecções.

CONSEQUÊNCIA FINAL



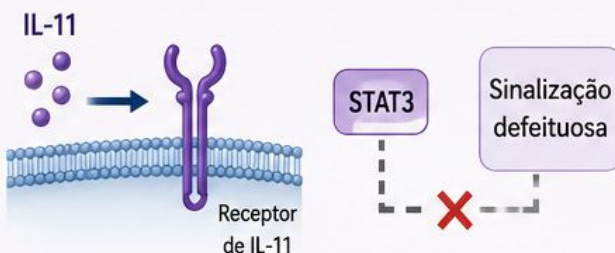
- Resposta imunológica fraca
- Infecções de repetição
- Necessidade de tratamentos prolongados e medidas preventivas

MANIFESTAÇÕES NÃO IMUNOLÓGICAS (OSSOS, DENTES E VASOS)

A STAT3 não atua apenas no sistema imune; ela é fundamental para o desenvolvimento de tecidos conjuntivos e esqueléticos.

DENTES

A falha na sinalização da citocina **IL-11 via STAT3** impede a reabsorção adequada das raízes dos dentes de leite, levando à sua retenção.



NORMAL

Reabsorção da raiz
→ Dente de leite cai no tempo adequado



HIPO- IgE (STAT3)

Falha na reabsorção da raiz
→ Retenção do dente de leite



ESQUELETO

Defeitos na sinalização óssea resultam em **escoliose**, **hiperextensibilidade das articulações** e **osteoporose**, o que causa fraturas após traumas mínimos.

ESCOLIOSE



HIPEREXTENSIBILIDADE ARTICULAR



OSTEOPOROSE E FRATURAS



Redução da formação/remoção óssea e da qualidade do tecido ósseo.
→ Fraturas com traumas mínimos

VASOS SANGÜÍNEOS

A STAT3 participa da remodelação vascular, e sua deficiência pode levar a **tortuosidade** das artérias e formação de **aneurismas**.

STAT3



Remodelação vascular defeituosa

ARTÉRIA NORMAL



HIPO- IgE (STAT3)

Tortuosidade das artérias e formação de aneurismas



Consequências clínicas:

- Risco de ruptura de aneurismas
- Isquemia tecidual
- Acidentes vasculares



As manifestações não imunológicas da síndrome de Hiper-IgE destacam o papel essencial da STAT3 no desenvolvimento e manutenção de múltiplos tecidos do organismo.

Por que a IgE está tão elevada?

- IL-6/STAT3/ZNF341 restringem fisiologicamente a produção de IgE.
- Na deficiência de STAT3, essa via de contenção é perdida, favorecendo a troca de classe para IgE.
- Células T CD4+ de memória produzem excesso de IL-4, IL-5 e IL-13 (padrão Th2), impulsionando diretamente a troca de classe para IgE nas células B.
- Apesar da IgE elevada, a degranulação de mastócitos é prejudicada — por isso a atopia clínica é menos frequente do que se esperaria pelos níveis de IgE.

FAIXAS DE IgE SÉRICA (comparativo)

STAT3 DN / ZNF341 (AR)	5.000 – 100.000 UI/mL
IL6ST (DN)	Elevada, porém < STAT3
IL-21R deficiente	3 – 5.000 UI/mL (mediana ~1.055)
STAT6 GOF	Frequentemente > 5.000 UI/mL
Saudáveis	50 – 200 ng/mL

Manifestações Imunológicas

Início neonatal

Exantema
(frequentemente
diagnosticado como
pustulose eosinofílica)
evoluindo para
dermatite eczematoide.

Abscessos “frios”

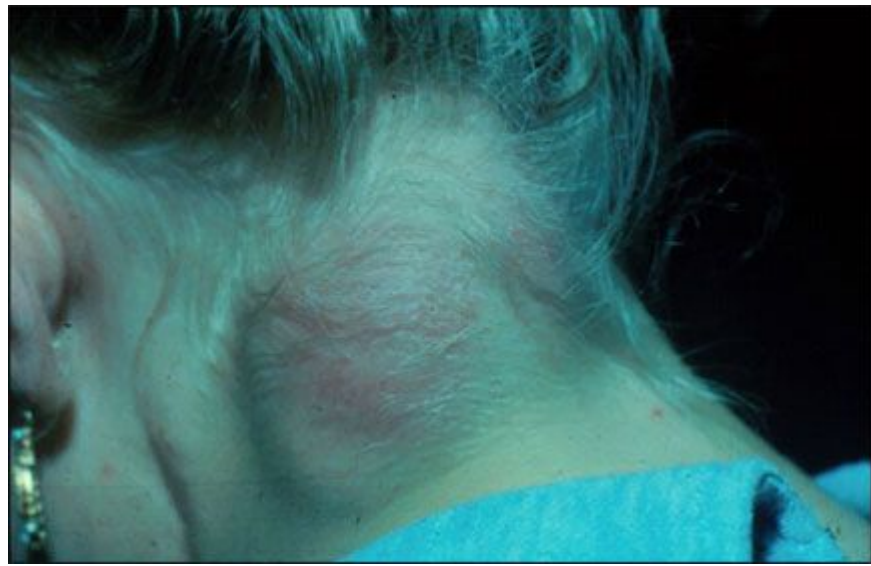
Abscessos estafilocócicos
recorrentes com pouca
resposta inflamatória
(eritema, calor e dor
mínimos).

Pneumonias recorrentes

S. aureus, *S.*
pneumoniae, *H.*
influenzae; cicatrização
anômala leva a
pneumatocelos e
bronquiectasias.

Candidíase mucocutânea

Acomete orofaringe,
unhas e mucosa vaginal
— reflete o déficit de
células Th17.



Manifestações Não Imunológicas — Face, Ossos e Dentes



Face característica — Assimetria facial, testa proeminente, nariz largo, poros dilatados — emerge tipicamente na adolescência.

Palato e mucosa oral — Palato ogival, cristas palatinas proeminentes.

Retenção de dentes decíduos — Falha de esfoliação; desenvolvimento dos dentes permanentes é normal após extração.

Escoliose — Desenvolve-se ao longo da infância/adolescência; pode requerer correção cirúrgica.



Fraturas com trauma mínimo — Osteopenia/osteoporose desde a infância.

Hiperextensibilidade articular — Presente em cerca de 1/3 dos pacientes; predispõe a doença articular degenerativa.

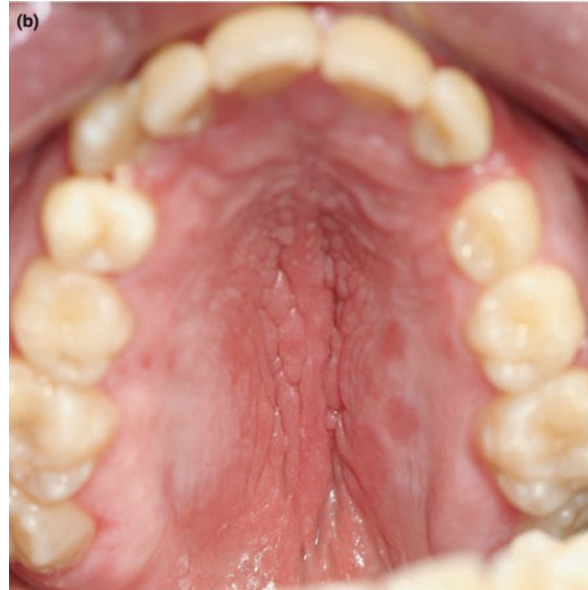
Craniossinostose leve — Crânio com aspecto de “cobre batido” em radiografias.



Uptodate



Freeman et al. 2008



Manifestações Vasculares e Gastrointestinais



VASCULOPATIA

- Tortuosidade e aneurismas de artérias de médio calibre (coronárias e intracranianas) em ~50–70% dos pacientes.
- Sequelas clínicas são infrequentes, mas incluem infarto do miocárdio e hemorragia subaracnóidea.
- RM de crânio: malformação de Chiari tipo 1 em ~20% e hiperintensidades focais em substância branca em ~70% — geralmente assintomáticas.



TRATO GASTROINTESTINAL

- DRGE e dismotilidade esofágica em >50% dos pacientes; esofagite eosinofílica frequente à endoscopia.
- Divertículos em idade jovem, podendo associar-se a perfuração intestinal espontânea.
- Infecções fúngicas do TGI (histoplasmose, Cryptococcus, Coccidioides) — infrequentes, porém graves.
- Sangramentos por aneurismas e lesões de Dieulafoy.

Achados Laboratoriais

Exame	Achado típico
IgE sérica total	Extremamente elevada (>2.000 UI/mL); IgE alérgeno-específica também aumentada, porém de baixa afinidade
Eosinófilos	Eosinofilia (>700/μL) em >90% dos pacientes
Linfócitos T/B de memória	Redução de células T e B de memória circulantes
Th17	Ausência quase completa de células Th17 produtoras de IL-17
IgA, IgM, IgG totais	Geralmente normais — porém resposta de anticorpo específico é deficiente
Outros	Anemia e/ou neutropenia ocasionais

STAT3 — SHE Autossômica Dominante (Tipo 1)

SUSPEITAR DE STAT3-HIES QUANDO:

- Exantema neonatal e/ou eczema persistente na infância
- Abscessos cutâneos recorrentes, com pouca inflamação
- Pneumonias com formação de cistos/pneumatocelos
- Candidíase mucocutânea
- ≥ 3 dentes decíduos retidos, escoliose, fraturas, hiperextensibilidade, face típica, palato ogival
- IgE > 2.000 UI/mL + eosinofilia + Th17 ausente

Confirmação Molecular / Genética



- Diagnóstico definitivo: variante patogênica heterozigota dominante-negativa em STAT3 (sequenciamento gênico).
- Sequenciamento detecta >99% das variantes; deleções/duplicações intragênicas são raras (mecanismo dominante-negativo).
- Opção 1 — Fenótipo sugestivo: gene único (STAT3) ou painel multigênico dirigido.
- Opção 2 — Fenótipo atípico: sequenciamento de exoma/genoma completo.
- Sem correlação genótipo-fenótipo clara — cada variante deve ser interpretada individualmente quanto à patogenicidade.

ATENÇÃO CLÍNICA

Pacientes com mosaicismo somático em STAT3 podem apresentar fenótipo mais brando e serem subdiagnosticados. Familiares de casos aparentemente “de novo” devem ser avaliados clinicamente e/ou geneticamente, considerando mosaicismo germinativo parental.

DOCK8 — SHE Autossômica Recessiva (Tipo 2)

Compartilha eczema e infecções recorrentes de pele/pulmão com a STAT3-SHE, mas SEM as alterações esqueléticas/dentárias e sem pneumatoceles.

Infecções virais cutâneas disseminadas: molusco contagioso, HSV, HPV.

1

Vasculopatia autoimune
com acometimento de
SNC

2

Risco aumentado de
linfoma e carcinoma
espinocelular

3

Linfopenia progressiva;
IgM baixa/indetectável

4

TCTH é curativo e
indicado precocemente

Outras Causas Genéticas de SHE

ZNF341

AR

Regula a autoindução de STAT3; fenótipo semelhante porém mais brando, com resposta inflamatória preservada.

IL6R

AR

Poucos casos; IgE elevada mais modesta, resposta de fase aguda reduzida.

TYK2

AR

Fenótipo variável — de SHE-símile a suscetibilidade micobacteriana sem SHE.

IL6ST (gp130)

AR (LOF) /
AD (DN)

Receptor comum de IL-6/IL-11; forma AR associa-se a craniossinostose.

PGM3

AR

Defeito de glicosilação; associa-se a disfunção neurocognitiva e citopenias.

STAT6 (GOF)

AD

Doença alérgica grave (não é SHE clássica): dermatite atópica grave, anafilaxias, IgE >5.000 U/mL.

STAT3-SHE vs ZNF341 vs IL6ST-SHE

Característica	STAT3 DN	ZNF341 (AR)	IL6ST (DN)
IgE sérica	Muito elevada	Elevada (similar)	Elevada (menor)
Bronquiectasia/pneumatocele	Comum	Menos comum	Presente
Início da dermatite atópica	Precoce	Mais tardio	Precoce
Anomalias vasculares	Presentes	Não descritas	Não bem descrita
Resposta inflamatória	Reduzida (abscesso “frio”)	Preservada	Variável
Craniossinostose/escoliose	Presentes	Reduzida frequência	Presentes

Doenças com IgE Elevada — Visão Geral

Condição	Gene(s)	Herança	Diferencia de STAT3-SHE por
Dermatite atópica grave	FLG, CARD14	AD/AR	Ausência das demais características de SHE; alergias mais graves
Síndrome de Omenn	RAG1/2, DCLRE1C	AR	Apresentação neonatal mais grave; linfadenopatia, hepatoesplenomegalia
DOCK8 (SHE-AR)	DOCK8	AR	Infecções virais cutâneas, malignidade, vasculopatia com SNC; sem retenção dentária
Síndrome de Wiskott-Aldrich	WAS	XL	Trombocitopenia com plaquetas pequenas; autoimunidade
Síndrome de Netherton	SPINK5	AR	Tricorrexe invaginada (“bambu”); enteropatia
Deficiência de ZNF341	ZNF341	AR	Fenótipo mais brando; resposta inflamatória preservada

Princípios Gerais de Manejo

Não há terapia curativa disponível para a maioria das formas de SHE. O manejo é multidisciplinar, focado na prevenção de infecções e no controle das manifestações de cada órgão.

Profilaxia antimicrobiana

Antibiótico anti-estafilocócico contínuo (ex.: SMX/TMP 2x/dia); antifúngico se bronquiectasia/pneumatocele.

Tratamento precoce e agressivo

Iniciar antibioticoterapia ao primeiro sinal de infecção — sinais sistêmicos podem ser mínimos.

Cuidados de pele

Banhos de hipoclorito diluído, clorexidina, emolientes e anti-histamínicos para prurido.

Acompanhamento multidisciplinar

Alergia/imunologia, pneumologia, ortopedia, odontologia, cardiologia e genética clínica.

Manejo Dermatológico

- Banhos de hipoclorito de sódio diluído ($\frac{1}{2}$ –1 xícara de água sanitária por banheira, 3x/semana) — hidratação adequada da pele após o banho.
- Antissepsia com clorexidina; natação frequente em piscina clorada.
- Anti-histamínicos H1 (ex.: hidroxizina) para controle do prurido, apesar da disfunção de degranulação mastocitária.
- Emolientes e corticosteroides tópicos para o eczema.
- Doença refratária: omalizumabe (anti-IgE) ou dupilumabe (anti-IL-4R α).

Ponto de atenção médico-legal: casos de eczema grave já geraram notificações equivocadas de negligência/maus-tratos por equipes de saúde. A orientação e o registro claro da doença de base são fundamentais para proteger a família.

Manejo Pulmonar



- Profilaxia com SMX/TMP 2x/dia direcionada a *S. aureus* e outras bactérias piogênicas.
- Em áreas endêmicas para *Coccidioides*, considerar antifúngico profilático (fluconazol).
- Bronquiectasia/pneumatocele: ampliar cobertura para gram-negativos (*Pseudomonas*) e fungos (*Aspergillus*) em infecções agudas; considerar azitromicina para reduzir exacerbações.
- Técnicas de higiene brônquica: fisioterapia respiratória, dispositivos de clearance de vias aéreas, nebulização com salina hipertônica.
- Imunoglobulina IV/SC pode reduzir frequência de pneumonias, especialmente se resposta vacinal específica deficiente.

Saúde Óssea, Dental e Vascular

ÓSSEO / DENTAL

- Otimizar ingestão de cálcio e vitamina D.
- Bisfosfonatos: podem melhorar densidade óssea, mas o efeito sobre fraturas é incerto.
- Avaliação ortopédica seriada para escoliose ao longo da adolescência.
- Monitoramento odontológico a cada 6–12 meses para remoção oportuna de dentes decíduos retidos.

VASCULAR

- Controle otimizado da pressão arterial.
- Otimizar fatores de risco modificáveis para doença coronariana (hipertensão, dislipidemia).
- Antiagregação/anticoagulação pode ser considerada em aneurismas coronarianos significativos — ponderar risco de hemoptise por infecção pulmonar fúngica/bacteriana.
- Rastreio de aneurismas coronarianos e cerebrais a cada 3 anos na vida adulta.

Terapias-Alvo e Biológicos

Fármaco	Alvo	Indicação principal
Omalizumabe	Anti-IgE	Dermatite eczematosa refratária em SHE
Dupilumabe	Anti-IL-4Rα (bloqueia IL-4/IL-13)	STAT3-SHE, IL6ST-DN, ZNF341, STAT6-GOF — reduz IgE e melhora dermatite/asma/prurido
Tocilizumabe	Anti-receptor de IL-6	STAT3 GOF — estabiliza hepatite autoimune, linfoproliferação, enteropatia
Inibidores de JAK (ruxolitinibe, tofacitinibe, baricitinibe)	JAK1/JAK2 ou JAK1/JAK3	STAT1 GOF, STAT3 GOF, STAT6 GOF, JAK1 GOF, SOCS1, USP18, ISG15 — controle amplo da desregulação imune

Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH)



- STAT3-SHE clássica: papel ainda incerto. Relatos iniciais mostraram falha em normalizar IgE e progressão de manifestações não imunes; publicações mais recentes mostram melhora de infecções e função pulmonar em alguns pacientes.
- DOCK8: TCTH é o tratamento de escolha, com bons resultados quando realizado precocemente.
- STAT3 GOF (doença de desregulação imune): TCTH é a única cura, indicada em enteropatia grave, citopenias e HLH refratários — sobrevida global reportada de ~62%.
- Inibidores de JAK podem ser usados como ponte para o TCTH, reduzindo a atividade inflamatória pré-transplante.

Vigilância e Rastreamento Periódico

Sistema	Avaliação	Frequência
Pele	Exame dermatológico e cultura de lesões	Conforme necessário
Pulmonar	Imagem torácica, cultura de escarro	Alto índice de suspeição; se sintomas
Esquelético	Avaliação de escoliose	Durante toda a adolescência
Dental	Monitorar erupção de dentes permanentes	A cada 6–12 meses (infância)
Vascular	AngioRM cerebral / AngioTC ou AngioRM coronária	A cada 3 anos (adultos)
Linfoproliferativo	Palpação de linfonodos, exame físico	Anualmente (risco de linfoma)

Complicações Pulmonares

Principal causa de morbimortalidade na STAT3-SHE: dano pulmonar estrutural progressivo levando a infecção secundária grave.

Pneumatocelos e bronquiectasias

Resultam da cicatrização anômala de pneumonias recorrentes.

Infecção fúngica secundária

Aspergillus (mais comum) coloniza cavidades; pode causar hemoptise maciça por invasão vascular.

Infecção por gram-negativos

Pseudomonas em vias aéreas estruturalmente danificadas.

Hemoptise

Principal causa de óbito — invasão vascular fúngica ou infecção bacteriana grave.

Complicações Vasculares e Neoplásicas

VASCULARES

- Infarto do miocárdio relacionado a aneurismas coronarianos.
- Hemorragia subaracnóidea por aneurisma intracraniano.
- Sangramento gastrointestinal por aneurismas viscerais e lesões de Dieulafoy.

NEOPLÁSICAS

- Linfoma ocorre em cerca de 7% dos pacientes com SHE — a malignidade mais comum.
- Responde bem a quimioterapia-padrão quando diagnosticado.
- Autoimunidade pode ocorrer (rara): doença lupus-like, alopecia, artrite, nefrite.

Complicações Gastrointestinais e Considerações na Gravidez

GASTROINTESTINAIS

- Perfuração intestinal espontânea, por vezes associada a divertículos.
- Disseminação de infecções fúngicas (histoplasmose) pode mimetizar doença inflamatória intestinal.

GRAVIDEZ

- Suspensão de antimicrobianos profiláticos costuma ser considerada durante a gestação, podendo aumentar o risco de infecção.
- Risco de piora da doença pulmonar pós-parto (uso limitado de antimicrobianos, atraso diagnóstico radiográfico, clearance pulmonar prejudicada).
- Discutir riscos individualizados com gestantes com comprometimento pulmonar, escoliose grave ou outras complicações.

Evolução e Sobrevida



- Sobrevida melhorou substancialmente com diagnóstico precoce e profilaxia antimicrobiana — a maioria dos pacientes hoje vive até a sexta década ou além.
- Penetrância é considerada completa; variabilidade intrafamiliar é mínima na STAT3-SHE.
- Principais determinantes de morbimortalidade: dano pulmonar estrutural, infecções fúngicas/gram-negativas invasivas e linfoma.
- Formas de desregulação imune (STAT1/STAT3 GOF) têm curso mais grave, exigindo imunossupressão/imunomodulação contínua; TCTH permanece a única cura, com riscos relevantes.

Aconselhamento Genético



- Herança autossômica dominante na STAT3-SHE — maioria dos casos é de novo (esporádica).
- Cada filho de indivíduo afetado tem 50% de chance de herdar a variante patogênica.
- Avaliar pais quanto a mosaicismo germinativo mesmo quando a variante não é detectada no sangue periférico.
- Testagem pré-natal e diagnóstico genético pré-implantacional são possíveis uma vez identificada a variante familiar.
- Formas autossômicas recessivas (DOCK8, ZNF341, PGM3, IL6R) exigem avaliação de heterozigose em ambos os genitores.

O que as SHE Ensinam Sobre Imunidade Humoral

- Estudos com erros inatos da imunidade (Tangye et al.) demonstraram que, apesar de múltiplas citocinas ativarem STAT3 in vitro, apenas a via IL-21/IL-21R/γc/STAT3 é não redundante para gerar células B de memória humanas in vivo.
- Pacientes com STAT3-SHE e ZNF341-deficientes mostram redução de células B de memória e falha na diferenciação de plasmablastos em resposta à IL-21.
- Esse déficit explica a combinação paradoxal de imunodeficiência humoral funcional (má resposta vacinal) com hipergamaglobulinemia E.
- Esses achados fundamentam o uso racional de imunoglobulina de reposição e orientam o desenvolvimento de terapias-alvo (jakinibs, anti-IL-6, anti-IL-4Rα).

PONTOS CHAVES

- 1 SHE é um grupo heterogêneo de EII unido pela tríade IgE elevada + eczema + infecções recorrentes.
- 2 STAT3 (dominante-negativo) é a causa mais comum e gera doença multissistêmica (imune, esquelética, dental, vascular, GI).
- 5 Manejo é preventivo (profilaxia antimicrobiana) e cada vez mais direcionado (dupilumabe, tocilizumabe, jakinibs).
- 6 TCTH é curativo para a imunodeficiência, mas seu papel na doença clássica de STAT3-SHE permanece em debate.
- 7 Prognóstico melhorou muito — sobrevida hoje frequentemente ultrapassa a sexta década.

Referências Principais

- [1] Hsu AP, Davis J, Puck JM, Holland SM, Freeman AF. STAT3 Hyper IgE Syndrome. In: GeneReviews®. University of Washington, Seattle; 2010 [updated 2020].
- [2] Bonilla FA, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. 2015;136(5):1186-1205 (seção Hyper-IgE syndromes).
- [3] Chaimowitz NS, Smith MR, Forbes Satter LR. JAK/STAT defects and immune dysregulation, and guiding therapeutic choices. Immunol Rev. 2024;322:311-328.
- [4] Tangye SG, Mackie J, Pathmanandavel K, Ma CS. The trajectory of human B-cell function, immune deficiency, and allergy revealed by inborn errors of immunity. Immunol Rev. 2023;00:1-21.
- [5] Goudouris, Ekaterini Simões; OLIVA-ALONSO, Maria Luiza (coord.). *Imunodeficiências primárias: ou erros inatos da imunidade*. Colaboração de Albertina Varandas Capelo et al. Rio de Janeiro, ASBAI, {2023}.
- [6] Forte, W. C. N. *Imunologia – do básico ao aplicado*. 3. ed. São Paulo; Rio de Janeiro; Belo Horizonte: Atheneu, 2015.