



Síndrome de hiper-IgE associada a variante heterozigótica em STAT3 em paciente pediátrico

Hyper-IgE syndrome associated with a heterozygous STAT3 variant in a pediatric patient

Luiz Fernando Jobim^{1,2} , Mariana Jobim Wilson² , Gabriel Jobim Wilson³

RESUMO

A síndrome de Hiper-IgE (HIES) é uma imunodeficiência primária rara caracterizada por níveis elevados de imunoglobulina E (IgE), dermatite crônica e infecções recorrentes, sendo a forma autossômica dominante associada a variantes no gene STAT3. Relatamos o caso de paciente pediátrico com dermatite crônica, candidíase oral recorrente, infecções pulmonares de repetição, pneumonia necrotizante, aspergilose pulmonar e retenção prolongada de dentes decíduos. A investigação molecular por sequenciamento completo do exoma identificou variante heterozigótica rara em STAT3 (c.1861T>C; p.Phe621Leu), classificada como variante de significado incerto (VUS). O conjunto dos achados clínicos, imunológicos e moleculares reforçou o diagnóstico de síndrome de hiper-IgE associada ao STAT3, embora a ausência de estudo de segregação familiar e de ensaios funcionais impeça estabelecer relação causal definitiva entre a variante identificada e o fenótipo observado. O caso destaca a importância da integração entre avaliação clínica detalhada e análise genética na investigação de imunodeficiências primárias com variantes de significado incerto.

Descritores: Síndrome de hiper-IgE; imunodeficiência primária; STAT3; linfócitos Th17; relato de caso; variação genética.

ABSTRACT

Hyper-IgE syndrome (HIES) is a rare primary immunodeficiency characterized by elevated immunoglobulin E (IgE) levels, chronic dermatitis, and recurrent infections. The autosomal dominant form is associated with variants in the STAT3 gene. We report a pediatric patient with chronic dermatitis, recurrent oral candidiasis, recurrent pulmonary infections, necrotizing pneumonia, pulmonary aspergillosis, and prolonged retention of primary teeth. Molecular investigation using whole-exome sequencing identified a rare heterozygous STAT3 variant (c.1861T>C; p.Phe621Leu), classified as a variant of uncertain significance (VUS). The combination of clinical, immunological, and molecular findings reinforced the diagnostic suspicion of STAT3-associated Hyper-IgE syndrome, although the absence of family segregation studies and functional assays precluded establishing a definitive causal relationship between the identified variant and the observed phenotype. This case highlights the importance of integrating detailed clinical evaluation with genetic analysis in the investigation of primary immunodeficiencies involving variants of uncertain significance.

Keywords: Hyper-IgE syndrome; primary immunodeficiency; STAT3, Th17 cells; case report; genetic variation.

¹Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Departamento de Medicina Interna - Porto Alegre, RS, Brasil.

²Clínica Jobim de Alergia e Imunologia - Porto Alegre, RS, Brasil.

³Faculdade de Ciências da Saúde Moinhos de Vento - Porto Alegre, RS, Brasil.

Copyright © 2026 Autores. Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença *Creative Commons Attribution* (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

Introdução

A síndrome de hiper-IgE (HIES), também conhecida como síndrome de Job, é uma imunodeficiência primária rara caracterizada por dermatite crônica, níveis elevados de imunoglobulina E (IgE) e infecções bacterianas e fúngicas recorrentes^{1,2}. A forma autossômica dominante da doença (STAT3-HIES) decorre de variantes no gene *STAT3*, descritas em 2007, que estabeleceram a base molecular da síndrome e permitiram melhor compreensão de sua fisiopatologia^{3,4}.

A condição apresenta elevada raridade, com estimativas inferiores a um caso por milhão de indivíduos. Coortes internacionais descrevem apenas algumas centenas de pacientes diagnosticados, podendo permanecer sub diagnosticada em razão da ampla variabilidade fenotípica^{2,5}. Além das manifestações infecciosas, alterações não imunológicas — particularmente retenção prolongada de dentes de leite (decíduos), fácies característica e anormalidades esqueléticas — constituem marcadores clínicos importantes para a suspeita diagnóstica². O escore clínico proposto por Grimbacher e colaboradores constitui uma ferramenta amplamente utilizada para estimar a probabilidade diagnóstica da síndrome de Hiper-IgE associada ao *STAT3*, combinando manifestações clínicas, laboratoriais e alterações esqueléticas e dentárias características^{6,7}.

As variantes associadas à *STAT3*-HIES atuam predominantemente por mecanismo dominante-negativo, no qual a proteína mutada mantém capacidade de interação molecular, porém apresenta atividade transcricional prejudicada e interfere na função do alelo normal durante a formação de dímeros funcionais. Como a ativação do *STAT3* depende da dimerização para translocação nuclear e regulação gênica, a presença da proteína mutante reduz de maneira desproporcional a sinalização global da via, resultando em comprometimento imunológico mesmo em heterozigose³⁻⁵.

STAT3 desempenha papel central na diferenciação de linfócitos T CD4⁺ em células Th17 e na manutenção da imunidade mucocutânea. A disfunção dessa via reduz a produção de IL-17 e IL-22, comprometendo o recrutamento de neutrófilos e a defesa contra infecções fúngicas⁸⁻¹⁰.

Com a ampla utilização do sequenciamento de nova geração, tornou-se frequente a identificação de variantes genéticas cujo significado clínico não pode ser determinado de forma imediata. As diretrizes do *American College of Medical Genetics and Genomics* e

da *Association for Molecular Pathology* (ACMG/AMP) classificam as variantes em cinco categorias: benigna, provavelmente benigna, variante de significado incerto (VUS), provavelmente patogênica e patogênica. Nesse contexto, variantes classificadas como VUS representam um desafio diagnóstico, pois não podem ser consideradas nem benignas, nem patogênicas de forma conclusiva. Nesses casos, a integração entre dados clínicos, imunológicos e moleculares torna-se fundamental para orientar a interpretação dos achados e direcionar futuras investigações^{11,12}.

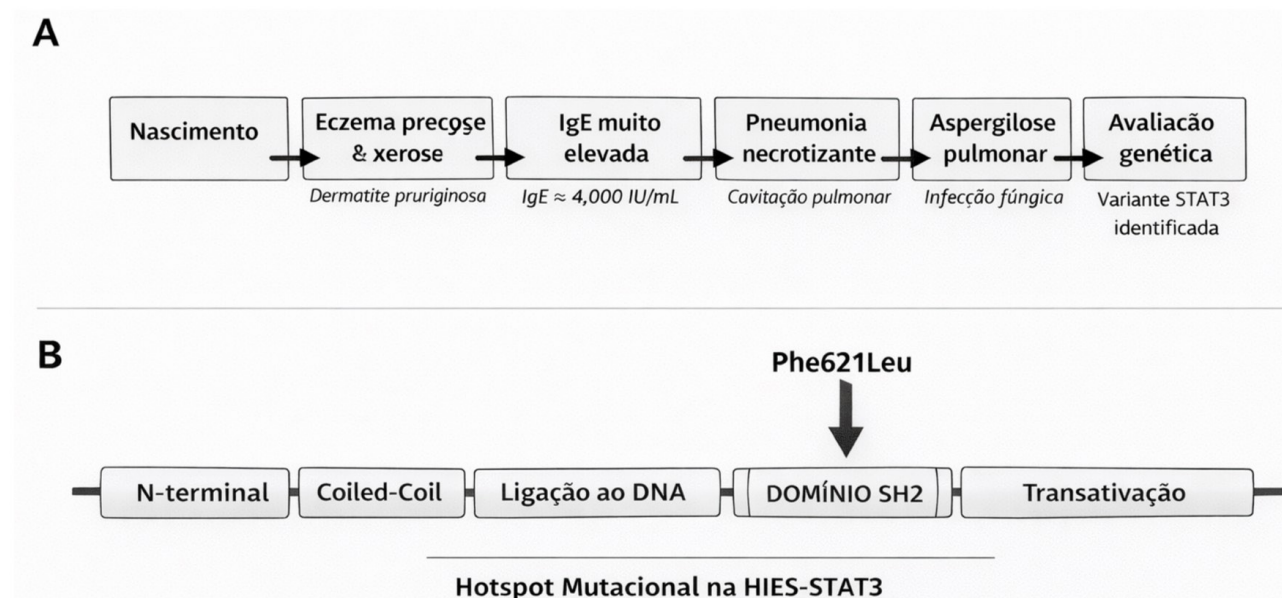
Relato do caso

Paciente masculino, 8 anos, com história desde a primeira infância de dermatite crônica e infecções bacterianas e fúngicas recorrentes, incluindo episódios repetidos de candidíase oral. Ao exame clínico apresentava fácies sindrômica caracterizada por fronte proeminente, além de xerose cutânea difusa. Não apresentava hepatoesplenomegalia e hiper extensibilidade. Evoluiu com múltiplas infecções respiratórias ao longo da infância, incluindo episódio de pneumonia necrotizante seguido de aspergilose pulmonar. A investigação laboratorial evidenciou eosinofilia, cultura de escarro e lavado bronco alveolar positivas para aspergilose, IgE total em torno de 4.000 UI/ml e IgE específica para *Candida* superior a 100 UI/ml, com concentrações séricas de IgG, IgA e IgM dentro da normalidade. A avaliação odontológica demonstrou retenção prolongada de dentes decíduos associada à erupção simultânea de dentes permanentes (Figura 1).

A investigação molecular foi realizada por sequenciamento completo do exoma (*Whole Exome Sequencing* – WES) utilizando tecnologia de sequenciamento de nova geração (NGS). O DNA genômico foi submetido à captura das regiões codificadoras por painel customizado, seguida de sequenciamento em plataforma MGI G400 e análise bioinformática conforme as recomendações do *American College of Medical Genetics and Genomics* e da *Association for Molecular Pathology* (ACMG/AMP)¹¹. Foi identificada uma variante heterozigótica no gene *STAT3*, c.1861T>C (p.Phe621Leu), localizada no domínio SH2 da proteína *STAT3* (Figura 2), ausente em bancos populacionais e classificada como variante de significado incerto (VUS). Preditores computacionais sugeriram possível impacto funcional da variante sobre a proteína *STAT3*. Não foram identificadas alterações patogênicas adicionais nem variações no número de cópias (CNVs).

**Figura 1**

Retenção de dentes decíduos nas arcadas superior e inferior, associada à erupção concomitante de dentes permanentes.

**Figura 2**

Correlação clínico-genética do caso descrito. **(A)** Linha temporal mostrando manifestações clínicas progressivas compatíveis com síndrome de hiper-IgE, incluindo dermatite precoce, elevação importante de IgE, pneumonia necrotizante e aspergilose pulmonar, culminando na identificação da variante em *STAT3*. **(B)** Representação esquemática dos domínios funcionais da proteína *STAT3*, destacando o domínio SH2, região crítica para dimerização e sinalização intracelular. A variante p.Phe621Leu localiza-se em *hotspot* mutacional previamente associado à síndrome de hiper-IgE autossômica dominante.

A investigação familiar por estudo de segregação não pôde ser realizada devido à indisponibilidade de familiares para avaliação genética. Após a introdução da profilaxia com sulfametoxazol-trimetoprim, o paciente permaneceu em seguimento clínico não apresentando, até o momento, novos episódios de infecção grave.

Discussão

O presente caso chama atenção pela associação entre manifestações clínicas altamente sugestivas da síndrome de hiper-IgE associada ao STAT3 — incluindo dermatite crônica, candidíase oral recorrente, níveis marcadamente elevados de IgE, pneumonia necrotizante, aspergilose pulmonar e retenção prolongada de dentes decíduos — e a identificação de uma variante rara no gene STAT3.

O diagnóstico de deficiência associada ao STAT3 foi inicialmente cogitado com base na combinação de manifestações clínicas consideradas clássicas para essa condição, incluindo dermatite crônica precoce, candidíase oral recorrente, níveis elevados de IgE, infecções pulmonares de repetição e retenção prolongada de dentes decíduos. Estudos clínicos demonstram que alterações dentárias, particularmente

a persistência de dentes decíduos, representam um dos achados mais característicos da STAT3-HIES, enquanto infecções respiratórias recorrentes e pneumonias complicadas figuram entre as manifestações mais prevalentes^{13,14}. Entre os principais diagnósticos diferenciais encontram-se outras imunodeficiências associadas à elevação de IgE, especialmente a deficiência de DOCK8. Entretanto, pacientes com deficiência de DOCK8 costumam apresentar infecções virais cutâneas extensas, alergias alimentares graves e menor frequência de alterações dentárias características, aspectos não observados neste paciente.

A proteína STAT3 desempenha papel central na diferenciação de linfócitos Th17 e na manutenção da imunidade mucocutânea. A redução da atividade dessa via resulta em menor produção de IL-17 e IL-22, comprometendo o recrutamento de neutrófilos, a produção de peptídeos antimicrobianos e a integridade da barreira epitelial. Consequentemente, pacientes com deficiência associada ao STAT3 apresentam maior suscetibilidade a infecções por *Candida* spp. e *Aspergillus* spp., achados compatíveis com as manifestações observadas no presente caso (Figura 3)^{5,8,9}.

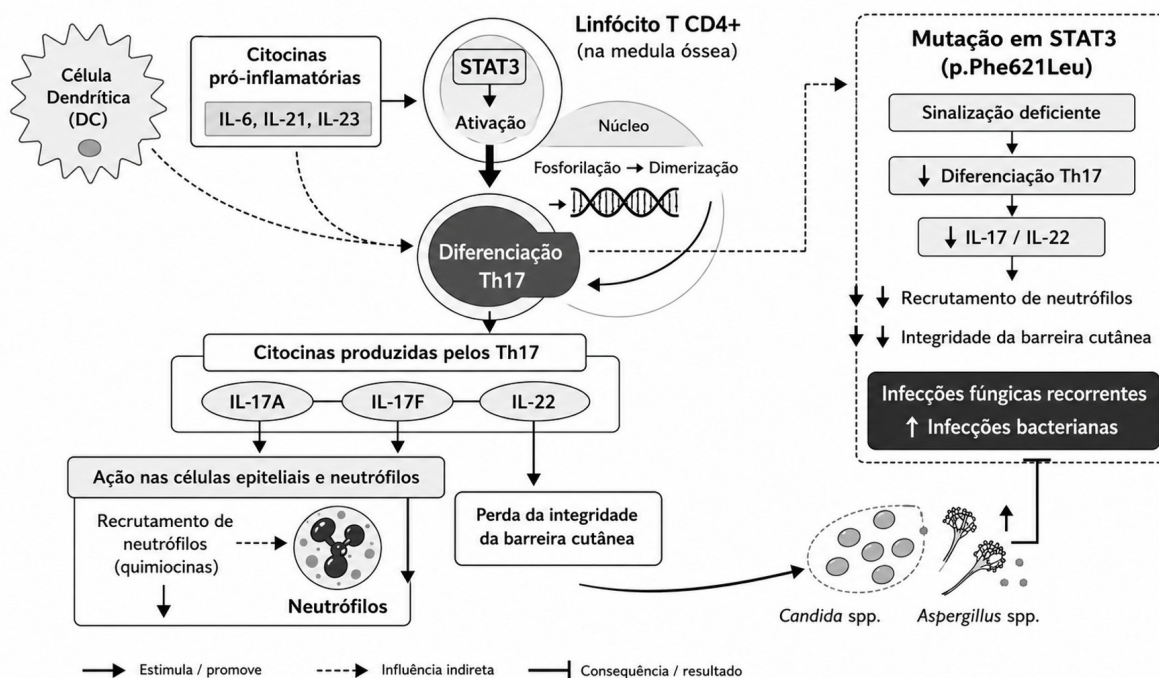


Figura 3

Esquema ilustrativo da via STAT3–Th17 demonstrando o papel do STAT3 na diferenciação de linfócitos T CD4⁺ em células Th17 e na produção de IL-17 e IL-22. Essas citocinas promovem recrutamento de neutrófilos, indução de peptídeos antimicrobianos e manutenção da integridade da barreira epitelial. A disfunção da sinalização do STAT3 resulta em redução da resposta Th17, comprometimento da defesa antifúngica e maior suscetibilidade a infecções por *Candida* spp. e *Aspergillus* spp.

A ocorrência de aspergilose pulmonar merece destaque, uma vez que reforça a relevância clínica da deficiência da via STAT3-Th17 na defesa antifúngica. Embora infecções bacterianas recorrentes constituam manifestação clássica da síndrome, infecções fúngicas invasivas podem representar importante marcador de comprometimento imunológico e contribuir para o reconhecimento da doença.

O escore clínico de Grimbacher e colaboradores estima a probabilidade diagnóstica da síndrome de hiper-IgE. O paciente apresentava múltiplas características contempladas nesse sistema de pontuação, incluindo dermatite crônica desde a primeira infância, níveis marcadamente elevados de IgE, eosinofilia, candidíase recorrente, infecções pulmonares de repetição, pneumonia necrotizante, retenção prolongada de dentes decíduos e fácies sindrômica (fronte proeminente). Em conjunto, esses achados somam o escore 50, configurando o fenótipo “afetado”. Esse resultado reforçou a suspeita diagnóstica e forneceu suporte adicional para a realização da investigação genética.

O tratamento da deficiência associada ao STAT3 baseia-se principalmente na prevenção e no manejo precoce das infecções. A literatura recomenda acompanhamento multidisciplinar, tratamento agressivo das infecções bacterianas e fúngicas e, em pacientes com infecções recorrentes, o uso de profilaxia antimicrobiana. Nesse contexto, foi instituída profilaxia com sulfametoxazol-trimetoprim após a identificação da variante em STAT3, considerando-se não apenas o resultado molecular, mas principalmente o conjunto de manifestações clínicas e a história prévia de infecções graves apresentada pelo paciente.

A crescente utilização do sequenciamento de nova geração na investigação das imunodeficiências primárias tem ampliado significativamente a identificação de variantes genéticas raras. Entretanto, muitas dessas alterações permanecem classificadas como variantes de significado incerto (VUS), representando um desafio para a prática clínica. Nessas situações, a interpretação adequada depende da integração entre dados clínicos, imunológicos, laboratoriais e moleculares, bem como de informações adicionais obtidas por estudos funcionais e de segregação familiar. A classificação das variantes segundo os critérios do American College of Medical Genetics and Genomics e da Association for Molecular Pathology (ACMG/AMP) fornece uma estrutura padronizada para essa avaliação, mas nem sempre

permite estabelecer conclusões definitivas sobre a patogenicidade de variantes raras¹¹.

No diagnóstico diferencial, a forma autossômica recessiva relacionada ao DOCK8 pode apresentar hiper-IgE associada a infecções graves e manifestações alérgicas importantes. Entretanto, a presença de alterações dentárias características e o achado molecular envolvendo o gene STAT3 favoreceram a hipótese diagnóstica aqui apresentada^{14,15}.

A variante c.1861T>C (p.Phe621Leu) foi classificada como variante de significado incerto (VUS) segundo os critérios ACMG/ClinGen. Sua ausência em bancos populacionais e os modelos computacionais que sugerem impacto funcional conferem plausibilidade biológica à sua relevância clínica. Entretanto, essas evidências permanecem insuficientes para estabelecer sua patogenicidade.

A variante p.Phe621Leu localiza-se no domínio SH2 da proteína STAT3, região crítica para o reconhecimento de fosfotirosinas e para a formação de dímeros necessários à translocação nuclear e à atividade transcricional do fator. Estudos estruturais demonstram que alterações nesse domínio podem comprometer a estabilidade conformacional da proteína e interferir na eficiência da sinalização intracelular. Araújo e colaboradores¹⁶, ao analisarem variantes localizadas nos domínios SH2 de STAT3 e STAT5, destacaram que modificações envolvendo resíduos conservados dessa região podem produzir alterações estruturais capazes de afetar a função da proteína, mesmo quando a repercussão clínica não pode ser estabelecida de forma definitiva apenas por predições computacionais. Embora não tenham sido realizados estudos funcionais para a variante p.Phe621Leu, sua localização em um domínio funcionalmente relevante fornece suporte biológico adicional para a hipótese de envolvimento na fisiopatologia observada neste paciente.

Diante de uma variante de significado incerto, a conduta recomendada é evitar atribuição causal definitiva e interpretar o achado no contexto clínico, laboratorial e familiar. Sempre que possível, devem ser considerados estudo de segregação parental, reavaliação periódica da classificação da variante em bancos genômicos, correlação com o fenótipo, análise de preditores computacionais e, quando disponível, investigação funcional da proteína. No presente caso, foi realizada correlação clínico-imunológica, análise da localização da variante no domínio SH2 de STAT3, revisão dos critérios ACMG/ClinGen e avaliação de preditores computacionais. Entretanto,

não foram realizados estudo de segregação familiar nem ensaios funcionais da proteína STAT3, o que impede estabelecer relação causal definitiva entre a variante p.Phe621Leu e o fenótipo observado. Essas limitações foram consideradas na interpretação do caso, mantendo-se a variante como VUS.

Apesar dessas limitações, a combinação de manifestações clínicas típicas da síndrome com a identificação de uma variante rara em STAT3 reforça a importância da integração entre dados clínicos, imunológicos e moleculares na avaliação de variantes de significado incerto e na investigação das imunodeficiências primárias.

Conclusão

Relatamos um paciente pediátrico com manifestações clínicas de síndrome de hiper-IgE associada ao STAT3, incluindo dermatite crônica, candidíase recorrente, infecções pulmonares graves e retenção prolongada de dentes decíduos. A identificação da variante heterozigótica c.1861T>C (p.Phe621Leu) no gene STAT3, atualmente classificada como variante de significado incerto, reforçou a necessidade de integração entre dados clínicos, imunológicos e moleculares na avaliação diagnóstica. Embora não seja possível estabelecer relação causal definitiva entre a variante e o fenótipo observado, este relato contribui para a caracterização clínico-molecular de variantes raras em STAT3 e ressalta a importância de identificarmos outros casos com a mesma mutação.

Referências

- Freeman AF, Holland SM. Clinical manifestations, aetiology, and pathogenesis of the hyper-IgE syndromes. *Pediatr Res*. 2009;65(5 Pt 2):32R-7R. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e31819dc8c5>. PMID:19190525.
- Al-Shaikhly T, Freeman AF, Holland SM. Hyper IgE syndrome: clinical and molecular insights. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54(2):195-206.
- Holland SM, DeLeo FR, Elloumi HZ, Hsu AP, Uzel G, Brodsky N et al. STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome. *N Engl J Med*. 2007;357(16):1608-19. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa073687>. PMID:17881745.
- 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(7157):1058-62. <https://doi.org/10.1038/nature06096>. PMID:17676033.
- Mogensen TH. Primary immunodeficiencies with elevated IgE. *Int Rev Immunol*. 2016;35(1):39-56. PMID:25970001.
- Grimbacher B, Schäffer AA, Holland SM, Davis J, Gallin JI, Malech HL et al. Genetic linkage of hyper-IgE syndrome to chromosome 4. *Am J Hum Genet*. 1999;65(3):735-44. <https://doi.org/10.1086/302547>. PMID:10441580.
- Woellner C, Gertz EM, Schäffer AA, Lagos M, Perro M, Glocker EO et al. Mutations in STAT3 and diagnostic guidelines for hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2):424-32. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.10.059>. PMID:20159255.
- Ma CS, Chew GYJ, 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(7):1551-7. <https://doi.org/10.1084/jem.20080218>. PMID:18591410.
- Milner JD, Brenchley JM, Laurence A, Freeman AF, Hill BJ, Elias KM et al. Impaired Th17 cell differentiation in subjects with autosomal dominant hyper-IgE syndrome. *Nature*. 2008;452(7188):773-6. <https://doi.org/10.1038/nature06764>. PMID:18337720.
- Lyons JJ, Milner JD. Primary atopic disorders and STAT3 signalling defects. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2019;39(1):49-60. PMID:30466772.
- Richards S, Aziz N, Bale S et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of ACMG and AMP. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>. PMID:25741868.
- Freeman AF, Davis J, Anderson VL et al. Pneumonias and eosinophilia in hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(1):238-44. PMID:21211658.
- Chandesris MO, Melki I, Natividad A et al. Autosomal dominant STAT3 deficiency and hyper-IgE syndrome: molecular, cellular, and clinical features. *Blood*. 2012;120(24):4841-9.
- Zhang Q, Davis JC, Lamborn IT, Freeman AF, Jing H, Favreau AJ et al. Combined immunodeficiency associated with DOCK8 mutations. *N Engl J Med*. 2009;361(21):2046-55. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905506>. PMID:19776401.
- Engelhardt KR, McGhee S, Winkler S et al. Large deletions and point mutations involving DOCK8 in the autosomal-recessive form of hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(6):1289-302. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.10.038>. PMID:20004785.
- Araujo ED, Orlova A, Neubauer HA, Bajusz D, Seo HS, Dhe-Paganon S et al. Structural implications of STAT3 and STAT5 SH2 domain mutations. *Cancers (Basel)*. 2019;11(11):1757. <https://doi.org/10.3390/cancers11111757>. PMID:31717342.

Contribuição dos autores: LFJ e MJ: escrita, revisão e edição. GJW: bibliografia, software.

Disponibilidade de dados: Dados de pesquisa no corpo do arquivo.

Suporte financeiro: nada a declarar.

Conflito de interesse: nada a declarar.

Submetido: 5/3/2026

Aprovado: 8/6/2026.

Editor-chefe: Ekaterini S. Goudouris

Correspondência:

Luiz Fernando Jobim

E-mail: luizjobim72@gmail.com