

UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE
FACULDADE DE MEDICINA
MESTRADO PROFISSIONAL EM SAÚDE MATERNO-INFANTIL

GERALDO JACOB JORGE

**PERFIL CLÍNICO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM
IMUNOGLOBULINA E (IgE) SUPERIOR A 1.000 UI/mL, ATENDIDAS NO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ANTONIO PEDRO.**

NITERÓI - RJ

2014

GERALDO JACOB JORGE

**PERFIL CLÍNICO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM
IMUNOGLOBULINA E (IgE) SUPERIOR A 1.000 UI/mL, ATENDIDAS NO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ANTONIO PEDRO.**

Tese apresentada ao Mestrado Profissional em Saúde Materno-Infantil da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre. Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Gesmar Volga Haddad Herdy

Co-orientadora: Prof.^a Dr.^a Selma Maria Azevedo Sias

Niterói, RJ

2014

J82 Jorge, Geraldo Jacob

Perfil clínico de crianças e adolescentes com imunoglobulina E (IgE) superior a 1.000 ui/ml, atendidas no Hospital Universitário Antonio Pedro / Geraldo Jacob Jorge. - Niterói: [s.n.], 2014.
78 f.

Orientadora: Gesmar Volga Haddad Herdy
Coorientadora: Selma Maria Azevedo Sias

Dissertação (Mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente) - Universidade Federal Fluminense, Faculdade de Medicina, 2014.

1. Imunoglobulina E. 2. Síndromes de Imunodeficiência. 3. Síndrome de Job. 4. Imunidade. 4.Hipersensibilidade. I. Título.

CDD 616.079

GERALDO JACOB JORGE

**PERFIL CLÍNICO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM
IMUNOGLOBULINA E (IgE) SUPERIOR A 1.000 UI/mL, ATENDIDAS NO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ANTONIO PEDRO.**

Tese apresentada ao Mestrado Profissional em Saúde Materno-Infantil da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre. Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Aprovado em 03 de junho de 2014.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Christiane Fernandes Ribeiro

Prof. Dr. José Laerte Junior Boechat Morandi

Prof.^a Dr.^a Terezinha Martire

Niterói, RJ

2014

*A minha mãe e meu pai,
pelo amor, exemplo e constante incentivo,
pela orientação e ajuda nas horas mais críticas da vida.*

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me conceder a graça da vida.

A todos os familiares, que se sacrificaram em toda minha vida para que eu conseguisse galgar todos os passos até aqui.

A Prof.^a Dra. Selma Maria Azevedo Sias, pelo grande incentivo e disponibilização pessoal, sem os quais não poderia nem mesmo ter iniciado este trabalho.

A Prof.^a Dra. Gesmar Volga Haddad Herdy, por suas valiosas considerações e pelo seu carinho sempre demonstrado aos seus alunos.

Ao Prof. Dr. Adauto Dutra Moraes Barbosa, pelo interesse sincero por seus alunos e pela oportunidade concedida na realização deste mestrado.

Ao Prof. Licínio Esmeraldo da Silva, pela gentileza e presteza na realização da análise estatística.

Ao Prof. Dr. Mauro Diniz Moreira, pelos ensinamentos transmitidos e pela introdução na fascinante vida acadêmica.

A todos os professores e colegas do Curso de Mestrado em Saúde Materno-Infantil, pela riqueza das experiências proporcionada durante este período.

RESUMO

A correlação existente entre a elevação do nível sérico de Imunoglobulina E (IgE) e algumas patologias, principalmente as doenças alérgicas, determinadas infecções parasitárias e algumas imunodeficiências primárias, justifica a frequente determinação sérica da IgE na prática clínica pediátrica. Quadros como dermatite atópica, asma, rinite e alergia alimentar têm sido frequentemente associados à elevação da IgE sérica em crianças. Entre as imunodeficiências, a Síndrome de Hiper-IgE se destaca pela sua marcante elevação da IgE, além do quadro de infecções de repetição em pele e pulmão. Este estudo teve como objetivo avaliar o perfil clínico e laboratorial de crianças e adolescentes com níveis séricos de IgE superiores a 1.000 UI/mL, atendidos nos ambulatórios de Pneumologia e Alergia Pediátricas de um hospital universitário. Através de levantamento no banco de dados do Laboratório de Imunologia, revisou-se retrospectivamente prontuários de pacientes com $IgE \geq 1.000$ UI/ml, no período de janeiro de 2007 a dezembro de 2012, e com idade inferior a 19 anos. Dos 65 prontuários revisados, idade média de 8,9 anos ($\pm 4,1$ anos), 63 (96,8%) tinham doenças alérgicas, 1 (1,6%) Síndrome de Hiper-IgE, e 1 (1,6%) causa não definida. Os valores séricos de IgE variaram de 1.066 a 33.089 UI/mL, média de 3.786,52 UI/mL e mediana de 2.000 UI/mL. No grupo com doenças atópicas observou-se que 58 (92,0%) tinham o diagnóstico de rinite, 56 (88,9%) de asma, 11 (17,4%) de dermatite atópica e 9 (14,3%) de alergia alimentar. Na avaliação isolada das patologias alérgicas, apenas em pacientes com dermatite atópica foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa do nível sérico de IgE em relação a outras doenças alérgicas. Eosinofilia sérica ≥ 500 células/mm³ foi verificada em 43 (66,1%) pacientes, com média de 956 células/mm³. O paciente com diagnóstico de Síndrome de Hiper-IgE apresentou IgE sérica de 22.885 UI/mL. Em seu histórico, foi hospitalizado repetidas vezes com infecções cutâneas e pneumonias. Concluiu-se que, na amostra examinada, foi encontrado principalmente quadros de doenças atópicas, com maior prevalência de rinite e asma. O nível sérico de IgE encontrou-se aumentado de forma especial em pacientes com dermatite atópica. As parasitoses intestinais não foram apontadas como causa de elevação da IgE sérica. E que a Síndrome de Hiper-IgE deve ser sempre lembrada como diagnóstico entre as crianças com elevação da IgE sérica, acima de 2.000 UI/mL, associada a sinais clínicos de imunodeficiência.

Palavras Chave:

Imunoglobulina E, Síndrome de imunodeficiência, Síndrome de Job, Imunidade, Alergia.

ABSTRACT

Several studies have demonstrated the important correlation between serum immunoglobulin E (IgE) levels and some diseases, mainly allergic diseases, parasitic infections and primary immunodeficiency diseases, justifying common serum IgE measurements in pediatric clinical practice. Diseases such atopic dermatitis, asthma, rhinitis and food allergy has often been associated with increased serum IgE level in children. Among immune conditions Hyper-IgE Syndrome highlights for its peculiar elevated IgE serum, associated with recurrent skin and pulmonary infections. This study aimed to evaluate the clinical profile of children and adolescents with serum IgE level above 1,000 IU/ml, in pulmonology and allergy outpatient pediatric clinic of a university hospital. Data from the immunology laboratory was abstracted and medical records of patients with $\text{IgE} \geq 1,000$ IU/ml under 19 years old, from January 2007 to December 2012, was reviewed for clinical diagnosis, comorbidities and laboratory parameters. Among the 65 charts reviewed, mean age 8.9 years (± 4.1 years), 63 (96.8%) had allergic diseases, 1 (1.6%) had Hyper-IgE Syndrome, and 1 (1.6%) undefined cause. Serum IgE levels ranged from 1,066 to 33,089 IU/ml, average 3,786.52 IU /ml and median 2,000 IU/mL. In the group with atopic diseases was observed that 58 (92.0 %) were diagnosed as rhinitis, 56 (88.9%) asthma, 11 (17.4%) atopic dermatitis and 9 (14.3%) food allergy. Only atopic dermatitis patients had a statistically significant difference in serum IgE levels in comparison with other allergic diseases. Serum eosinophilia ≥ 500 cells/mm³ was observed in 43 (66.1%) patients, mean 956 cells/mm³. The patient diagnosed as Hyper-IgE Syndrome presented serum IgE level of 22,885 IU/ml. His medical history, showed repeatedly hospitalizations with skin infections and pneumonias. In conclusion, the present study found mainly atopic diseases with higher prevalence of rhinitis and asthma. The serum IgE level was increased in a special way in patients with atopic dermatitis. Parasitic diseases were not a significant cause of increased serum IgE level. Hyper-IgE Syndrome should always be inquired among children with elevated IgE levels above 2,000 IU/ml and clinical signs of immunodeficiency.

Key words:

Immunoglobulin E, Job Syndrome, Immunodeficiency, Allergy.

SUMÁRIO

RESUMO, p. vi

ABSTRACT, p. vii

LISTA DE ABREVIATURAS, p. x

1. INTRODUÇÃO, p. 12

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA, p. 15

2.1 A IMUNOGLOBULINA E, p. 15

2.1.1 Histórico, p. 15

2.1.2 Estrutura, p. 16

2.1.3 Receptores, p. 20

2.1.4 Síntese e Regulação, p. 21

2.1.5 IgE e inflamação alérgica, p. 24

2.1.6 Determinação *in vitro*, p. 28

2.1.7 Concentração sérica, p. 30

2.2 IMPORTÂNCIA CLÍNICA DA IMUNOGLOBULINA E, p. 34

2.2.1 Doenças alérgicas, p. 34

2.2.2 Doenças parasitárias, p. 37

2.2.3 Malignidades, p. 38

2.2.4 Síndrome de Hiper-IgE, p. 39

2.2.4.1 *Síndrome de Hiper-IgE autossômica dominante*, p. 39

2.2.4.2 *Síndrome de Hiper-IgE autossômica recessiva*, p. 41

2.2.4.3 *Síndrome de Hiper-IgE por deficiência de Tyk2*, p. 42

3. OBJETIVOS, p. 43

3.1 OBJETIVO GERAL, p. 43

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS, p. 43

4. PACIENTES E MÉTODOS, p. 44

4.1 CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO, p. 44

4.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO, p. 44

4.3 VARIÁVEIS USADAS, p. 45

4.4 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS, p. 46

5. RESULTADOS, p. 48

6. DISCUSSÃO, p. 56

7. CONCLUSÕES, p. 66

8. SUGESTÕES, p. 67

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS, p. 68

10. APÊNDICE, p. 75

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

µg/L	micrograma por litro
AD	Autossômica Dominante
AIQ	Amplitude interquartílica
AR	Autossômica Recessiva
BRAGID	Brazilian Group for Immunodeficiency
CAA	Células Apresentadoras de Antígenos
CD	Cluster of differentiation
Cols.	Colaboradores
Da	Dalton
DOCK8	Dedicator of cytokinesis 8
DP	Desvio Padrão
DVO	Distúrbio Ventilatório Obstrutivo
ELISA	Enzyme-Linked Immune Sorbent Assay
Fab	Fragment antigen binding
Fc	Fragment crystallizable
FcεR I/II	Fc epsilon Receptor I/II
GM-CSF	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HUAP	Hospital Universitário Antonio Pedro
IC	Intervalo de confiança
IDP	Imunodeficiência primária
Ig	Imunoglobulina
IL	Interleucina
INF-γ	Interferon-gama
ISAAC	International Study of Asthma and Allergies in Children
kU/L	Quilo Unidade Internacional por litro
LAGID	Latin American Group for Primary Immunodeficiency Diseases
mg/mL	miligrama por mililitro
MHC	Major Histocompatibility Complex
mm ³	milímetro cúbico
NF-kβ	Nuclear Factor kβ

ng/mL	nanograma por mililitro
NIH	National Institutes of Health
NK	Natural Killer
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	Odds Ratio
PAF	Platelet-Activating Factor
RANTES	Regulated on activation, normal T cell expressed and secreted
RAST	Radio Allergo Sorbent Test
RIST	Radio Immune Sorbent Test
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SS	Ponte dissulfídrica
STAT3	Signal Transducer and Activator of Transcription 3
TGF- β	Transforming Growth Factor beta
Th	T helper
TNF- α	Tumour Necrosis Factor alfa
Tyk2	Tyrosine Kinase 2
UI/mL	Unidade Internacional por mililitro
VEF1	Volume expiratório forçado do primeiro segundo
WHO	World Health Organization

1. INTRODUÇÃO

A presença de um componente sérico responsável pelas reações alérgicas foi identificada pela primeira vez em 1921 por Prausnitz e Küstner. Porém, apenas na década de 1960, essa substância até então chamada de reagina, foi identificada como pertencente à classe das imunoglobulinas (Ig). Em 1968, nomeada de Imunoglobulina E (IgE), foi reconhecida oficialmente pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma nova classe de imunoglobulina (JOHANSSON, 2011).

A partir daí, vários estudos têm demonstrado uma importante correlação entre a elevação do nível sérico de IgE e algumas patologias (OWNBY, 2003), particularmente as doenças alérgicas. Entretanto, a IgE encontra-se elevada também em determinadas infecções (principalmente parasitárias) e em algumas disfunções do sistema imunitário (como em algumas imunodeficiências primárias e neoplasias), justificando a frequente determinação da IgE sérica na prática clínica pediátrica.

Vários estudos têm procurado esclarecer os mecanismos fisiopatológicos que envolvem a participação da IgE no processo da inflamação alérgica (BROIDE, 2001; LIWEBER, 2003; STONE, 2010; BURTON, 2011). Apesar de ser encontrada em baixa concentração sérica (0,0003 mg/mL), a IgE se caracteriza por apresentar marcada citofilia por mastócitos e basófilos, fazendo parte de uma resposta inflamatória de padrão tipo *T helper-2* (Th2), presente na proteção a parasitas e na resposta de indivíduos atópicos a antígenos ambientais. Os linfócitos Th2 produzem o conjunto de citocinas necessário para ativação dos elementos humorais e celulares envolvidos nesse tipo de resposta imunológica (SHELBURNE, 2001).

Ao nascimento, o nível sérico de IgE é geralmente muito baixo (< 2 UI/mL), alcançando valores maiores (100 a 200 IU/mL) entre os 10 e 15 anos de idade, declinando

depois nos adultos (OWNBY, 2003). Esses valores variam na dependência de diversos fatores, como idade, sexo, etnia, antecedentes genéticos de atopia, e exposição ambiental a alérgenos e a parasitas ocasionando resultados diferentes nos estudos em diversas partes do mundo.

Portanto, o nível sérico de IgE encontrado em crianças e adolescentes pode variar nas diversas populações estudadas, mas geralmente considera-se que quanto maior o valor sérico, maior a prevalência de doenças alérgicas (KLINK, 1990). Níveis séricos de IgE marcadamente aumentados têm sido descritos não apenas em doenças alérgicas como dermatite atópica e asma, mas também entre algumas imunodeficiências primárias, em particular na Síndrome de Hiper-IgE.

A Síndrome Hiper-IgE é considerada uma rara e complexa imunodeficiência primária que se manifesta com infecções de repetição (principalmente em pele e pulmão), eczema, eosinofilia e níveis séricos de IgE quase sempre superiores a 2.000 UI/mL. Esta síndrome pode se constituir em um desafio diagnóstico na primeira infância visto que apresenta um quadro clínico cuja sintomatologia típica é mais evidente na adolescência (GRIMBACHER, 1999a; FREEMAN, 2009; ZHANG, 2011).

Desta forma, diante de pacientes pediátricos com elevação marcante de IgE sérica torna-se necessário uma investigação direcionada ao diagnóstico de patologias de origem alérgica e parasitárias, bem como da Síndrome de Hiper-IgE.

No atendimento clínico rotineiro nos ambulatórios de especialidades pediátricas do Hospital Universitário Antonio Pedro (HUAP) tem-se observado alguns pacientes com níveis séricos elevados de IgE, superiores a 1.000 UI/mL, motivando o interesse em estudar estes casos.

O objetivo do presente estudo foi avaliar o perfil clínico e laboratorial dessas crianças e adolescentes, com níveis séricos de IgE superiores a 1.000 UI/mL, atendidos nos

ambulatórios de Pneumologia e Alergia Pediátricas de um Hospital Universitário, no período de 2007 a 2012, identificando as possíveis patologias associadas a essa condição.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. A IMUNOGLOBULINA E (IgE)

2.1.1. Histórico

A proposta da existência de uma substância no soro humano capaz de causar alergia foi sugerida inicialmente em 1919 após o registro de um caso de transferência passiva de asma alérgica depois de uma transfusão sanguínea (JOHANSSON, 2011).

A constatação da existência desse componente sérico, responsável pelas reações alérgicas, foi identificada pela primeira vez em 1921 por Prausnitz e Küstner (COHEN, 2004), através de um teste cutâneo de transferência passiva de sensibilidade, injetando soro de um paciente alérgico na derme de um paciente não alérgico, e posteriormente injetando o antígeno no mesmo local da derme provocando uma reação local de pápula e eritema. O novo substrato, responsável pela transmissão dessa reação de sensibilidade alérgica, foi denominado “reagina”, permanecendo desconhecida a natureza dessa substância.

Apenas na década de 1960, as então chamadas *reaginas* foram identificadas como substâncias da classe das imunoglobulinas, distinta das outras imunoglobulinas (IgG, IgA, IgM e IgD) já conhecidas à época (HAMILTON, 2005; JOHANSSON, 2011).

A descoberta da IgE foi realizada independentemente por dois grupos de pesquisadores: Kimishige e Teruko Ishizaka nos Estados Unidos da América, e Hans Bennich e S.G.O. Johansson na Suécia. Os dois grupos usaram abordagens e métodos diferentes, mas, em 1967 chegaram à mesma conclusão de que as *reaginas* eram de fato uma nova classe de imunoglobulina. Os Ishizakas denominaram a nova proteína de anticorpo γ E-globulina

(KIRKPATRICK, 2005), enquanto Bennich e Johansson a chamaram IgND (JOHANSSON, 2005).

Em 1968, a Organização Mundial da Saúde, através de consenso, estabeleceu o nome atual para o componente sérico então descoberto, responsável pela sensibilização de pacientes alérgicos, a Imunoglobulina E ou IgE, reconhecendo oficialmente esta nova classe de imunoglobulina (BENNICH, 1968).

A seguir, o grupo sueco desenvolveu ensaios laboratoriais de utilização clínica para determinação sérica da IgE total, através do teste radio imuno-absorvente (RIST - *Radio Immunosorbent Test*), e para determinação da IgE específica, utilizando o teste radio alergo-absorvente (RAST - *Radio Allergosorbent Test*), possibilitando o diagnóstico e pesquisa das doenças alérgicas por testes *in vitro* alternativamente aos testes cutâneos (HAMILTON, 2005).

A identificação da IgE trouxe marcantes efeitos sobre o diagnóstico clínico e tratamento de pacientes com alergia, assim como possibilitou pesquisa investigativa na elucidação dos mecanismos da inflamação alérgica.

2.1.2. Estrutura

As imunoglobulinas fazem parte de um grupo de substâncias que formam os anticorpos secretores e circulantes. Apesar de semelhantes em sua estrutura, cada classe ou isotipo desempenha uma grande variedade de funções em sua propriedade comum de ligação a antígenos, apresentando um alto grau de especificidade. São encontradas no organismo como constituintes dos linfócitos B (ligados à membrana) ou como moléculas solúveis secretadas pelos plasmócitos (KINDT, 2008).

As imunoglobulinas pertencem ao grupo da superfamília de moléculas de reconhecimento, que tem como característica geral a presença de domínios imunoglobulínicos. Além das imunoglobulinas, fazem parte dessa superfamília: receptores de células T, B e NK (*Natural Killer*), co-receptores CD2 (*Cluster of Differentiation*)^{*}, CD3, CD4 e CD8, co-estimuladores CD28, CD80, moléculas do Complexo de Histo-compatibilidade Principal classes I e II, várias moléculas de adesão celular, entre outros (WILLIAMS, 1988).

Existem cinco classes principais de imunoglobulinas: IgM (μ), IgG (γ), IgA (α), IgD (δ) e IgE (ϵ). Uma única molécula de imunoglobulina possui duas grandes cadeias polipeptídicas idênticas, designadas de cadeias pesadas (H), e que definem a classe da imunoglobulina, representadas pelas letras gregas *mi* (μ), *gama* (γ), *alfa* (α), *delta* (δ) e *épsilon* (ϵ), e duas cadeias menores também idênticas, denominadas cadeias leves (L), *kappa* (κ) ou *lambda* (λ), resultando em uma estrutura quaternária interligada por pontes dissulfídricas (SS) (KINDT, 2008).

Observou-se através de experimentos que as imunoglobulinas possuem dois fragmentos idênticos que se ligam ao antígeno, denominado ‘Fragmento ligado ao antígeno’ (*fragment antigen binding* - Fab) e outro fragmento que determina a função biológica da classe da Ig denominado ‘Fragmento cristalizável’ (*fragment crystallizable* - Fc).

Cada cadeia é formada por sub-regiões globosas, denominadas domínios, que contêm cerca de 110 aminoácidos delimitados por uma ponte SS, ligando dois pontos de uma mesma cadeia. Estão organizados em duas fitas β pregueadas, antiparalelas, conectadas entre si por alças de tamanhos variáveis. No caso da IgE, a região constante (C) das cadeias pesadas é formada por quatro domínios (C ϵ 1-4), um a mais do que a IgG (Figura 1).

^{*} CD (*cluster of differentiation* ou grupo de diferenciação) são antígenos específicos de superfície celular, de distribuição e função variadas, identificados por números.

Os primeiros 110 aminoácidos da região amino-terminal constituem os domínios variáveis (V) das cadeias leves (V_L) e das cadeias pesadas (V_H), e conferem a especificidade daquele anticorpo (KINDT, 2008). Os demais domínios são constantes para cada tipo de cadeia. O domínio $C\epsilon 3$ é o responsável pela ligação da molécula de IgE a seus receptores nas membranas celulares (GOULD, 2003; KINDT, 2008).

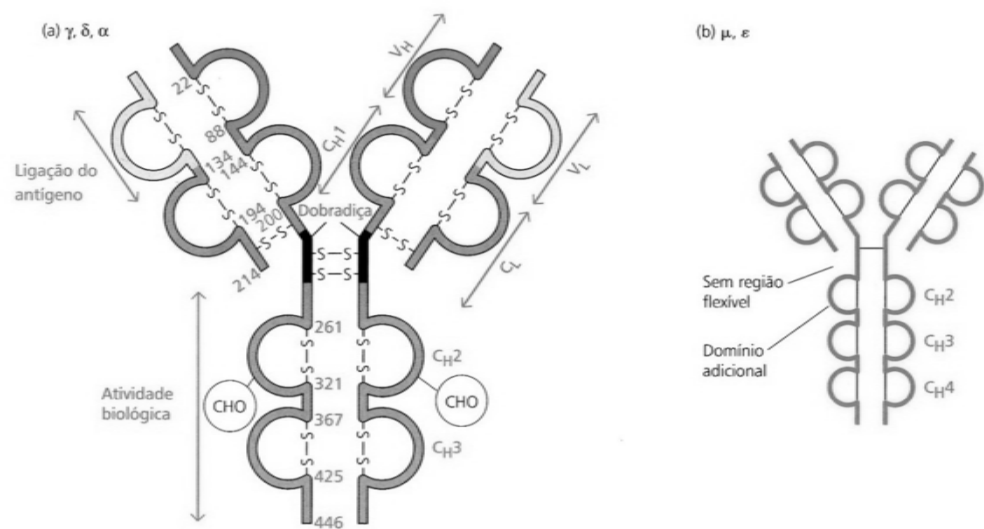


Figura 1. Estrutura molecular das imunoglobulinas (KINDT, 2008).

(a) As cadeias leve (L) e pesada (H) são dobradas em domínios, interligados por ponte dissulfídicas (SS). Os domínios das regiões variáveis (V_L e V_H) ligam o antígeno, e as funções efetoras biológicas são mediadas pelos domínios constantes (C_H) da porção Fc.

(b) As cadeias pesadas μ e ϵ contêm um domínio adicional que substitui a região flexível (Dobradiça).

A Imunoglobulina E é uma molécula de 190.000 Da que tem a concentração sérica mais baixa entre todas as outras imunoglobulinas (0,1 a 0,4 $\mu\text{g/mL}$). Indivíduos atópicos podem exceder em mais de dez vezes a concentração normal de IgE na circulação.

A massa molecular maior, comparada a IgG (150.000 Da), deve-se à presença de um domínio adicional de região constante (C). Este domínio adicional ($C\epsilon 2$), que substitui a

região da dobradiça na IgG, contribui para uma conformação angulada (Figura 2) da porção Fc da molécula, que permite que ela se ligue a receptores de glicoproteínas na superfície de basófilos e mastócitos (GOULD, 2003). E embora a meia-vida da IgE no soro seja somente de 2 a 3 dias, ligada a seus receptores celulares ela é estável por várias semanas.

O Quadro 1 resume as principais características dessa importante imunoglobulina.

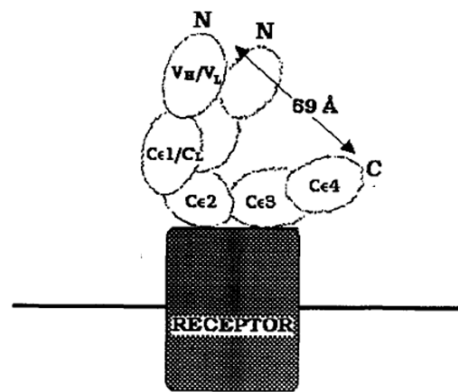


Figura 2. Modelo esquemático da IgE: Ligação da IgE (domínio C_ε3) ao receptor de membrana. Os domínios variáveis N-terminais (V_H-V_L) se ligam ao antígeno. (Adaptado de ZHENG, 1991).

Quadro 1. Propriedades da Imunoglobulina E (KINDT, 2008).	
Estrutura	Peso molecular: 190.000 Da Cadeia pesada (H _ε) com cinco domínios Sem região de dobradiça
Biologia	Meia-vida sérica de 1-3 dias Não atravessa a barreira placentária Não ativa o Sistema Complemento Concentração sérica de 0,0003 mg/mL
Função	Ligação ao receptor de alta afinidade Fc _ε RI Degranulação de mastócitos e basófilos Apresentação antigênica via Fc _ε RII Hipersensibilidade alérgica Resposta imune a doenças parasitárias

2.1.3. Receptores

A atividade reativa da IgE depende da sua capacidade de se ligar a um receptor (R) específico para a região Fc da cadeia pesada (ϵ). Duas classes de receptores Fc ϵ R têm sido identificadas, o de alta e o de baixa afinidade, que são expressos por diferentes tipos celulares e diferem em sua afinidade pela IgE (KINDT, 2008).

Os receptores de alta afinidade para IgE (Fc ϵ RI) apresentam quatro cadeias polipeptídicas - $\alpha\beta\gamma\gamma$, nos quais a cadeia α é responsável pela ligação com a IgE e o homodímero de γ pela sinalização intracelular. A subunidade β confere estabilidade ao conjunto e amplifica o sinal gerado pela IgE. Mastócitos e basófilos humanos apresentam constitutivamente em sua membrana celular, grande número de Fc ϵ RI (cerca de 200.000 moléculas por célula) contendo todas as subunidades, enquanto uma grande variedade de outros tipos celulares como monócitos, células de Langerhans e células dendríticas, apresentam receptores Fc ϵ RI em menor número e na conformação $\alpha\gamma\gamma$, menos estáveis (BURTON, 2011).

A alta afinidade desse receptor (Fc ϵ RI) permite que ele se ligue a IgE mesmo em baixas concentrações séricas, além de determinar a persistência da IgE tecidual por semanas ou meses apesar de sua meia vida curta, de apenas poucos dias no soro.

Os receptores de baixa afinidade para IgE (Fc ϵ RII), também conhecidos como CD23, diferem dos demais receptores para Fc, por não pertencerem à superfamília das imunoglobulinas. A molécula de CD23 possui uma única região que atravessa a membrana citoplasmática seguida por um domínio extracelular de lectina do tipo C, orienta-se na membrana com a porção C-terminal para fora da célula e a N-terminal inserida no citoplasma, como ocorre com proteínas de membrana do tipo II. Organiza-se em forma de trímeros na superfície celular, os quais se ligam à porção Fc da IgE. São expressos no homem por vários

tipos celulares, inclusive pelos linfócitos B, macrófagos alveolares e eosinófilos, e parecem desempenhar importante papel regulador sobre a produção de IgE.

Apesar de serem chamados de ‘baixa afinidade’, os receptores CD23 possuem uma ligação relativamente forte com a IgE, embora não tão intensa quanto o FcεRI (BURTON, 2011).

Uma interessante relação existente entre IgE e seus receptores é que a IgE é capaz de modular o nível de expressão de seus próprios receptores de alta e baixa afinidade. Por exemplo, um maior nível sérico de IgE está associado com um número aumentado de receptores expressos em mastócitos e basófilos, afetando positivamente o mecanismo de retro-alimentação (*feedback*). Também aumenta a habilidade dos mastócitos e basófilos sensibilizados de degranularem em resposta à exposição aos alérgenos, assim como aumenta a liberação de citocinas como a Interleucina-4 (IL-4), e conseqüentemente maiores níveis séricos de IgE e da densidade de receptores. Do mesmo modo, a diminuição dos níveis de IgE e de seus receptores leva a auto-regulação negativa com o decréscimo do potencial inflamatório dos mastócitos (BROIDE, 2001).

2.1.4. Síntese e Regulação

Os anticorpos desempenham duas importantes atividades: a ligação específica a um antígeno, determinada pelos domínios variáveis das cadeias leves (V_L) e pesadas (V_H), e a participação em várias funções biológicas efetoras, determinada pelo isotipo (μ , γ , α , δ ou ϵ) dos domínios constantes da cadeia pesada (C_H).

Quase todas as células B maduras inicialmente produzem anticorpos IgM e IgD ligados à membrana e de uma determinada especificidade. No entanto, possuem a capacidade

de modificação do isotipo para IgG, IgA ou IgE, cada um com uma função biológica efetora distinta, mas mantendo a especificidade do clone de origem (GOULD, 2003).

Duas etapas de excisão e ligação do DNA são necessárias para a síntese do gene funcional de IgE nas células B. A primeira etapa ocorre ainda durante o estágio de maturação celular pré-B. O *locus* (localização cromossômica específica de um gene) para cadeia pesada (H) de imunoglobulina contém grupos (*clusters*) de segmentos de genes de cadeia pesada variável (V_H), de diversidade (D_H) e juncional (J_H), que sofrem rearranjo durante o desenvolvimento das células B. Este processo resulta na reunião de um segmento de gene (*éxon*) $V_H(D) J_H$ completo que codifica um domínio variável (de ligação a antígeno) capaz de produzir cadeias pesadas μ (V_H). Após o rearranjo das cadeias leves, as células B podem então produzir anticorpos IgM de uma determinada especificidade.

A segunda etapa requer uma excisão adicional e um processo de reparo, denominada troca recombinante de classe (*class switch recombination*) ou troca de isotipos. Este processo permite que a célula B produza o isotipo IgE enquanto mantêm a especificidade antigênica (ZAVADNIAK, 2005; KINDT, 2008).

A ligação da sequência variável $V_H(D) J_H$ ao *locus* da cadeia constante C_ϵ origina um gene de domínio de cadeia pesada ϵ e uma célula B capaz de produzir anticorpos IgE. As células B que completaram esse processo são irreversivelmente compromissadas na produção de anticorpos IgE e podem posteriormente se diferenciar em plasmócitos responsáveis pela síntese de IgE, que são encontrados principalmente no tecido linfóide associado ao trato respiratório e gastrointestinal (KINDT, 2008).

A célula T-*helper* participa de forma fundamental no processo de troca de classe das imunoglobulinas através de interação direta com a célula B e via produção de citocinas. No caso da produção de IgE, o ligante de CD40 (CD40L ou CD154) nas células T ativadas, interagindo com CD40 nas células B, ativa o Fator Nuclear $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$). Quando o estímulo

causado pelo CD40 é acompanhado pela IL-4 o processo de mudança de classe é direcionado para a produção de IgE (BURTON, 2011).

Várias citocinas afetam a decisão sobre qual classe de Ig será produzida quando uma célula B portadora de IgM sofre troca de classe. Por exemplo, o Interferon-gama (INF- γ) induz a recombinação para produção de IgG₁, o Fator de transformação do crescimento Beta (TGF- β) para IgA, e a IL-10 para produção de IgG₄. As interações de numerosas citocinas com as células B também produzem sinais necessários para proliferação e mudança de classe durante a diferenciação das células B em plasmócitos.

As únicas citocinas reconhecidas, até o momento, como capazes de induzir *switching* (troca de classes) para produção de IgE são IL-4 e IL-13 (BACHARIER, 2000; LI-WEBER, 2003; KINDT, 2008).

Por outro lado, outras citocinas estão envolvidas no controle negativo da síntese de IgE, como o INF- γ , que age indiretamente inibindo a produção de IL-4. Há também evidências de que o INF- γ possa atuar diretamente sobre as células B nesse controle negativo.

A IL-12, amplamente produzida pelas células T, atua diretamente sobre as células B, promovendo troca de classe para IgG₁ e IgG₃, e bloqueando o *switching* para IgE (LI-WEBER, 2003).

A IL-10 é uma citocina de grande relevância no controle da resposta alérgica (BACHARIER, 2000), podendo ser produzida por diferentes tipos de linfócitos, macrófagos ativadas, células dendríticas e células T regulatórias (*Treg*). Tem participação tanto nas respostas tipo Th1 como Th2. No tocante a resposta Th2, foi demonstrado que a IL-10 inibe a produção de IL-4, IL-5 e IL-13, diminui a viabilidade dos eosinófilos, a ativação de mastócitos induzida por IgE e inverte a relação entre IgE e IgG₄ (HAWRYLOWICZ, 2005).

Portanto, a recombinação por trocas de classes permite a uma dada unidade variável (V) se associar com diferentes regiões constantes (C), as quais determinam as funções

efetoras da molécula de imunoglobulina, de modo que a especificidade do anticorpo permaneça constante enquanto varia a atividade biológica efetora da molécula.

Alguns estudos têm sido direcionados objetivando, no futuro, a descoberta de novas opções terapêuticas que atuem na regulação da IgE como a inibição de mudança de classe e a modulação por citocinas (BACHARIER, 2000).

Atualmente está disponível para tratamento clínico de algumas doenças alérgicas, um anticorpo sintético monoclonal anti-IgE (Omalizumabe), do tipo IgG₁, humanizado (persistência de apenas 5% do anticorpo murino original), que reconhece a região Fc da IgE. Como o Omalizumabe é dirigido contra o domínio Cε3 existente na fração constante da cadeia pesada, ele liga-se de forma inespecífica a IgE livre, formando complexos solúveis de baixo peso molecular, que são eliminados sem ativação de complemento, isto é, sem reação inflamatória. O anticorpo anti-IgE apresenta como características a ligação à IgE sérica livre (inibindo a sua ligação aos receptores em mastócitos e basófilos) e à IgE na membrana de células B. Os receptores de alta afinidade que não foram ocupados, através de mecanismo de retro-alimentação, reduzem a própria síntese, fazendo com que mastócitos se tornem menos disponíveis à degranulação. Os linfócitos B que expressam IgE de membrana bloqueada pelo anticorpo apresentam um processo acelerado de apoptose. Como consequência há uma redução da expressão de receptores de alta afinidade, redução de linfócitos B expressando IgE, e uma redução do nível sérico de IgE total (CHANG, 2000).

2.1.5. IgE e inflamação alérgica

O processo de sensibilização alérgica inicia-se no contato de proteínas potencialmente alergênicas com a pele ou mucosas, em indivíduos geneticamente predispostos à atopia (KINDT, 2008).

O processamento de alérgenos por células apresentadoras de antígenos (CAA) origina peptídeos que se ligam a sítios de reconhecimento antigênico, localizados em moléculas do Complexo de Histocompatibilidade Principal de classe II (MHC II - *Major Histocompatibility Complex II*) (KINDT, 2008).

Na etapa seguinte, a CAA apresenta o antígeno processado a linfócitos de padrão Th2, que liberam um conjunto característico de citocinas, principalmente IL-4 e IL-13, que estimulam os linfócitos B a sintetizarem IgE específica para o antígeno. A IgE produzida se fixa a receptores de alta afinidade (FcεRI) presentes na membrana de mastócitos e basófilos e também a receptores de baixa afinidade (FcεRII ou CD23) na membrana de outras células, como linfócitos B e eosinófilos (STONE, 2010).

Portanto, depois da exposição a baixas doses de alérgenos, os indivíduos atópicos desenvolvem anticorpos IgE específicos contra esses antígenos. Exposições subsequentes iniciam uma resposta secundária, geralmente bifásica, constituindo a fase imediata e a fase tardia da resposta alérgica.

Quando um alérgeno entra em contato com um indivíduo sensibilizado, uma resposta alérgica imediata se inicia e atinge seu pico em 15 a 30 minutos após esse estímulo antigênico.

O alérgeno fixado a duas moléculas de IgE específicas, próximas e ancoradas na membrana de mastócitos e basófilos, ocasiona a ativação celular pela entrada de íons cálcio (Ca^{++}) do meio extracelular para o intracelular. O aumento de Ca^{++} intracelular promove o rearranjo dos microtúbulos celulares com extrusão de grânulos com mediadores inflamatórios pré-formados como histamina, cininas, proteoglicans, proteases e hidrolases (BURTON, 2011).

O aumento de Ca^{++} intracelular ativa também a enzima Fosfolipase A_2 , que atuando sobre os fosfolipídeos da membrana, origina o ácido araquidônico e o liso-fator ativador de

plaquetas (*lyso-Platelet-Activating Factor* ou liso-PAF). O liso-PAF, sob a ação de acetiltransferase se transforma em PAF (*Platelet-Activating Factor* ou Fator Ativador de Plaquetas). O ácido araquidônico, por sua vez, quando metabolizado pela via cicloxigenase, dá origem a prostaglandinas e tromboxanes e, quando metabolizado pela via lipoxigenase, origina ácido 5-hidroxicotetraesanoico e leucotrienos. Essas substâncias são denominadas mediadores neoformados por serem formadas após o início da reação (BROIDE, 2001).

A atuação de mediadores pré e neoformados produzem a contração da musculatura lisa, vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, aumento da secreção glandular e estímulo de terminações nervosas sensoriais. Essas alterações são responsáveis pelas manifestações clínicas típicas da fase imediata da reação alérgica de fase aguda, como por exemplo, broncoconstrição, edema e hipersecreção de muco brônquico

Os mastócitos também liberam grande variedade de importantes citocinas pró-inflamatórias, como IL-3, IL-4, IL-5 e GM-CSF (*Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor* - Fator estimulante de colônia de granulócito-macrófago), que promovem alterações na expressão de moléculas de adesão, recrutamento celular e possibilitam a sobrevivência das células inflamatórias no local da reação. As moléculas de adesão leucocitárias e endoteliais são de grande importância na migração das células inflamatórias durante a reação alérgica.

A resposta tardia aos alérgenos tem sido demonstrada tanto nas vias aéreas quanto na pele, e parece ser dose dependente, ou seja, quanto maior a dose do antígeno, maior a chance de ocorrer. Geralmente tem início cerca de 4 a 8 horas após o contato inicial com o alérgeno. Assim, em alguns indivíduos os sintomas reaparecem, mesmo sem nova estimulação alérgica.

Os mediadores e citocinas liberados na fase imediata agem nas células endoteliais das vênulas pós-capilares, aumentando a permeabilidade vascular e a expressão de moléculas de

adesão vasculares. Esse efeito aliado à ação de agentes quimiotáticos, como IL-5, proporcionam a infiltração de leucócitos, principalmente eosinófilos e linfócitos, no local da reação alérgica. Essas células tornam-se ativadas e passam a liberar seus próprios mediadores, reativando muitas das reações inflamatórias da fase imediata e dando origem a segunda fase, ou fase tardia, da reação inflamatória alérgica.

Os eosinófilos no sítio inflamatório, uma vez ativados, são uma importante fonte de citocinas. Além da IL-3, IL-5 e GM-CSF, que possibilitam maior sobrevivência dessas células, também estimulam a liberação de mais citocinas quimiotáticas, como a eotaxina e RANTES (*Regulated on activation, normal T cell expressed and secreted*), que atraem mais eosinófilos para o local.

Os eosinófilos ativados também liberam uma grande variedade de mediadores químicos pré-formados no interior de seus grânulos, como proteína catiônica eosinofílica, proteína básica principal, neurotoxina derivada de eosinófilo, peroxidase eosinofílica, entre outras. Muitos desses mediadores são responsáveis pelo dano tecidual e pela hiper-reatividade das vias aéreas.

Os linfócitos predominantes na inflamação alérgica são do tipo Th2, com seu perfil característico de liberação de citocinas como IL-3, IL-4, IL5, que garantem a perpetuação da resposta alérgica (SHELBURNE, 2001; GOULD, 2003).

A IL-4 permite o crescimento e a diferenciação do linfócito B, aumenta a expressão de moléculas de adesão vascular nas células endoteliais e promove *switching* para a produção de IgE. Além disso, fornece um *feedback* positivo aos linfócitos Th2, mantendo sua secreção de citocinas.

A IL-5 estimula células progenitoras na medula óssea a se diferenciarem em eosinófilos e exerce papel fundamental na mobilidade dessas células (BROIDE, 2001).

Embora a IgE seja apenas um dos componentes dessa reação imunológica complexa, orquestrada por linfócitos Th2, ela é de importância central nas respostas de fase imediata e tardia das reações alérgicas.

A IgE é capaz de modular o nível de expressão de seus receptores. O nível sérico de IgE elevado associa-se ao aumento do número de receptores de alta afinidade na membrana de mastócitos e basófilos. Esse mecanismo de *feedback* positivo é capaz de ocasionar maior degranulação celular e maior liberação de mediadores inflamatórios em menores concentrações de alérgenos. A IgE também regula positivamente a expressão de seus receptores de baixa afinidade (CD23), produzindo uma amplificação da resposta alérgica, uma vez que possibilita uma maior captação e apresentação do alérgeno por células apresentadoras de antígenos.

2.1.6. Determinação *in vitro*

A determinação sérica da IgE é realizada a partir de ensaios clínicos, criados a partir de sua descoberta na década de 1960, quando surgiram testes para medição de IgE total, pelo método RIST, e de IgE específica, pelo método RAST.

O RIST (teste radio imuno absorvente ou *radio immunosorbent test*) é uma técnica altamente sensível, que pode detectar níveis nanomolares de IgE. O soro do paciente reage com glóbulos de agarose ou discos de papel (fase sólida) cobertos com anti-IgE de coelho. Após a lavagem dos glóbulos de agarose, ou dos discos, é adicionado anti-IgE de coelho marcado com iodo radioativo (I^{125}). A radioatividade dos glóbulos ou discos, medida com um contador gama, é proporcional ao nível de IgE no soro dos pacientes.

O RAST (teste radio alergo absorvente ou *radio allergosorbent test*) de modo semelhante detecta o nível sérico de IgE específica para um dado alérgeno. O alérgeno é

acoplado em fase sólida e o soro do paciente é adicionado, sendo que o anticorpo não-ligado é lavado. A quantidade de IgE específica ligada ao alérgeno de fase sólida é então medida pela adição de anti-IgE de coelho marcado com I^{125} . Após lavagem dos discos ou glóbulos, a radioatividade ligada é medida (KINDT, 2008).

Novas adaptações para os ensaios RIST e RAST trocam o uso de radioatividade por marcadores alternativos como os enzimáticos e fluorescentes. Os imunoenaios enzimáticos são variações do método ELISA (*Enzyme-linked immunosorbent assay*) com uso de anticorpos anti-IgE ligados a enzimas e quantificação dos produtos da reação. Os métodos que utilizam imunofluorescência têm a anti-IgE ligada a uma proteína fluorescente e um fotômetro possibilita a sua quantificação. A nefelometria consiste na medição da luz refletida pelos imunocomplexos formados pela adição da anti-IgE ao soro (HAMILTON, 2003).

A quantificação dos níveis séricos de IgE é registrada comumente em UI/mL (Unidade Internacional por mililitro) ou em kU/L (quilo Unidade Internacional por litro) que, quando convertidos a unidades de massa por volume correspondem a $1 \text{ UI/mL} = 2,4 \text{ ng/mL}$ (nanograma por mililitro) ou a $1 \text{ kU/L} = 2,4 \text{ } \mu\text{g/L}$ (micrograma por litro). Em todos os ensaios dos diversos laboratórios, a medição deve ser calibrada em relação à amostra padrão WHO 75/502 da Organização Mundial da Saúde (BAZARAL, 1972).

O primeiro RAST comercial foi lançado na década de 1970 com o nome Phadebas RAST[®] (Pharmacia) e consistia em um disco contendo o alérgeno ligado a uma base e um anticorpo anti-Fc ϵ (anti-IgE) marcado radioativamente. A mensuração da radioatividade emitida após lavagem mostrava a quantidade de IgE no soro testado (HAMILTON, 2005).

Na década de 1980 surgiram os testes para medida de IgE específica por meio de marcador enzimático, ainda utilizando o disco de papel. Atualmente, por exemplo, o ImmunoCAP System[®] (Phadia) utiliza o mesmo conceito com alérgenos ligados a uma base (espuma) e o Immulite[®] (Siemens) usa os alérgenos ligados a uma molécula solúvel que,

durante o ensaio, é fixada a uma “pérola” (conta) para mensuração de luminescência (HAMILTON, 2010a).

Os testes atuais utilizam os mesmos conceitos desenvolvidos na década de 1960, porém, com melhor padronização, evolução de reagentes e automatização, permitindo testes mais sensíveis e específicos (HAMILTON, 2010b).

2.1.7. Concentração sérica

A IgE está presente no soro em quantidades muito baixas. É sintetizada pelo feto a partir da 12^a semana de vida intra-uterina, sendo que, ao nascimento, os níveis séricos de IgE são geralmente muito baixo ou indetectáveis (< 2 UI/mL), alcançando progressivamente valores maiores em crianças saudáveis entre os 10 e 15 anos de idade (100 a 200 UI/mL) e depois declinando a partir da segunda década de vida (OWNBY, 2003).

Os níveis séricos de IgE, no entanto, são altamente variáveis e dependem de diversos fatores, como idade, sexo, etnia, antecedentes genéticos de atopia, tabagismo ativo, e exposição ambiental a alérgenos e a parasitas.

Na maioria dos estudos, o sexo masculino tem sido correlacionado a uma maior concentração sérica média de IgE.

Diferença entre grupos étnicos tem sido algumas vezes registrada, principalmente com maior média entre negros americanos, (WITTIG, 1980; GRUNDBACHER, 1985; GERGEN, 2009). Litonjua e colaboradores (2005) relataram níveis séricos elevados de IgE em latinos quando comparados a brancos não latinos. Todavia, em estudos populacionais, permanece difícil diferenciar a influência de fatores ambientais sobre os grupos étnicos.

O nível sérico encontrado nos pacientes alérgicos e não alérgicos varia nas diversas populações estudadas, tornando difícil estabelecer um valor pontual para o nível sérico

considerado normal que diferencie o paciente alérgico do não alérgico, todavia, de modo geral, quanto maior o valor sérico da IgE maior a prevalência de doenças alérgicas (KLINK, 1990).

Os níveis séricos de IgE de populações não atópicas e atópicas têm sido estudados em diferentes partes do mundo, mas principalmente nos países desenvolvidos do hemisfério norte. Barbee e colaboradores (1981) em estudo populacional entre brancos americanos, acima de seis anos de idade (n = 2.743), encontraram como média geométrica de IgE sérica total, o valor de 32 UI/mL, sendo quase 40% dos valores abaixo de 20 UI/mL. No outro extremo, 16,6% dos sujeitos apresentavam valor igual ou maior que 150 UI/mL, e 12,1% maior que 200 UI/mL.

Klink e colaboradores (1990) realizaram estudo populacional entre brancos americanos, de 6 a 94 anos de idade, sem relato de asma e com testes cutâneos de sensibilidade negativos. Encontrou, na faixa entre 6 a 14 anos, níveis séricos de IgE variando entre 3,9 a 423,6 UI/mL, correspondendo a 5% e 95% respectivamente, da curva de distribuição populacional (*z score*).

Burney e colaboradores (1997), através de estudo multicêntrico realizado em 16 países, a maioria europeu, analisando os níveis séricos de IgE, observaram grande variação na média geométrica (13 a 62 kUI/L) nos diversos centros participantes, mediana de 35,9 kUI/L e primeiro e terceiro quartil de 29,1 kUI/L e 42,9 kUI/L, respectivamente. Sugeriram que essa variação fosse devida a fatores outros que não os genéticos, e na conclusão não conseguiram definir os fatores causais da disparidade encontrada entre os centros participantes.

Nickel e colaboradores (2005), em estudo multicêntrico de coorte populacional germânico, avaliaram níveis séricos de IgE total do nascimento aos 10 anos de idade. Encontraram níveis maiores em meninos, uma boa correlação dos valores séricos de IgE entre 6, 7 e 10 anos, mas uma fraca correlação entre os primeiros três anos de vida e os 10 anos.

Concluíram que os níveis séricos encontrados nos primeiros anos de vida, inclusive no cordão umbilical, não são úteis para diagnóstico ou predição de atopia aos 10 anos. Em todas as faixas etárias, valores até o 90º percentil permaneceram inferiores a 1.000 kUI/L.

Gergen e colaboradores (2009), em estudo multicêntrico norte-americano, com indivíduos acima de 6 anos de idade ($n = 7.398$), encontraram a média de IgE sérica total de 40,8 kU/L (variação interquartil 15,5-114 kU/L), com pico de 52,7 kU/L na faixa de 16 a 19 anos de idade. A média encontrada foi maior para homens comparado às mulheres, e maior para negros e americanos de origem mexicana comparando com brancos não hispânicos.

Strømgaard e colaboradores (2011), em estudo na Dinamarca, com crianças e adolescentes entre 7 a 17 anos de idade, registraram o valor médio de IgE sérica de 41,8 kUI/L. Nas meninas o valor médio foi 33,8 kUI/L (variação de 2,3 a 5.440), enquanto nos meninos foi de 57,4 kUI/L (variação de 2,1 a 2.173). Vinte e três por cento ($n = 97$) dos indivíduos apresentavam nível sérico de IgE total elevado, definido pelo estudo como acima de 150 kUI/L. A proporção cumulativa de pessoas com níveis abaixo de 1.000 kUI/L foi próxima a 90%.

Em um estudo realizado em crianças e adultos norte-americanos, Wittig e colaboradores (1980) calcularam a sensibilidade e especificidade diagnóstica da IgE sérica. No estudo, a sensibilidade diagnóstica da IgE para doenças atópicas com o valor de corte de 100 UI/mL ficou entre 60 a 78%, e a especificidade em 80%. Quando foi usado um valor de corte mais alto, de 320 UI/mL, a especificidade foi de 98%, porém, a sensibilidade caiu para menos de 55%. Concluíram que o melhor valor, em média, para distinguir entre pessoas com alguma patologia alérgica das não alérgicas seria de 64 IU/mL para lactentes, 150 UI/mL para escolares, e de 100 a 120 UI/mL para as outras faixas etárias.

No Brasil são poucos os estudos populacionais sobre o nível sérico de IgE total. Mancini e colaboradores (1996), em São Paulo, estudaram o nível sérico de IgE em crianças

eutróficas e sem antecedentes familiares de atopia, com idades entre 1 e 12 meses, verificando o valor médio de 0,24 a 12,14 UI/mL conforme a faixa etária. Entretanto, a grande dispersão dos valores obtidos inviabilizou a elaboração de um padrão nacional para os níveis de IgE sérica.

Spalding e colaboradores (2000), em estudo realizado em indivíduos de classe média em Porto Alegre, Rio Grande do Sul, observaram que os níveis de IgE entre atópicos e não-atópicos apresentam uma distribuição similar às verificadas em outros países.

Naspitz e colaboradores (2004) estudaram o padrão de sensibilização a alérgenos inalantes e alimentares em crianças atópicas, de 1 a 12 anos de idade, atendidas em serviços brasileiros de alergia, nas cinco regiões do país. Como esperado, os níveis séricos de IgE total foram significativamente mais elevados entre os pacientes alérgicos quando comparados aos controles, observando também aumento com o progredir da idade. A média geométrica entre as crianças não atópicas (n = 62) variou, por faixa etária, de 26,4 a 138,3 UI/mL, e entre os pacientes alérgicos (n = 457) de 47,0 a 1.089,2 UI/mL.

Outras doenças, não alérgicas, também têm sido associadas à elevação do nível sérico de IgE. Entre elas as parasitoses (como ascaridíase, esquistossomose, triquinose e strongiloidíase), algumas infecções virais (como HIV e mononucleose pelo vírus Epstein-Barr), algumas poucas neoplasias (como mieloma múltiplo e linfomas) e raras imunodeficiências primárias (OWNBY, 2003).

Entre as imunodeficiências primárias descritas com níveis elevados de IgE estão a Síndrome hipoplásica tímica (DiGeorge forma incompleta), Síndrome de Wiskott-Aldrich, a Síndrome de Omenn, a Síndrome de Comèl-Netherton e a Síndrome de Hiper-IgE (GRIMBACHER, 2002).

Atualmente, os “Dez Sinais de Alerta” para Imunodeficiência primária (IDP), publicados pela Fundação Jeffrey Modell e a Cruz Vermelha Americana, e adaptados no

Brasil pelo Grupo Brasileiro para Imunodeficiência (BRAGID), tem sido um importante instrumento para identificação de possíveis casos de IDP. A presença de um ou mais desses “Dez sinais de alerta” (Apêndice - Quadro 2) é indicativa da necessidade de uma investigação direcionada para IDP, cujo diagnóstico precoce é essencial para que medidas terapêuticas gerais e específicas sejam prontamente instituídas, reduzindo os riscos de complicações, hospitalizações e óbitos entre esses pacientes.

A determinação dos níveis séricos de IgE total tem sido largamente utilizada no auxílio da clínica ambulatorial. A interpretação adequada, considerando-se os vários fatores que influenciam os níveis de IgE, pode contribuir para aumentar a sua utilidade na prática clínica.

2.2. IMPORTÂNCIA CLÍNICA DA IMUNOGLOBULINA E

2.2.1. Doenças alérgicas

Embora níveis séricos aumentados de IgE também ocorram em algumas infecções virais, fúngicas, bacterianas e em várias doenças parasitárias, a utilidade clínica da sua aferição em crianças tem sido principalmente no diagnóstico das doenças alérgicas. A baixa concentração de IgE circulante, comparada com as demais imunoglobulinas, não reflete a sua potente atividade biológica e sua relevância clínica nas doenças alérgicas (ROSENWASSER, 2011).

Quando os níveis séricos de IgE são comparados entre pessoas alérgicas e não alérgicas, a média da concentração de IgE é sempre maior no grupo dos indivíduos alérgicos. Entretanto, existe uma grande margem de variação do nível sérico em ambos os grupos, de modo que é comum uma faixa de sobreposição entre os dois grupos. Por esse motivo

podemos encontrar indivíduos com uma doença alérgica e com nível sérico de IgE igual ou inferior a um indivíduo não alérgico. Por outro lado, também existem indivíduos com níveis séricos de IgE acima do normal que não possuem doença alérgica (WITTIG, 1980, BURNEY, 1997).

Elevados níveis séricos de IgE são encontrados em doenças alérgicas como asma, dermatite atópica, rinite, anafilaxia, e alergia alimentar. Alguns autores (CARROLL, 2006; WAHN, 2008) também correlacionam a maior elevação do nível sérico da IgE com a gravidade do quadro clínico.

Estudos em adultos e crianças concluíram que o diagnóstico de asma, eczema e rinite alérgica está fortemente relacionado a um nível sérico de IgE elevado (SHERRILL, 1995; SIROUX, 2003; GERGEN, 2009; WAHN, 2008; KARLI, 2013) e alguns estudos sugerem haver uma associação entre os níveis de IgE e o declínio na função pulmonar (SEARS, 1991, NAQVI, 2007, HASELKORN, 2010).

Burrows e colaboradores (1989) observaram numa amostra de 2.657 sujeitos acima de seis anos de idade, nível sérico de IgE relacionado à prevalência de asma, mesmo na ausência de testes cutâneos de sensibilização positivos (em painel de cinco alérgenos), concluindo que a prevalência de asma aumenta com o maior nível sérico de IgE total mesmo entre pessoas com testes cutâneos de sensibilização negativos.

Sears e colaboradores (1991) estudando 562 crianças de onze anos de idade relataram que a prevalência do diagnóstico de asma foi positivamente relacionado ao nível de IgE total, não encontrando asma atual (definida como asma nos últimos dois anos) em participantes com nível de IgE sérico menor que 32 UI/mL. Nos sujeitos com IgE acima de 1.000 UI/mL (56/562) a prevalência da doença foi de 36%. Concluíram também haver estreita relação entre hiper-reatividade das vias aéreas e o nível sérico de IgE sérico. Nesse estudo não foi avaliada a presença de sensibilização a alérgenos específicos.

Gergen e colaboradores (2009), em estudo multicêntrico norte-americano, em indivíduos acima de 6 anos de idade ($n = 7.398$) encontraram média geométrica de IgE sérica total significativamente maior entre sujeitos com asma, comparado aos não asmáticos (81,1 *versus* 40,8 kU/L, $p < 0.0001$) e uma prevalência de asma maior entre atópicos em relação aos não atópicos (12,9% *versus* 5,8%, $p < 0.001$). A *odds ratio* (OR) ajustada, para a associação entre IgE total e asma foi de 2,41 (95% IC, 1,62 - 3,60) entre atópicos e de 1,11 (95% IC, 0,72 -1,71) entre não atópicos ($p = 0.005$). Concluíram que o nível sérico de IgE total estava associado com o diagnóstico de asma, mas apenas entre pessoas que eram atópicas (definido por um teste cutâneo positivo a pelo menos um alérgeno).

Entre as doenças alérgicas, a dermatite atópica parece ser a que apresenta, comparativamente, maior elevação de níveis séricos de IgE total, mesmo em crianças de baixa idade, podendo não raramente ultrapassar valores de 1.000 UI/mL. Alguns estudos, (LASKE, 2003; WAHN, 2008) têm associado a elevação do nível sérico da IgE à maior gravidade da dermatite atópica, assim como a uma maior prevalência de sensibilização a alimentos e maior risco de reações sistêmicas a alimentos.

Wahn e colaboradores (2008) em estudo multicêntrico transversal em crianças de um a dois anos de idade com dermatite atópica (leve, moderada ou grave), realizado com participação de 12 diferentes países, encontraram concentração sérica média de IgE de 191,0 kUI/L correlacionando a sensibilização alérgica a alérgenos alimentares e inalantes com a gravidade do quadro clínico.

A relação entre esofagite eosinofílica e alergia alimentar em crianças tem sido confirmada por Consensos nacionais (SOLÉ, 2008) e internacionais (LIACOURAS, 2011). Doenças alérgicas (como rinite, asma e eczema) em pacientes portadores de esofagite eosinofílica são encontradas em até 60-70% dos indivíduos. Estudo em crianças (ERWIN, 2010) e adultos (ROY-GHANTA, 2008) encontraram resultados reforçando achados prévios

de que a IgE sérica se encontra aumentada em 50 a 60% de pacientes com esofagite eosinofílica.

2.2.2. Doenças parasitárias

Antígenos de helmintos são potentes indutores de produção de IgE, tanto específica quanto inespecífica (FALCONE, 2004). Os parasitas humanos, principalmente os helmintos, produzem uma resposta imune caracterizada por polarização para a resposta tipo Th2, com produção aumentada de IL-4, IL-5 e IL-13, aumento de IgE sérica total e eosinofilia periférica e tecidual. A resposta Th2 parece fazer parte da proteção imunológica contra esses parasitas (ARRUDA, 2005; ANTHONY, 2007).

A resposta inflamatória induzida por antígenos de helmintos tem características semelhantes à resposta imune alérgica a antígenos ambientais. Entretanto, diferentemente da resposta alérgica a antígenos ambientais, onde apenas parte de indivíduos expostos ficarão sensibilizados, antígenos de helmintos irão induzir uma resposta Th2 na grande maioria dos hospedeiros infectados, embora de intensidade variável (ANTHONY, 2007).

Os helmintos possuem ciclos de vida complexos, que podem envolver habitação temporária em diferentes tecidos do hospedeiro. A rota migratória de larvas inclui, em muitos casos, um estágio obrigatório no pulmão (*Ascaris lumbricoidis*, *Schistosoma mansoni*, *Strongyloides stercoralis* e *Necator americanus*) desencadeando um rápido influxo de eosinófilos, assemelhando-se a alguns aspectos fisiopatológicos da asma.

Sias e colaboradores (2011) realizaram broncoscopia com lavado broncoalveolar como estratégia terapêutica na aspiração de óleo mineral em um grupo de crianças internadas com suboclusão intestinal por *Áscaris lumbricoidis*. Os autores identificaram importante reação inflamatória alveolar através de níveis elevados de proteína, lactato desidrogenase e fator de

necrose tumoral, atribuídas à presença do óleo no meio alveolar, e importante pleocitose à custa de eosinófilos, provavelmente devido às larvas de helmintos no ciclo pulmonar.

A relação entre infecções por helmintos e o desenvolvimento de alergia e asma permanece controversa. Estudos apresentam resultados conflitantes, mostrando tanto uma associação negativa como positiva, ou mesmo nenhuma relação. Pesquisas realizadas no Brasil e Equador apontam para o papel protetor de parasitas em diminuir a reatividade de testes cutâneos de hipersensibilidade e de prevalência de asma (COOPER, 2003; MEDEIROS, 2003; ARAÚJO, 2004). Por outro lado, outros estudos sugerem que a infecção helmíntica, particularmente por *Ascaris lumbricóides*, constitui-se em fator de risco para desenvolvimento de doenças alérgicas (ARRUDA, 2005; ALCÂNTARA-NEVES, 2010). Parece possível que a relação entre as parasitoses e as doenças alérgicas possa variar conforme o parasita.

2.2.3. Malignidades

A relação mais direta entre IgE e doenças neoplásicas tem sido descrita no mieloma produtor de IgE, doença rara que acomete adultos, com número próximo de 50 casos relatados desde a primeira descrição por Johansson e Bennich em 1967. Eles separaram o componente M (que forma o pico ou banda M na eletroforese de proteínas séricas) e observaram que não podia ser caracterizado como IgA, IgG, IgD ou IgM, imunoglobulinas conhecidas na época. Identificando a proteína por meio de antissoro, observaram posteriormente que pacientes normais também a apresentavam no soro, caracterizando efetivamente aquela proteína como um novo tipo de imunoglobulina, e não um produto alterado de uma neoplasia (HAMILTON, 2005). Inicialmente foi nomeada como IgND (iniciais do nome do paciente da amostra

original). A apresentação clínica do mieloma IgE se assemelha aos outros quadros de mieloma.

Os linfomas, principalmente o de Hodgkin, também tem sido associado a elevados níveis séricos de IgE, provavelmente por disfunção do sistema imune regulatório de sua produção.

2.2.4. Síndrome de Hiper-IgE

A Síndrome de Hiper-IgE (ou Síndrome de Job) é uma imunodeficiência primária rara caracterizada por infecções recorrentes de pele (abscessos) e pulmão (pneumonias), eczema, e marcada elevação de IgE sérica, geralmente acima de 2.000 UI/mL (GRIMBACHER, 1999a, BUCKLEY, 2001).

Têm sido descritas tanto a forma esporádica ou autossômica dominante (AD) quanto a forma autossômica recessiva (AR). A maior parte da forma AD está relacionada a mutações em *STAT3* (*Signal transducer and activator of transcription 3*), enquanto nos portadores da forma AR têm sido encontrado mutações em *DOCK8* (*Dedicator of cytokinesis 8*).

2.2.4.1 Síndrome de Hiper-IgE autossômica dominante

As características clínicas da Síndrome de Hiper-IgE forma AD envolvem o sistema imunológico, tecido conjuntivo, esquelético e desenvolvimento dentário, com variação na gravidade dos sintomas.

Além da acentuada elevação da IgE sérica, as manifestações clínicas mais encontradas são eczema, abscessos cutâneos, infecções respiratórias, candidíase mucocutânea e eosinofilia.

O principal agente etiológico das infecções é o *Staphylococcus aureus*, entretanto, as pneumonias também podem ser causadas pelo *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*. (BUCKLEY, 2001).

As complicações pulmonares ocorrem com o tempo e incluem pneumatoceles, bronquiectasias e fistulas broncopleurais.

As lesões cutâneas podem se assemelhar às da dermatite atópica, estando presente no período neonatal na maioria dos pacientes. Eberling e colaboradores (2004), em estudo retrospectivo, documentaram exantema até o 35º dia de vida em 81% dos pacientes estudados. Após o período neonatal podem ocorrer fissuras, otite externa, dermatites eczematóides e abscessos. Na maioria dos casos, as lesões são pruriginosas e com acentuada predisposição à infecção pelo *Staphylococcus aureus* (ERLEWYN-LAJEUNESSE, 2000; EBERTING, 2004).

As alterações faciais como assimetria, fronte proeminente, olhos fundos, base do nariz alargada e nariz grosseiro, surgem mais tardiamente na pré-adolescência e fase inicial da adolescência, se tornando presentes em quase todos os pacientes no final da adolescência (GRIMBACHER, 1999a).

As alterações músculo-esqueléticas, encontradas em grande número dos pacientes, são hiperextensibilidade articular, osteopenia, fraturas patológicas (afetando ossos longos e costelas) e escoliose.

Uma característica importante, encontrada em aproximadamente 70% dos pacientes, são as alterações dentárias com demora da queda da primeira dentição devido reabsorção reduzida da raiz, retardando o aparecimento da erupção dentária permanente. Outras alterações da cavidade oral descritas são palato com arco aumentado, fissuras no palato e mucosa oral, e sulcos profundos na língua (O'CONNELL, 2000).

Embora a característica laboratorial mais marcante seja o nível sérico extremamente elevado de IgE policlonal, em geral entre 2.000 e 40.000 UI/mL, eventualmente próximo de

100.000 UI/mL, não há correlação com a gravidade da doença, nem com a presença de eosinofilia, encontrada em mais de 90% dos pacientes. Também quadros de asma e rinite não são frequentes, indicando um mecanismo patogênico diferente das doenças alérgicas (FREEMAN, 2009; HEIMALL, 2010).

Um escore baseado nas características clínicas e laboratoriais (GRIMBACHER, 1999b) (Apêndice - Quadro 3) foi desenvolvido pelo *National Institutes of Health** (NIH) com o intuito de facilitar o diagnóstico. Neste escore, uma pontuação maior que 40 é altamente sugestiva do diagnóstico de Síndrome de Hiper-IgE, abaixo de 20 pontos pouco provável, e entre 20 e 40 pontos a probabilidade é intermediária e os pacientes devem ser acompanhados com o decorrer do tempo para obtenção de mais dados clínicos.

Atualmente, com a descoberta da mutação genética em *STAT3* e o achado de que as células Th17 (*T helper 17*) encontram-se em número reduzido nesse grupo de pacientes com Síndrome de Hiper-IgE, um sistema alternativo de escore foi proposto (WOELLNER, 2010). Todavia, esses são testes altamente especializados e não disponíveis na maioria dos laboratórios em nosso meio.

O tratamento atual baseia-se, além de um adequado manejo das infecções, na prevenção de infecção estafilocócica, cuidados com a pele e tratamento antifúngico (YONG, 2012).

2.2.4.2 Síndrome de Hiper-IgE autossômica recessiva

Os pacientes com a Síndrome de Hiper-IgE na forma autossômica recessiva (AR) (ZHANG, 2009; ZHANG, 2010), possuem clínica semelhante à forma AD, com elevação

* Instituto Nacional de Saúde governamental dos Estados Unidos da América.

marcante da IgE sérica, eosinofilia, eczema, infecções recorrentes sino-pulmonares, abscessos cutâneos e candidíase muco-cutânea. Entretanto, as características somáticas de alterações de tecido conjuntivo e esquelético típicas da forma AD da síndrome, não estão presentes (RENNER, 2004). Notadamente, esses pacientes são muito suscetíveis às infecções virais da pele, que podem ser graves, incluindo infecções por *Molluscum contagiosum*, verrugas, herpes zoster e herpes simples (ZHANG, 2010; CHU, 2012). Também, apresentam sintomas neurológicos, doenças alérgicas, maior incidência de doenças auto-imune e maior mortalidade, com letalidade entre a segunda e terceira década da vida.

Em 2009, a forma AR da síndrome de Hiper-IgE, foi relacionada a mutações em *DOCK8* (ZHANG, 2009; ENGELHARDT, 2009).

Outras diferenças laboratoriais também foram descritas na forma AR da Síndrome de Hiper-IgE, como níveis séricos reduzidos de IgM e em alguns pacientes linfopenia, principalmente à custa de linfócitos T (SANAL, 2012).

De modo geral o tratamento se assemelha a forma AD, com adequado manejo das infecções, cuidados com a pele e antibióticos profiláticos. As doenças alérgicas, quando presentes, devem ser tratadas com medicamentos convencionais. Resultados iniciais sugerem que o transplante hematopoiético de células tronco é uma alternativa promissora para esses pacientes (GATZ, 2011).

2.2.4.3 Síndrome de Hiper-IgE por deficiência de *Tyk2*

Até o momento a literatura tem descrito o relato de um paciente com mutação em *Tyk2* (*tyrosine kinase 2*) compatível com a Síndrome de Hiper-IgE autossômica recessiva por deficiência de *Tyk2* (MINEGISHI, 2006).

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar o perfil clínico de pacientes pediátricos com nível sérico de IgE total superior a 1.000 UI/mL atendidos no ambulatório de especialidades em Hospital Universitário.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Correlacionar o nível sérico de IgE total com a presença de doenças alérgicas, parasitoses, imunodeficiências primárias e outras patologias associadas.

Correlacionar os achados clínicos e laboratoriais das crianças com doenças atópicas com o nível de IgE.

4. PACIENTES E MÉTODOS

4.1 CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO

Trata-se de um estudo retrospectivo descritivo e analítico envolvendo pacientes pediátricos atendidos nos ambulatórios de Alergia e Pneumologia Pediátricas do Hospital Universitário Antonio Pedro (HUAP) no período de janeiro 2007 a dezembro de 2012.

O estudo foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, com Número CAAE (Certificado de Apresentação para Apreciação Ética) 01935812.5.0000.5243 em 06/07/2012.

4.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Realizou-se levantamento no banco de dados do Laboratório de Imunologia Clínica do HUAP e no cadastro eletrônico dos pacientes atendidos nos ambulatórios de Pneumologia e Alergia Pediátrica, selecionando-se o número de prontuário dos pacientes que apresentavam nível sérico de IgE total superior a 1.000 UI/mL.

4.2.1 Critérios de Inclusão

Pacientes na faixa etária de 0 a 18 anos e 11 meses, atendidos nos ambulatórios de Alergia e Pneumologia Pediátricas do HUAP que apresentassem exames laboratoriais com valor sérico de Imunoglobulina E igual ou maior a 1.000 UI/mL, realizados com a mesma metodologia (Quimioluminescência, IMMULITE™ Siemens).

4.2.2 Critérios de Exclusão:

Pacientes em que os prontuários apresentaram informações incompletas em relação ao diagnóstico clínico e aos exames de dosagem sérica de IgE ou hemograma.

4.3 VARIÁVEIS USADAS

As variáveis registradas em planilha foram: número de prontuário, idade, sexo, diagnóstico médico de doenças atópicas (asma, rinite, dermatite atópica, alergia alimentar ou esofagite eosinofílica), sinais de alerta sugestivos de Imunodeficiência pelos critérios adotados pelo Grupo Brasileiro de Imunodeficiência Primária – BRAGID (Apêndice - Quadro 2), número de eosinófilos sérico relativo e absoluto, resultados de Prova de função pulmonar, de Testes alergológicos e de Parasitológico de fezes.

Os dados diagnósticos foram obtidos dos registros dos prontuários, e representou a avaliação clínica dos médicos especialistas assistentes, todos vinculados aos referidos ambulatórios de especialidades pediátricas do HUAP.

Os pacientes com doenças atópicas foram agrupados conforme o número de doenças diagnosticadas: Grupo 1, uma doença atópica; Grupo 2, duas doenças atópicas e Grupo 3, três ou mais doenças atópicas.

Eosinofilia sérica foi considerada como igual ou superior a 500 células/mm³. Nos prontuários com mais de um hemograma registrado optou-se pelo correspondente ao da coleta da IgE sérica ou a mais próxima desta.

Os exames parasitológicos de fezes foram realizados seguindo a rotina do HUAP, pelos métodos de Hoffman, Pons e Janer, e de Willis.

As provas de função pulmonar foram realizadas no Serviço de Fisiopatologia Cardiopulmonar do HUAP, sendo registrado o laudo técnico, que no serviço é realizado pelo mesmo profissional médico em todos os exames.

Os testes alergológicos cutâneos de hipersensibilidade imediata foram realizados pela técnica de puntura (ou *prick test*) na superfície flexora do antebraço, conforme rotina do ambulatório de Alergia pediátrica. Os alérgenos inalantes e alimentares foram testados sempre com a utilização de controle negativo (solução salina) e positivo (histamina). O critério para positividade do teste consistia em pápula maior que três milímetros de diâmetro, com leitura de 20 a 30 minutos pós puntura.

4.4 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

A descrição estatística dos dados de variáveis numéricas foi realizada por meios paramétricos através das estatísticas: média, desvio padrão, valor máximo e mínimo, mediana e amplitude interquartílica.

Para as variáveis categóricas foram utilizadas proporções. Gráficos de caixa (*Box plot*) foram utilizados para representar graficamente a distribuição de variáveis numéricas segundo as categorias das variáveis nominais e ordinais (dentre elas, as categorias de manifestações clínicas).

A avaliação da correlação dos níveis séricos de IgE com a idade e o número de eosinófilos foi investigada por meio do coeficiente de correlação de Spearman.

Em relação aos níveis de IgE, as diferenças entre as categorias das variáveis referentes às manifestações clínicas foi investigada por meio do teste de Kruskal-Wallis ou por meio do teste de Mann-Whitney, quando haviam, respectivamente, mais de duas ou apenas duas categorias.

Foram considerados estatisticamente significativos os resultados para os quais o nível de significância não superou 0,05 ($p < 0,05$).

Como o trabalho teve um perfil descritivo, o tamanho prévio da amostra não foi avaliado.

O programa estatístico SPSS versão 10 foi utilizado para a análise e obtenção dos resultados estatísticos.

5. RESULTADOS

Setenta pacientes com idade inferior a 19 anos apresentaram valor de IgE sérica \geq 1.000 UI/mL pelo método de quimioluminescência (IMMULITE™ Siemens). Cinco pacientes foram excluídos da pesquisa: um por ser paciente hospitalizado na enfermaria de pediatria, um por perda da primeira via do prontuário, e três por prontuários com informações incompletas. Dos 65 pacientes que atenderam os critérios de inclusão, 40 (61,5 %) eram do sexo masculino e 25 (38,5%) do sexo feminino. A idade média em que a dosagem da IgE foi realizada foi de 8,9 anos (\pm 4,1 anos), variando de 1 a 17 anos (mediana de 8 anos).

Os valores séricos de IgE variaram de 1.066 a 33.089 UI/mL, média de 3.786,52 UI/mL e mediana de 2.000 UI/mL (variação interquartil = 1.817,50 UI/mL). Não houve evidência de correlação estatisticamente significativa entre a IgE sérica e a idade (medida em anos), segundo o coeficiente de correlação de Spearman ($r_s = 0,119$; $p = 0,466$).

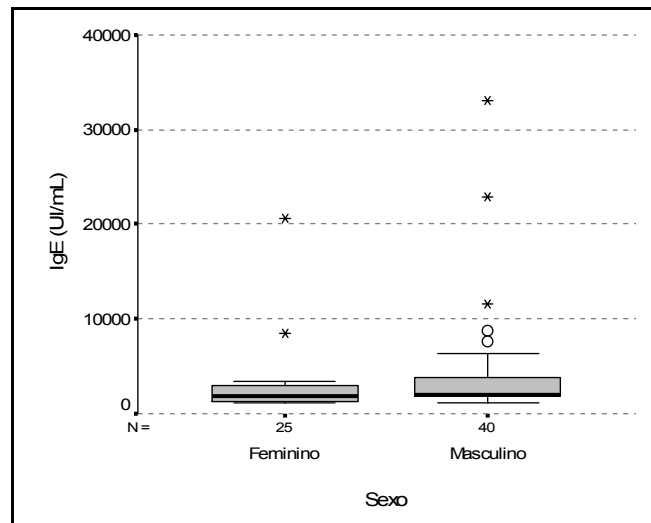
O valor médio da IgE total para o sexo masculino foi de 4.313,10 UI/mL e para o feminino de 2.944,00 UI/mL, com medianas de 2.000,00 e de 1.890,00 UI/mL respectivamente (Tabela 1; Gráfico 1). O teste de Mann-Whitney, indicou evidência de diferença estatisticamente significativa entre a IgE sérica nos pacientes de sexo masculino e feminino, com valores menores para o último ($p = 0,043$).

Tabela 1. Valores de IgE (UI/mL) com relação ao sexo.

Sexo	N	Média	DP *	Mínimo	Máximo	Mediana	AIQ [#]
Feminino	25	2.944,0	3.973,91	1.063	20.595	1.890,0	1.727,00
Masculino	40	4.313,1	6.034,90	1.153	33.089	2.000,0	2.031,50
Total	65	3.786,5	5.344,72	1.063	33.089	2.000,0	1.817,50

(*) DP: desvio padrão; ([#]) AIQ: amplitude interquartilica

Gráfico 1. IgE sérica com relação ao sexo.



O teste de Mann-Whitney, ao nível de significância $\alpha = 0,05$, indica evidência de diferença estatisticamente significativa entre IgE do sexo feminino e masculino, com valores maiores para estes últimos ($p = 0,043$).

O valor médio da IgE sérica por faixa etária foi: 3.375,16 UI/mL de 0 - 6 anos, 3.541,97 UI/mL de 7 a 12 anos, e 4.733,56 UI/mL de 13 a 18 anos; com mediana de 2.000,00 UI/mL na faixa de 0 - 6 anos e 7 - 12 anos, e de 2.257,50 UI/mL na faixa de 13 a 18 anos (Tabela 2 e 3; Gráfico 2). Considerando todo o grupo, o teste de Kruskal-Wallis, não indicou existência de diferença estatisticamente significativa da IgE sérica nas três faixas etárias ($p = 0,471$). Na avaliação da IgE sérica por faixa etária, segundo o sexo, encontramos que, tanto para o sexo feminino como para o masculino, o teste de Kruskal-Wallis, não indicou existência de diferença estatisticamente significativa entre a IgE nas três faixas etárias ($p = 0,855$ para o feminino e $p = 0,734$ para o masculino).

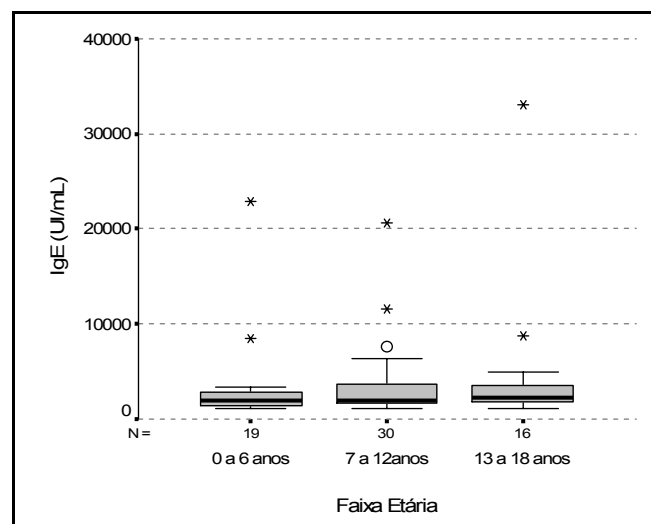
Tabela 2. Distribuição dos pacientes por sexo e faixa etária.

Faixa Etária	Sexo		Total
	Feminino	Masculino	
0 a 6 anos	10	9	19
7 a 12 anos	9	21	30
13 a 18 anos	6	10	16
Total	25	40	65

Tabela 3. Valores de IgE (UI/mL) com relação a faixa etária (n = 65).

	N	Média	DP *	Mínimo	Máximo	Mediana	AIQ [#]
0-6 anos	19	3.375,16	5.000,28	1.077	22.885	2.000,0	1.681,00
7-12 anos	30	3.541,97	3.926,45	1.073	20.595	2.000,0	2.046,25
13-18 anos	16	4.733,56	7.791,62	1.066	33.089	2.257,0	1.863,75

(*) DP: desvio padrão; ([#]) AIQ: amplitude interquartílica

Gráfico 2. IgE sérica por faixa etária.

O teste de Kruskal-Wallis, ao nível de significância $\alpha = 0,05$, indica inexistência de diferença estatisticamente significativa entre a IgE sérica nas três faixas etárias ($p = 0,471$).

Os diagnósticos clínicos foram agrupados em: doenças atópicas (n = 63; 96,8%), imunodeficiências (n = 1; 1,6%), causas indefinidas (n = 1; 1,6%).

No grupo com doenças atópicas observou-se que 58 (92,0%) tinham o diagnóstico de rinite, 56 (88,9%) de asma, 11 (17,4%) de dermatite atópica e 9 (14,3%) de alergia alimentar.

Entre os pacientes com alergia alimentar observou-se dois pacientes com quadro de urticária e angeoedema, dois de anafilaxia, dois de dermatite atópica e três com esofagite eosinofílica.

O diagnóstico único de doença atópica (Grupo 1) foi verificado em 8 (12,7%) pacientes, combinação de duas condições atópicas (Grupo 2) em 42 (66,7%), e associação de três ou mais (Grupo 3) em 13 (20,6%). Nos três grupos houve predomínio do diagnóstico de rinite e asma. No Grupo 3 (n = 13) observou-se uma elevada prevalência tanto de alergia alimentar (61,5%) como de dermatite atópica (61,5%). A Tabela 4 apresenta o perfil clínico-laboratorial encontrado nos três grupos.

O teste de Kruskal-Wallis, não indicou existência de diferença estatisticamente significativa entre a IgE sérica nos três grupos (Gráfico 3).

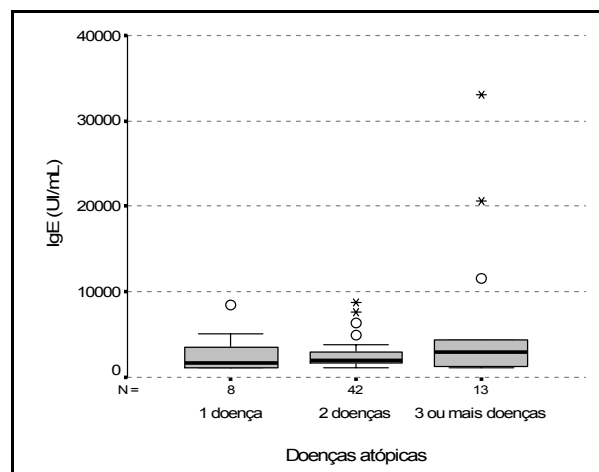
Tabela 4. Perfil clínico-laboratorial por grupo de 1,2 e 3 ou mais doenças atópicas (n = 63).

	Grupo 1 (8)	Grupo 2 (42)	Grupo 3 (13)	Total (63)
Idade (anos) *	9,0 (± 6)	9,1(± 3,7)	9,0 (± 3,9)	9,1 (± 4,0)
IgE média UI/mL	2.794,63	2.633,67	6.738,46	2.461,76
IgE (mediana) UI/mL	1.712,50 (AIQ = 3.201,25)	2.000,00 (AIQ = 1.286,25)	2.928,00 (AIQ = 6.675,00)	2.000,00 (AIQ = 1.737,00)
Eosinófilos* (cel/mm ³)	653 (± 453)	783 (± 491)	603 (± 347)	729 (± 461)
R	5 (62,5 %) §	40 (95,2%) §	13 (100 %) §	58 (92,0%)
A	2 (25,0 %) §	41 (97,6 %) §	13 (100 %) §	56 (88,9%)
DA	1 (12,0 %) §	2 (4,7 %) §	8 (61,5 %) §	11 (17,4%)
AA	-	1 (2,4 %) §	8 (61,5 %) §	9 (14,3 %)

Grupo 1 = uma doença atópica; Grupo 2 = duas; Grupo 3 = três ou mais.

* média ±1 desvio padrão AIQ = amplitude interquartílica § porcentagem em relação ao grupo

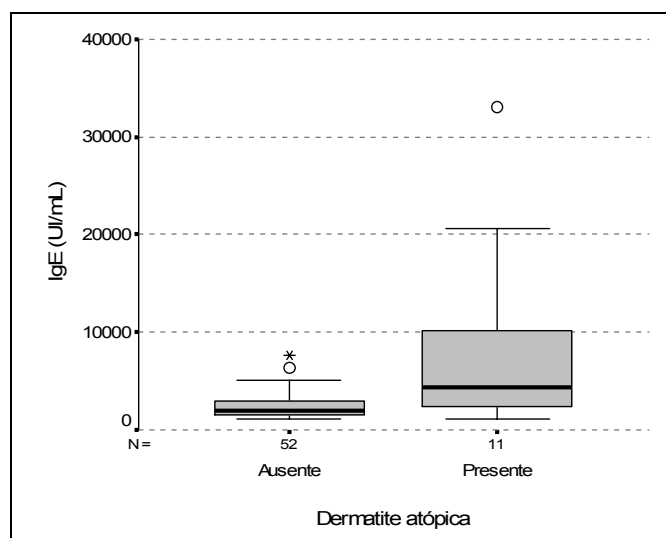
R = rinite; A = asma; DA = dermatite atópica; AA = alergia alimentar

Gráfico 3. IgE sérica por grupo de uma, duas, e três ou mais doenças atópicas.

O teste de Kruskal-Wallis, ao nível de significância $\alpha = 0,05$, indica inexistência de diferença estatisticamente significativa entre a IgE sérica nos três grupos de doenças atópicas ($p = 0,365$).

Na avaliação das patologias alérgicas, encontradas de forma isolada (Grupo 1) ou associada (Grupo 2 e 3), o teste de Mann-Whitney não indicou existência de diferença estatisticamente significativa entre a IgE sérica nas crianças com e sem rinite alérgica ($p = 0,931$), com e sem asma ($p = 0,956$) e com e sem alergia alimentar ($p = 0,354$). Nos pacientes com dermatite atópica (isolada ou associada) foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa ($p = 0,009$) do nível sérico de IgE, na presença ou ausência de dermatite atópica, com valores maiores para as crianças com dermatite (Gráfico 4).

Gráfico 4. IgE sérica em pacientes sem e com dermatite atópica.



O teste de Mann-Whitney, ao nível de significância $\alpha = 0,05$, indica evidência de diferença estatisticamente significativa entre IgE sérica nas crianças sem e com dermatite atópica ($p = 0,009$), com valores maiores para as crianças com dermatite. Mediana de 2.000,0 *versus* 4.363,0 UI/mL; média de 2.369,9 *versus* 8.848,3 UI/mL.

Os valores de eosinófilos séricos variaram de 0 a 2.210 células/mm³ (média de 730 células/mm³). Eosinofilia sérica ≥ 500 células/mm³ foi verificada em 43 (66,1%) pacientes, com média de 956 células/mm³. Quatro pacientes (6,1%) apresentaram eosinofilia ≥ 1.500 /mm³ e 39 (60%) entre 500 e 1.500/mm³. O teste de Kruskal-Wallis, não indicou existência de diferença estatisticamente significativa entre o número de eosinófilos nas três

faixas etárias ($p = 0,246$). Os pacientes sem eosinofilia apresentaram média de IgE sérica de 3.129,14 UI/mL e os com eosinofilia de 4.122,86 UI/mL. Não houve evidência de associação estatisticamente significativa entre a IgE e o número de eosinófilos, segundo o coeficiente de correlação de Spearman ($r_s = - 0,027$; $p = 0,834$).

A Tabela 5 (Apêndice) relaciona os dados individuais de IgE sérica, eosinófilos e diagnóstico clínico dos pacientes.

O exame parasitológico de fezes foi realizado em 27/65 (41,5%) pacientes, sendo em 15 pacientes positivos para os seguintes parasitas: 1/15 *Enterobios vermicularis*, 4/15 *Giardia lamblia*, 1/15 *Entamoeba histolytica*, 1/15 *Endolimax nana*, e 9/15 *Blastocystis hominis*.

Testes cutâneos alergológicos para os principais aero-alérgenos foram realizados em 38 dos 65 pacientes (58,4%). Os testes mais realizados foram para ácaros, barata, fungos e epitélios de cão e gato, sendo o resultado positivo em 35/38 (92,1%) para um ou mais ácaros domiciliares (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* e/ou *Blomia tropicalis*). Testes cutâneos para alimentos foram realizados em 9/38 (13,8%) pacientes, sendo o resultado positivo em 4/9 (44,4%), três para leite de vaca e um para ovo de galinha.

Trinta e sete pacientes, maiores que seis anos de idade, realizaram pelo menos uma Prova de Função Pulmonar, sendo que 36 (97,3%) apresentavam diagnóstico clínico de asma. O laudo foi registrado como normal em 5 (13,5%), doença pulmonar obstrutiva leve em 27 (72,9%), doença pulmonar obstrutiva moderada em 3 (8,1%). Dois pacientes com laudo de doença pulmonar restritiva leve eram portadores de Distrofia muscular de Duchenne.

Os prontuários de oito pacientes continham dados descritos nos “Sinais de alerta sugestivos para Imunodeficiência Primária”, isolados ou associados. Em um paciente estabeleceu-se o diagnóstico de imunodeficiência primária.

O paciente, de um ano de idade, que teve o diagnóstico de imunodeficiência primária, apresentava clínica compatível com Síndrome de Hiper-IgE. O valor sérico da IgE encontrado

neste paciente foi de 22.885 UI/mL e o número de eosinófilos, bastante variável, com contagem máxima de 2.870/mm³ (17% dos leucócitos). Não possuía histórico familiar de imunodeficiência, tendo sido hospitalizado inicialmente com quadro de infecção cutânea e sepse grave, e posteriormente, repetidas vezes com infecções cutâneas e pneumonias. O diagnóstico foi baseado no quadro clínico-laboratorial, não tendo sido realizada análise genética.

Outros três pacientes apresentaram valores de IgE total superiores a 10.000 UI/mL. Todos os três com quadro clínico de alergia respiratória (rinite e asma), alergia alimentar e dermatite, sendo dois deles com quadro de dermatite atópica grave.

6. DISCUSSÃO

A Imunoglobulina E, devido a seu importante papel nas doenças alérgicas, tem sido objeto de investigação clínica nas últimas décadas principalmente nos países desenvolvidos do hemisfério norte. No Brasil ainda são poucos os estudos cuja abordagem vise conhecer a relação entre IgE sérica elevada e patologias relacionadas a esta condição.

O presente trabalho analisou retrospectivamente pacientes com elevação da IgE sérica com o objetivo de conhecer o perfil clínico desses pacientes, tendo em vista que valores séricos de IgE superiores a 1.000 UI/mL correspondem a uma pequena parcela da população em geral, e que, mesmo entre pacientes atópicos esses valores são considerados por alguns autores como acima da média.

Barbee e colaboradores (1981), por exemplo, em estudo entre brancos americanos, acima de 6 anos de idade (n = 2.743), encontraram cinquenta e um indivíduos (1,8%) com níveis séricos de IgE entre 1.000 e 2.000 UI/mL, e vinte e oito (1%) com níveis maiores que 2.000 UI/mL. O valor médio encontrado por esses autores, correspondente ao limite superior de 95% dos valores, foi de 1.080,5 UI/mL na faixa de idade de 6 a 14 anos, e de 920,4 UI/mL na faixa de 15 a 24 anos.

Wittig e colaboradores (1980) estudando um amplo grupo de pacientes com alguma doença alérgica, única ou combinada, encontraram o valor da IgE sérica mais elevada no grupo de pacientes com a associação de asma e dermatite atópica, com média de 985 UI/mL.

Naspitz e colaboradores (2004) estudando o padrão de sensibilização a alérgenos em crianças brasileiras de 1 a 12 anos de idade, encontraram, como em outros estudos (WITTIG, 1980; BARBEE, 1981; OWNBY, 2003), níveis séricos de IgE total mais elevados entre os pacientes alérgicos quando comparados aos controles. A média geométrica da IgE sérica entre

as crianças não atópicas (n = 62) variou por faixa etária, de 26,4 a 138,3 UI/mL, e entre os pacientes alérgicos (n = 457) de 302,1 a 1.043,2 UI/mL.

Portanto, a média de IgE sérica encontrada em nosso estudo representa valores bem elevados em relação a população em geral e a pacientes com doenças alérgicas.

Em relação ao sexo, no presente estudo observou-se, em média, valores significativamente maiores de IgE sérica no sexo masculino (Tabela 1; Gráfico 1), corroborando dados correntes da literatura que, na maioria dos estudos, apontam o sexo masculino como apresentando valores médios mais elevados em relação ao sexo feminino em todas as faixas etárias (BARBEE, 1981; SPALDING, 2000; OWNBY, 2003; NICKEL, 2005; GERGEN, 2009; STRØMGAARD, 2011).

Os valores encontrados por faixa etária aumentaram conforme a idade, sendo o pico entre 13 a 18 anos, porém, ao contrário do resultado de outros estudos (WITTIG, 1980; BARBEE, 1981; GERGEN, 2009), não houve significância estatística nessa variação (Tabela 3; Gráfico 2).

O grande número de pacientes com doenças alérgicas (n = 63; 96,8%) encontrado em nossa pesquisa, está de acordo com dados da literatura que demonstram uma relação entre IgE sérica elevada e patologias alérgicas (SEARS, 1991; SHERRILL, 1995; OWNBY, 2003; LASKE, 2003; WAHN, 2008; STRØMGAARD, 2011), portanto, sendo esse um resultado esperado.

De igual modo, a verificação do predomínio de alergia respiratória seguido de dermatite atópica, encontrados neste estudo, apresenta equivalência na literatura quando se estuda pacientes com doenças alérgicas (RIZZO, 1995; NASPITZ, 2004). A rinite alérgica, a asma e o eczema atópico têm sido apontados como as doenças alérgicas mais frequentes em crianças e adolescentes (SOLÉ, 2010; CHONG, 2012).

Os dados observados no presente estudo, onde a associação mais comumente encontrada foi entre rinite e asma, com quase todos os pacientes sendo portadores de alergia respiratória, é explicável porque asma e rinite frequentemente coexistem (LEYNAERT, 2004; BOUSQUET, 2008). Rizzo e colaboradores (1995), por exemplo, estudando crianças de três regiões do Brasil (n = 306), com demanda espontânea em serviços de alergia, encontraram diagnóstico de asma em 15% das crianças avaliadas, rinite em 32%, e associação de asma e rinite em 45%, acumulando cerca de 90% dos pacientes com alergia respiratória.

Entretanto, há de se considerar que a prevalência das doenças alérgicas tende a ser maior entre os pacientes atendidos em serviços especializados e um estudo realizado em serviço de referencia regional de pneumologia como o nosso, tende a apresentar um grande número de pacientes com registro de doenças respiratórias, podendo assim representar um viés amostral.

Em nosso estudo os pacientes com alergia alimentar (n = 9; 13,8%) apresentaram quadro variado de manifestações clínicas, não se compondo um grupo homogêneo. A esofagite eosinofílica foi considerada em nosso estudo como doença alérgica, porque, na infância, esta patologia tem sido consistentemente associada à alergia alimentar (SOLÉ, 2008; ERWIN, 2010).

A esofagite eosinofílica parece ser decorrente de hipersensibilidade alérgica mista (IgE mediada e não-IgE mediada), e múltiplos alérgenos parecem estar envolvidos, sendo os mais comuns leite de vaca, trigo, soja, ovo e amendoim. A IgE total sérica encontra-se normal ou apenas levemente aumentada e a eosinofilia periférica é pouco comum. A relação entre o alérgeno alimentar causal e os resultados positivos ao teste cutâneo de hipersensibilidade imediata costuma ser fraca (SOLÉ, 2008, ERWIN, 2010).

Em nossa amostra, apenas um paciente, de três com esofagite eosinofílica, apresentou eosinofilia periférica leve, de 570 cel/mm³. A eosinofilia periférica tem sido documentada na

esofagite eosinofílica em 40 a 50% dos pacientes, porém, não parece haver correlação com a gravidade do infiltrado tecidual de eosinófilos (LIACOURAS, 2011).

Uma questão relevante, que por longa data tem sido debatido, é o quanto a elevação da IgE sérica corresponde, não apenas à prevalência, mas à gravidade das doenças alérgicas (SEARS, 1991; SIROUX, 2003; CARROLL, 2006; NAQVI, 2007). Porém, no presente estudo não foi possível correlacionar o nível sérico da IgE total com a gravidade das doenças alérgicas devido os registros nos prontuários estarem incompletos quanto a classificação de gravidade das doenças.

Em relação ao número de doenças alérgicas por paciente, a IgE sérica mostrou-se mais elevada em pacientes com maior número de doenças alérgicas, porém, sem significância estatística (Tabela 4; Gráfico 3). O achado de que todos os três pacientes com doenças alérgicas e IgE superior a 10.000 UI/mL apresentaram quadro de rinite, asma, dermatite atópica e alergia alimentar merece ser citado, porém, o reduzido número amostral impede conclusões generalizadas.

A inexistência de correlação estatística entre a contagem de eosinófilos séricos e IgE total encontrada em nosso estudo, poderia ser considerado um dado não esperado, já que são semelhantes os mecanismos fisiopatológicos relacionados à elevação sérica de eosinófilos e IgE total. No entanto, embora a relação entre doenças alérgicas e marcadores de atopia (como IgE sérica, eosinófilos e sensibilização a alérgenos) esteja consistentemente registrada na literatura, a correlação entre IgE sérica e eosinófilos não tem sido documentada (SIROUX, 2003; WELLER, 2003; STONE, 2010).

Já a freqüente presença de eosinofilia sérica observada nos pacientes da nossa pesquisa (n = 43; 66,1%), de intensidade leve a moderada, pode ser considerada provável reflexo da alta prevalência de doenças atópicas encontrada em nossa amostra, já que não foram

identificadas outras causas de eosinofilia (WELLER, 2003) que pudessem justificar esse resultado.

Eosinofilia sérica ou periférica definida como ≥ 500 eosinófilos/mm³ (ou ≥ 450 /mm³ em alguns estudos) pode ocorrer em uma grande variedade de processos patológicos que incluem doenças parasitárias, alérgicas, hematológicas, reações a drogas, neoplasias, e outras causas mais raras, como algumas imunodeficiências primárias. Entre as imunodeficiências primárias que cursam com eosinofilia destacam-se a Síndrome de Hiper-IgE e a Síndrome de Omenn (STONE, 2010; MEJIA, 2012).

Em geral, as helmintíases e as doenças alérgicas são as causas mais frequentemente associadas à eosinofilia (MEJIA, 2012). Nas doenças atópicas, como rinite alérgica e asma, a eosinofilia periférica geralmente não excede 1.500/mm³ (BOUSQUET, 1990; MEJIA, 2012). Esses dados da literatura justificam os resultados de nosso trabalho onde apenas 6,1% dos pacientes excederam 1.500 eosinófilos séricos/mm³.

Estudos epidemiológicos avaliando níveis séricos de IgE e a correlação com doenças atópicas e geoparasitoses estão disponíveis na literatura médica (DOLD, 1998; OWNBY, 2003; LEVIN, 2008; COOPER, 2009).

Em nossa amostra, apenas um paciente apresentou resultado do parasitológico de fezes positivo para helmintos (*Enterobius vermiculares*), porém, tinha também diagnóstico associado de asma e rinite, não sendo possível inferir a influência de cada patologia sobre a contagem de eosinófilos do paciente (1.190/mm³) ou sobre o valor da IgE sérica (2.000 UI/mL).

São poucos os estudos que correlacionam o nível sérico de IgE com infecção pelo *Enterobius vermiculares*, helminto não invasivo com um ciclo de vida restrito ao lúmen intestinal, distinto de outros com ciclo pulmonar obrigatório, mais usualmente relacionados a níveis aumentados de IgE total. Entretanto, alguns casos isolados de pacientes com evidencia

de elevação de IgE sérica decorrente de infecção pelo *Enterobius vermicularis* têm sido descritos na literatura (VILLARREAL, 1999).

Bahceciler e colaboradores (2007) também encontraram, em estudo entre crianças de 4 a 12 anos de idade (n = 1.018) em Istambul (Turquia), um aumento significativo da IgE total entre os indivíduos com enterobiose independente da condição alérgica.

Deve-se notar que é possível que a baixa positividade para helmintos encontrada em nossos resultados, não reflita a sua real incidência em nosso meio. Além da sensibilidade do exame parasitológico de fezes ser considerada baixa, a prática, bastante difundida no nosso meio, do uso de medicamento antiparasitário sem comprovação prévia no exame parasitológico de fezes, podem ter interferido nesse resultado.

A presença de resultados de parasitológicos de fezes positivos para protozoários em nosso estudo (14/27) não pode ser inferida como responsável pela elevação da IgE sérica entre esses pacientes, já que as protozooses intestinais, apontadas como endêmicas em algumas regiões do Brasil, não tem sido associadas à elevação de IgE sérica (OWNBY, 2003).

Souza e colaboradores (2012), por exemplo, estudando a relação entre a infecção por *Giardia lamblia* em crianças de 5 a 15 anos de idade (n = 110), moradoras de área urbana (Recife, Pernambuco), e a reatividade alérgica, encontraram que a infecção por *G. lamblia* não foi associada à presença de doenças alérgicas do trato respiratório ou com a elevação dos níveis séricos de IgE total.

Em nossa pesquisa, a elevada positividade para ácaros domiciliares observada nos testes cutâneos alergológicos, é coincidente com dados de trabalhos publicados (RIZZO, 1995; NASPITZ, 2004), e provavelmente justificada porque cerca de 90% dos pacientes de nossa casuística apresentavam alergia respiratória.

Os testes cutâneos de hipersensibilidade imediata têm sido um instrumento para identificar *in vivo* a presença de IgE sérica específica a determinado alérgeno. No Brasil,

grande parte dos estudos demonstra que os ácaros domiciliares *Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. farinae* e *Blomia tropicalis* são responsáveis pelo alto nível de sensibilização em pacientes com alergia respiratória e também em parte de pacientes com dermatite atópica (RIZZO, 1995; NASPITZ, 2004; MOTTA, 2004).

O paciente com diagnóstico de Síndrome de Hiper-IgE encontrado neste estudo, não possuía histórico familiar de imunodeficiência ou de consangüinidade, que poderiam estar presentes tanto na forma autossômica dominante quanto na forma recessiva da síndrome (GRIMBACHER 1999b; SANAL, 2012). No entanto, a apresentação esporádica, sem antecedentes familiares, tem sido também bem documentada. A genotipagem para identificação de alterações de mutação do gene *STAT3* (HOLLAND, 2007) ou do *DOCK8* (ZHANG, 2009), que tem atualmente sido realizada nos pacientes com quadro clínico compatível com síndrome de Hiper-IgE, não foi realizada neste paciente por indisponibilidade em nosso meio. A genotipagem seria de especial importância neste paciente, porque as crianças pequenas geralmente não apresentam ainda o quadro completo da síndrome.

O paciente apresentou quadro de sepse grave e infecções pulmonares e cutâneas de repetição com necessidade de hospitalizações em diferentes ocasiões, com forte evidência clínica de quadro de imunodeficiência. Não houve registro de infecções cutâneas virais, encontradas com frequência na forma autossômica recessiva da doença (CHU, 2012). O quadro de sepse grave e precoce descrito neste paciente não é um achado comum, no entanto, Schimke e colaboradores (2012) estudando alterações genéticas em *STAT3* em pacientes com Hiper-IgE, encontraram infecções graves (sepse, osteomielite ou meningite) em 25% dos pacientes no grupo por eles estudado.

O valor da IgE sérica de 22.885 UI/mL, encontrado neste paciente de um ano e onze meses de idade, corresponde a um dos critérios diagnósticos da Síndrome de Hiper-IgE (GRIMBACHER, 1999b), devendo-se salientar que não existe correlação entre o nível sérico

da IgE e a gravidade do quadro clínico nesses pacientes. Uma grande variação do nível sérico de IgE tem sido encontrada entre os pacientes portadores desta síndrome, Grimbacher e colaboradores (2005), por exemplo, registraram indivíduos com valores entre 1.855 e 58.200 UI/mL.

Neste paciente em questão, não foi encontrado baixo nível sérico de IgM e nem alterações na contagem de linfócitos T CD4+ ou CD8+, alterações imunológicas geralmente encontradas na forma autossômica recessiva (YONG, 2012; SANAL, 2012). A contagem sérica de eosinófilos, que apresentou grande variação nos vários hemogramas realizados pelo paciente (0 a 2.200/mm³), costuma estar elevada em cerca de 90% dos pacientes com Síndrome de Hiper-IgE.

O paciente descrito não apresentava relato em prontuário das alterações faciais, esqueléticas e dentárias típicas dos quadros da forma autossômica dominante da Síndrome de Hiper-IgE, porém, nos pré-escolares essas alterações ainda não estão presentes (O'CONNELL, 2000), levando algumas vezes, a demora do diagnóstico nos pacientes sem histórico familiar de imunodeficiência, como o caso descrito. Também não encontramos em prontuário relato de seqüelas pulmonares comuns da Síndrome de Hiper-IgE autossômica dominante, como pneumatoceles e bronquiectasias, porém, essas complicações características também podem se apresentar mais tardiamente na vida desses pacientes (BUCKLEY, 2001).

Os outros três pacientes de nossa pesquisa com valor sérico de IgE superior a 10.000 UI/mL apresentaram quadro clínico associado de quatro condições atópicas (rinite, asma, alergia alimentar e dermatite), sendo que em dois deles foi encontrado quadro clínico de dermatite grave, de difícil tratamento. Todavia, na falta de grupo controle, não foi possível avaliar a significância estatística desses dados.

Na tentativa de comparação dos presentes dados com estudos nacionais, encontramos a praxe de fornecer os resultados em termos de média de IgE sérica ou com o limite de um teto pré-estabelecido no desenho do estudo.

Podemos dizer, no entanto, que valores séricos de IgE acima de 10.000 UI/mL são incomuns. Barbee e colaboradores (1981), por exemplo, em largo estudo populacional encontraram o maior valor de IgE sérica de 7.272,5 IU/mL. Já Whan e colaboradores (2008) em pesquisa entre crianças com dermatite atópica de até dois anos de idade ($n = 2.184$), encontraram cinco com IgE sérica superior a 10.000 kU/L, com valor máximo de 13.800 kU/L. Alguns estudos populacionais consideram, para fins estatísticos, esses valores como ‘*outliers*’ ou discrepantes, como Wittig e colaboradores (1980) que encontraram em três pacientes com dermatite valores séricos de IgE de 38.000, 77.000 e 79.000 UI/mL, não os incluindo em seus cálculos estatísticos.

De modo interessante, Laske e colaboradores (2003) em estudo retrospectivo com o objetivo de avaliar o fenótipo atópico em crianças germânicas (idade média de 11,4 anos) com níveis elevados de IgE total, compararam 20 crianças com $IgE \geq 10.000$ kU/L (média de 29.254 kU/L) com 56 crianças com IgE entre 400 e 1.000 kU/L (média de 719 kU/L). Encontraram diagnóstico de dermatite atópica em 95% das crianças no primeiro grupo contra 50% no segundo grupo ($p < 0,001$), e escore clínico de gravidade da dermatite significativamente maior no primeiro grupo ($p < 0,003$). Reações anafiláticas foram registradas em 20% *versus* 7% ($p < 0,02$) e sensibilização combinada a alérgenos alimentares e inalantes em 80% *versus* 32% ($p < 0,001$). Não houve diferença na prevalência de asma e rinoconjuntivite alérgica entre os grupos. Nenhum indivíduo apresentou diagnóstico de Síndrome de Hiper-IgE, apesar dos altos valores séricos de IgE registrados. Concluíram que crianças com níveis de IgE total marcadamente elevado estão sob maior risco de dermatite atópica grave e de reações anafiláticas.

No atual estudo, apesar de ter sido encontrado, entre pacientes com IgE acima de 10.000 UI/mL, 2/3 pacientes com dermatite atópica grave e 1/3 com anafilaxia a alimentos, o número reduzido e a falta de grupo controle dificultam a extensão dos resultados para outros pacientes com a mesma alteração laboratorial.

Analisando também crianças e adolescentes com IgE elevada, Joshi e colaboradores (2009) estudaram pacientes menores de 18 anos com níveis de IgE ≥ 2.000 UI/mL (n = 70), encontrando diagnóstico de doenças atópicas em 77% dos pacientes, doenças parasitárias em 1% e Síndrome de Hiper-IgE em 9%. Encontraram uma correlação entre o nível sérico de IgE e a classificação clínica de gravidade para dermatite atópica. Não encontraram correlação significativa entre o nível de IgE e o diagnóstico de Síndrome de Hiper-IgE e concluíram que o valor elevado de IgE total não é, isoladamente, um fator preditivo de Síndrome de Hiper-IgE, já que outras patologias, principalmente as alérgicas, também podem cursar com IgE elevada.

Estudos dos níveis séricos de IgE em crianças e adolescentes atópicos têm sido realizado em diferentes partes do mundo, mas principalmente nos países desenvolvidos. No Brasil, a utilização de padrões estrangeiros não é totalmente adequada, sendo necessário mais estudos que demonstrem os dados correspondentes à população brasileira.

7. CONCLUSÕES

Nesse grupo de pacientes com elevado nível sérico de IgE total foi frequente a presença de doenças atópicas, com maior prevalência de rinite e asma (89,2% e 86,1%, respectivamente), seguido de dermatite atópica (17,4%) e alergia alimentar (13,8%).

O nível sérico de IgE encontrou-se significativamente aumentado em pacientes com dermatite atópica em relação aos pacientes com doenças alérgicas mas sem dermatite.

Houve um caso de Síndrome de Hiper-IgE.

A presença de parasitoses intestinais não foi apontada como causa relevante de elevação sérica de IgE entre esses pacientes.

Não foi verificada correlação entre número de eosinófilos e nível sérico de IgE total.

8. SUGESTÕES

Utilizar os sinais de alerta de imunodeficiência (BRAGID) nas crianças com elevação da IgE sérica, acima de 2.000 UI/mL, devido a possibilidade de uma imunodeficiência primária rara, como a Síndrome de Hiper-IgE.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALCÂNTARA-NEVES, N. M. et al. The presence of serum anti-*Ascaris lumbricoides* IgE antibodies and of *Trichuris trichiura* infection are risk factors for wheezing and/or atopy in preschool-aged Brazilian children. **Respir Res**, v. 11, p. 114, 2010.
- ANTHONY, R. M. et al. Protective immune mechanisms in helminth infection. **Nat Rev Immunol**, v. 7, n. 12, p. 975-87, Dec 2007.
- ARAÚJO, M. I. et al. *Schistosoma mansoni* infection modulates the immune response against allergic and auto-immune diseases. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 99, n. 5 Suppl 1, p. 27-32, 2004.
- ARRUDA, L. K.; SANTOS, A. B. Immunologic responses to common antigens in helminthic infections and allergic disease. **Curr Opin Allergy Clin Immunol**, v. 5, n. 5, p. 399-402, Oct 2005.
- BACHARIER, L. B.; GEHA, R. S. Molecular mechanisms of IgE regulation. **J Allergy Clin Immunol**, v. 105, n. 2 Pt 2, p. S547-58, Feb 2000.
- BAHCECILER, N. N. et al. Association between previous enterobiasis and current wheezing: evaluation of 1018 children. **Allergy Asthma Proc**, v. 28, n. 2, p. 174-82, 2007 Mar-Apr 2007.
- BARBEE, R. A. et al. Distribution of IgE in a community population sample: correlations with age, sex, and allergen skin test reactivity. **J Allergy Clin Immunol**, v. 68, n. 2, p. 106-11, Aug 1981.
- BAZARAL, M.; HAMBURGER, R. N. Standardization and stability of immunoglobulin E (IgE). **J Allergy Clin Immunol**, v. 49, n. 3, p. 189-91, Mar 1972.
- BENNICH, H. H. et al. Immunoglobulin E. A new class of human immunoglobulin. **Immunochemistry**, v. 5, n. 4, p. 327-8, Jul 1968.
- BOUSQUET, J. et al. Eosinophilic inflammation in asthma. **N Engl J Med**, v. 323, n. 15, p. 1033-9, Oct 1990.
- _____. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). **Allergy**, v. 63 Suppl 86, p. 8-160, Apr 2008.
- BROIDE, D. H. Molecular and cellular mechanisms of allergic disease. **J Allergy Clin Immunol**, v. 108, n. 2 Suppl, p. S65-71, Aug 2001.
- BUCKLEY, R. H. The hyper-IgE syndrome. **Clin Rev Allergy Immunol**, v. 20, n. 1, p. 139-54, Feb 2001.
- BURNEY, P. et al. The distribution of total and specific serum IgE in the European

Community Respiratory Health Survey. **J Allergy Clin Immunol**, v. 99, n. 3, p. 314-22, Mar 1997.

BURROWS, B. et al. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. **N Engl J Med**, v. 320, n. 5, p. 271-7, Feb 1989.

BURTON, O. T.; OETTGEN, H. C. Beyond immediate hypersensitivity: evolving roles for IgE antibodies in immune homeostasis and allergic diseases. **Immunol Rev**, v. 242, n. 1, p. 128-43, Jul 2011.

CARROLL, W. D. et al. Asthma severity and atopy: how clear is the relationship? **Arch Dis Child**, v. 91, n. 5, p. 405-9, May 2006.

CHANG, T. W. The pharmacological basis of anti-IgE therapy. **Nat Biotechnol**, v. 18, n. 2, p. 157-62, Feb 2000.

CHONG NETO, H. J. et al. Asthma and Rhinitis in South America: How Different They are From Other Parts of the World. **Allergy Asthma Immunol Res**, v. 4, n. 2, p. 62-7, Mar 2012.

CHU, E. Y. et al. Cutaneous Manifestations of DOCK8 Deficiency Syndrome. **Arch Dermatol**, v. 148, n. 1, p. 79-84, Jan 2012.

COHEN, S. G.; ZELAYA-QUESADA, M. Prausnitz and Küstner phenomenon: the P-K reaction. **J Allergy Clin Immunol**, v. 114, n. 3, p. 705-10, Sep 2004.

COOPER, P. J. Interactions between helminth parasites and allergy. **Curr Opin Allergy Clin Immunol**, v. 9, n. 1, p. 29-37, Feb 2009.

COOPER, P. J. et al. Reduced risk of atopy among school-age children infected with geohelminth parasites in a rural area of the tropics. **J Allergy Clin Immunol**, v. 111, n. 5, p. 995-1000, May 2003.

DOLD, S. et al. Ascaris-specific IgE and allergic sensitization in a cohort of school children in the former East Germany. **J Allergy Clin Immunol**, v. 102, n. 3, p. 414-20, Sep 1998.

EBERTING, C. L. et al. Dermatitis and the newborn rash of hyper-IgE syndrome. **Arch Dermatol**, v. 140, n. 9, p. 1119-25, Sep 2004.

ENGELHARDT, K. R. 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**, v. 124, n. 6, p. 1289-302.e4, Dec 2009.

ERLEWYN-LAJEUNESSE, M. D. Hyperimmunoglobulin-E syndrome with recurrent infection: a review of current opinion and treatment. **Pediatr Allergy Immunol**, v. 11, n. 3, p. 133-41, Aug 2000.

ERWIN, E. A. et al. Serum IgE measurement and detection of food allergy in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. **Ann Allergy Asthma Immunol**, v. 104, n. 6, p. 496-502, Jun 2010.

- FALCONE, F. H. et al. The innate allergenicity of helminth parasites. **Clin Rev Allergy Immunol**, v. 26, n. 1, p. 61-72, Feb 2004.
- FREEMAN, A. F.; HOLLAND, S. M. Clinical manifestations, etiology, and pathogenesis of the hyper-IgE syndromes. **Pediatr Res**, v. 65, n. 5 Pt 2, p. 32R-37R, May 2009.
- GATZ, S. A. et al. Curative treatment of autosomal-recessive hyper-IgE syndrome by hematopoietic cell transplantation. **Bone Marrow Transplant**, v. 46, n. 4, p. 552-6, Apr 2011.
- GERGEN, P. J. et al. Total IgE levels and asthma prevalence in the US population: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. **J Allergy Clin Immunol**, v. 124, n. 3, p. 447-53, Sep 2009.
- GOULD, H. J. et al. The biology of IGE and the basis of allergic disease. **Annu Rev Immunol**, v. 21, p. 579-628, 2003.
- GRIMBACHER, B.; BELOHRADSKY, B. H.; HOLLAND, S. M. Immunoglobulin E in primary immunodeficiency diseases. **Allergy**, v. 57, n. 11, p. 995-1007, Nov 2002.
- GRIMBACHER, B. et al. Hyper-IgE syndrome with recurrent infections--an autosomal dominant multisystem disorder. **N Engl J Med**, v. 340, n. 9, p. 692-702, Mar 1999a.
- GRIMBACHER, B.; HOLLAND, S. M.; PUCK, J. M. Hyper-IgE syndromes. **Immunol Rev**, v. 203, p. 244-50, Feb 2005.
- GRIMBACHER, B. et al. Genetic linkage of hyper-IgE syndrome to chromosome 4. **Am J Hum Genet**, v. 65, n. 3, p. 735-44, Sep 1999b.
- GRUNDBACHER, F. J.; MASSIE, F. S. Levels of immunoglobulin G, M, A, and E at various ages in allergic and nonallergic black and white individuals. **J Allergy Clin Immunol**, v. 75, n. 6, p. 651-8, Jun 1985.
- HAMILTON, R. G. Science behind the discovery of IgE. **J Allergy Clin Immunol**, v. 115, n. 3, p. 648-52, Mar 2005.
- _____. Proficiency survey-based evaluation of clinical total and allergen-specific IgE assay performance. **Arch Pathol Lab Med**, v. 134, n. 7, p. 975-82, Jul 2010a.
- HAMILTON, R. G.; ADKINSON, N. F. 23. Clinical laboratory assessment of IgE-dependent hypersensitivity. **J Allergy Clin Immunol**, v. 111, n. 2 Suppl, p. S687-701, Feb 2003.
- HAMILTON, R. G. et al. Human IgE antibody serology: a primer for the practicing North American allergist/immunologist. **J Allergy Clin Immunol**, v. 126, n. 1, p. 33-8, Jul 2010b.
- HASELKORN, T. et al. Allergy, total serum immunoglobulin E, and airflow in children and adolescents in TENOR. **Pediatr Allergy Immunol**, v. 21, n. 8, p. 1157-65, Dec 2010.
- HAWRYLOWICZ, C. M.; O'GARRA, A. Potential role of interleukin-10-secreting regulatory T cells in allergy and asthma. **Nat Rev Immunol**, v. 5, n. 4, p. 271-83, Apr 2005.

HEIMALL, J.; FREEMAN, A.; HOLLAND, S. M. Pathogenesis of hyper IgE syndrome. **Clin Rev Allergy Immunol**, v. 38, n. 1, p. 32-8, Feb 2010.

HOLLAND, S. M. et al. STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome. **N Engl J Med**, v. 357, n. 16, p. 1608-19, Oct 2007.

JOHANSSON, S. G. The story of IgND. **J Allergy Clin Immunol**, v. 115, n. 3, p. 644-8, Mar 2005.

_____. The History of IgE: From discovery to 2010. **Curr Allergy Asthma Rep**, v. 11, n. 2, p. 173-7, Apr 2011.

JOSHI, A. Y. et al. Elevated serum immunoglobulin E (IgE): when to suspect hyper-IgE syndrome-A 10-year pediatric tertiary care center experience. **Allergy Asthma Proc**, v. 30, n. 1, p. 23-7, 2009 Jan-Feb 2009.

KARLI, R. et al. Correlation of symptoms with total IgE and specific IgE levels in patients presenting with allergic rhinitis. **Ther Adv Respir Dis**, v. 7, n. 2, p. 75-9, Apr 2013.

KIRKPATRICK, C. H. The Ishizakas and the search for reaginic antibodies. **J Allergy Clin Immunol**, v. 115, n. 3, p. 642-4, Mar 2005.

KLINK, M. et al. Problems in defining normal limits for serum IgE. **J Allergy Clin Immunol**, v. 85, n. 2, p. 440-4, Feb 1990.

LASKE, N.; BUNIKOWSKI, R.; NIGGEMANN, B. Extraordinarily high serum IgE levels and consequences for atopic phenotypes. **Ann Allergy Asthma Immunol**, v. 91, n. 2, p. 202-4, Aug 2003.

LEVIN, M. E.; LE SOUËF, P. N.; MOTALA, C. Total IgE in urban Black South African teenagers: the influence of atopy and helminth infection. **Pediatr Allergy Immunol**, v. 19, n. 5, p. 449-54, Aug 2008.

LEYNAERT, B. et al. Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population-based study. **J Allergy Clin Immunol**, v. 113, n. 1, p. 86-93, Jan 2004.

LI-WEBER, M.; KRAMMER, P. H. Regulation of IL4 gene expression by T cells and therapeutic perspectives. **Nat Rev Immunol**, v. 3, n. 7, p. 534-43, Jul 2003.

LIACOURAS, C. A. et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. **J Allergy Clin Immunol**, v. 128, n. 1, p. 3-20.e6; quiz 21-2, Jul 2011.

LITONJUA, A. A. et al. Variation in total and specific IgE: effects of ethnicity and socioeconomic status. **J Allergy Clin Immunol**, v. 115, n. 4, p. 751-7, Apr 2005.

MANCINI, I. Níveis séricos de IgE total em crianças brasileiras normais no primeiro ano de vida *J. pediatr. (Rio J.)*. 72: 98-1002 p. 1996.

MEDEIROS, M. et al. Schistosoma mansonii infection is associated with a reduced course of asthma. **J Allergy Clin Immunol**, v. 111, n. 5, p. 947-51, May 2003.

MEJIA, R.; NUTMAN, T. B. Evaluation and differential diagnosis of marked, persistent eosinophilia. **Semin Hematol**, v. 49, n. 2, p. 149-59, Apr 2012.

MINEGISHI, Y. et al. Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity. **Immunity**, v. 25, n. 5, p. 745-55, Nov 2006.

NAQVI, M. et al. Association between IgE levels and asthma severity among African American, Mexican, and Puerto Rican patients with asthma. **J Allergy Clin Immunol**, v. 120, n. 1, p. 137-43, Jul 2007.

NASPITZ, C. K. et al. [Sensitization to inhalant and food allergens in Brazilian atopic children by in vitro total and specific IgE assay. Allergy Project--PROAL]. **J Pediatr (Rio J)**, v. 80, n. 3, p. 203-10, 2004 May-Jun 2004.

NICKEL, R. et al. Variability of total serum immunoglobulin E levels from birth to the age of 10 years. A prospective evaluation in a large birth cohort (German Multicenter Allergy Study). **Clin Exp Allergy**, v. 35, n. 5, p. 619-23, May 2005.

O'CONNELL, A. C. et al. Delayed eruption of permanent teeth in hyperimmunoglobulinemia E recurrent infection syndrome. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 89, n. 2, p. 177-85, Feb 2000.

OWNBY, D. R. Clinical Significance of Immunoglobulin E. In: ADKINSON, N. (Ed.). **Middleton's allergy: principles and practice**. 6.ed. St. Louis: Mosby, v.2, 2003. cap. 62, p.1087-1103.

RENNER, E. D. et al. Autosomal recessive hyperimmunoglobulin E syndrome: a distinct disease entity. **J Pediatr**, v. 144, n. 1, p. 93-9, Jan 2004.

RIZZO, M. C. et al. [Atopic diseases in Brazilian children--etiologic multicentric study]. **J Pediatr (Rio J)**, v. 71, n. 1, p. 31-5, 1995 Jan-Feb 1995.

ROSENWASSER, L. J. Mechanisms of IgE Inflammation. **Curr Allergy Asthma Rep**, v. 11, n. 2, p. 178-83, Apr 2011.

ROY-GHANTA, S.; LAROSA, D. F.; KATZKA, D. A. Atopic characteristics of adult patients with eosinophilic esophagitis. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v. 6, n. 5, p. 531-5, May 2008.

SANAL, O. et al. Additional diverse findings expand the clinical presentation of DOCK8 deficiency. **J Clin Immunol**, v. 32, n. 4, p. 698-708, Aug 2012.

SCHIMKE, L. F. et al. Diagnostic approach to the hyper-IgE syndromes: immunologic and clinical key findings to differentiate hyper-IgE syndromes from atopic dermatitis. **J Allergy Clin Immunol**, v. 126, n. 3, p. 611-7.e1, Sep 2010.

SEARS, M. R. et al. Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. **N Engl J Med**, v. 325, n. 15, p. 1067-71, Oct 1991.

SHELBURNE, C. P.; RYAN, J. J. The role of Th2 cytokines in mast cell homeostasis. **Immunol Rev**, v. 179, p. 82-93, Feb 2001.

SHERRILL, D. L. et al. Longitudinal evaluation of the association between pulmonary function and total serum IgE. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 152, n. 1, p. 98-102, Jul 1995.

SIAS, S. A. et al. Successful treatment of lipoid pneumonia associated with bowel obstruction by *Ascaris lumbricoides*. **J Trop Pediatr**, v. 57, n. 4, p. 269-73, Aug 2011.

SIROUX, V. et al. Relationships of allergic sensitization, total immunoglobulin E and blood eosinophils to asthma severity in children of the EGEA Study. **Clin Exp Allergy**, v. 33, n. 6, p. 746-51, Jun 2003.

SOLÉ, D. et al. Prevalence of symptoms of eczema in Latin America: results of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase 3. **J Investig Allergol Clin Immunol**, v. 20, n. 4, p. 311-23, 2010.

_____. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2007. *Rev. bras. alerg. Imunopatol*, v. 31, n. 2, p. 64-89, 2008.

SOUZA, V. M. et al. *Giardia lamblia* and respiratory allergies: a study of children from an urban area with a high incidence of protozoan infections. **J Pediatr (Rio J)**, v. 88, n. 3, p. 233-8, May 2012.

SPALDING, S. M.; WALD, V.; BERND, L. A. [Total serum IgE level in atopic and non-atopic individuals in Porto Alegre]. **Rev Assoc Med Bras**, v. 46, n. 2, p. 93-7, 2000 Apr-Jun 2000.

STONE, K. D.; PRUSSIN, C.; METCALFE, D. D. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. **J Allergy Clin Immunol**, v. 125, n. 2 Suppl 2, p. S73-80, Feb 2010.

STRØMGAARD, S. et al. Predictors of Serum Total IgE in a Random Sample of 7-17 Year Old Children. **ISRN Allergy**, v. 2011, p. 169859, 2011.

VILLARREAL, O.; VILLARREAL, J. J.; DOMINGO, J. A. Progressive eosinophilia and elevated IgE in enterobiasis. **Allergy**, v. 54, n. 6, p. 646-8, Jun 1999.

WAHN, U. et al. IgE antibody responses in young children with atopic dermatitis. **Pediatr Allergy Immunol**, v. 19, n. 4, p. 332-6, Jun 2008.

WILLIAMS, A. F.; BARCLAY, A. N. The immunoglobulin superfamily--domains for cell surface recognition. **Annu Rev Immunol**, v. 6, p. 381-405, 1988.

WITTIG, H. J. et al. Age-related serum immunoglobulin E levels in healthy subjects and in patients with allergic disease. **J Allergy Clin Immunol**, v. 66, n. 4, p. 305-13, Oct 1980.

WOELLNER, C. et al. Mutations in STAT3 and diagnostic guidelines for hyper-IgE syndrome. **J Allergy Clin Immunol**, v. 125, n. 2, p. 424-432.e8, Feb 2010.

YONG, P. F. et al. An update on the hyper-IgE syndromes. **Arthritis Res Ther**, v. 14, n. 6, p. 228, Nov 2012.

ZAVADNIAK, A. F.; ROSÁRIO, N. A. Regulação da síntese de IgE. *Rev. bras. alerg. Imunopatol*, v. 28, n. 2, p. 67-72, 2005.

ZHANG, Q. et al. Genetic, clinical, and laboratory markers for DOCK8 immunodeficiency syndrome. **Dis Markers**, v. 29, n. 3-4, p. 131-9, 2010.

_____. Combined immunodeficiency associated with DOCK8 mutations. **N Engl J Med**, v. 361, n. 21, p. 2046-55, Nov 2009.

ZHANG, Q.; SU, H. C. Hyperimmunoglobulin E syndromes in pediatrics. **Curr Opin Pediatr**, v. 23, n. 6, p. 653-8, Dec 2011.

ZHENG, Y. et al. Conformations of IgE bound to its receptor Fc epsilon RI and in solution. **Biochemistry**, v. 30, n. 38, p. 9125-32, Sep 1991.

10. APÊNCICE

Tabela 5. Dados individuais dos pacientes (n = 65).

N.	Nascimento	Sexo	Idade (anos)	IgE total UI/mL	Eosinófilos cel/mm ³	R	A	AA	DA	ID
1	03/05/1993	F	14	2.000,00	1.190	+	+	-	-	-
2	10/07/1997	F	11	2.000,00	440	+	+	-	-	-
3	02/04/1998	M	14	3.767,00	400	+	+	-	-	-
4	22/02/1997	M	10	2.000,00	560	+	+	-	-	-
5	10/10/1994	M	17	1.507,00	770	+	+	-	-	-
6	30/09/1999	M	13	1.257,00	210	+	+	+	-	-
7	07/05/2002	F	10	2.970,00	1.700	+	+	-	-	-
8	04/06/2002	M	6	1.759,00	1.300	+	+	-	-	-
9	19/03/1996	M	16	33.089,00	680	+	+	+	+	-
10	27/12/2003	M	5	2.000,00	120	+	+	-	-	-
11	27/01/2004	M	8	2.807,00	1.000	+	+	-	-	-
12	23/04/2001	M	11	7.670,00	990	+	+	-	-	-
13	26/02/2004	F	9	1.810,00	250	+	+	-	-	-
14	24/06/2002	M	11	1.689,00	1.370	+	-	-	-	-
15	02/12/2002	F	6	1.077,00	1.500	+	+	-	+	-
16	11/07/2005	M	3	2.000,00	700	+	+	-	-	-
17	07/08/2005	M	8	1.462,00	600	-	+	-	+	-
18	09/10/2000	M	11	4.363,00	600	+	+	-	+	-
19	20/08/2001	M	10	2.390,00	480	+	+	-	-	-
20	18/12/1997	M	14	1.917,00	400	+	-	-	-	-
21	05/07/2000	M	9	2.000,00	700	+	+	-	-	-
22	17/08/2001	F	6	2.000,00	540	+	+	-	+	-
23	02/08/2004	M	7	6.346,00	500	+	+	-	-	-
24	21/03/1995	M	16	2.515,00	111	+	+	-	-	-
25	28/08/2005	M	7	11.528,00	660	+	+	+	+	-
26	06/04/2005	M	8	1.712,00	1.350	+	+	-	-	-
27	17/04/2007	F	2	1.077,00	290	+	-	-	-	-
28	01/05/2000	M	12	5.127,00	410	+	-	-	-	-
29	10/03/2003	M	6	2.000,00	310	+	+	-	-	-
30	11/07/1994	M	14	2.000,00	880	+	+	-	-	-
31	29/07/1996	M	11	2.000,00	240	+	+	-	-	-
32	16/08/1999	M	8	2.000,00	430	+	+	-	-	-
33	31/01/2000	F	13	1.066,00	400	+	-	-	-	-
34	25/04/2000	M	12	3.851,00	0	-	+	+	-	-
35	18/10/1998	M	13	3.011,00	500	+	+	-	+	-
36	10/07/1999	M	14	4.971,00	1.610	+	+	-	-	-
37	27/12/2005	F	6	1.190,00	1.150	+	+	-	-	-
38	06/01/2004	F	8	1.073,00	690	+	+	-	-	-

39	25/02/2001	F	8	1.159,00	1.040	+	+	-	-	-
40	21/02/1999	F	14	2.963,00	700	+	+	-	-	-
41	07/08/2002	M	7	2.000,00	1.180	+	+	-	-	-
42	12/01/1997	M	12	1.153,00	90	+	+	-	-	-
43	04/08/1995	F	16	1.736,00	460	-	+	-	-	-
44	22/02/1998	F	15	1.890,00	800	+	+	-	-	-
45	19/09/2001	M	11	1.396,00	1.080	+	+	-	-	-
46	19/12/2007	F	5	3.386,00	2.210	+	+	-	-	-
47	30/07/2007	F	4	2.965,00	900	+	+	-	-	-
48	30/12/1999	M	13	8.796,00	1.410	+	-	-	+	-
49	23/04/2010	M	1	22.885,00	1.030	-	-	-	-	+
50	17/06/2004	F	7	2.272,00	710	+	+	-	-	-
51	02/10/2005	M	7	1.205,00	570	+	+	+	-	-
52	20/06/1998	F	13	3.252,00	310	+	+	-	-	-
53	17/06/2009	F	3	8.483,00	500	-	-	-	+	-
54	21/05/2004	F	8	20.595,00	70	+	+	+	+	-
55	07/05/2009	F	3	1.436,00	420	+	+	-	-	-
56	04/09/2003	M	9	3.631,00	800	+	+	-	-	-
57	09/05/2008	F	4	1.284,00	660	+	+	+	-	-
58	16/04/2011	M	1	1.262,00	1.390	-	+	-	-	-
59	29/04/2009	M	3	2.668,00	480	-	-	-	-	-
60	20/08/2008	F	4	1.496,00	950	+	+	+	-	-
61	05/03/2005	F	8	2.928,00	500	+	+	-	+	-
62	19/05/2005	F	7	1.492,00	800	+	+	-	-	-
63	20/01/2009	M	4	3.224,00	10	+	+	-	-	-
64	26/09/2010	M	2	1.936,00	1.340	+	+	-	-	-
65	10/12/2001	M	11	3.630,00	1.000	+	+	-	-	-

F = feminino; M = masculino

R = rinite; A = asma; AA = alergia alimentar; DA = dermatite atópica; ID = imunodeficiência

(+) presente; (-) ausente

Quadro 2 - Os 10 Sinais de Alerta para Imunodeficiência Primária.

1. Duas ou mais Pneumonias no último ano
2. Oito ou mais novas Otites no último ano
3. Estomatites de repetição ou Monilíase por mais de dois meses
4. Abscessos de repetição ou ectima
5. Um episódio de infecção sistêmica grave (meningite, osteoartrite, septicemia)
6. Infecções intestinais de repetição / diarreia crônica
7. Asma grave, Doença do colágeno ou Doença auto-imune
8. Efeito adverso ao BCG e/ou infecção por Micobactéria
9. Fenótipo clínico sugestivo de síndrome associada a Imunodeficiência
10. História familiar de imunodeficiência

Os “Dez Sinais de Alerta” para Imunodeficiência primária (IDP), publicados pela Fundação Jeffrey Modell e a Cruz Vermelha Americana, e adaptados no Brasil pelo Grupo Brasileiro para Imunodeficiência (BRAGID - *Brazilian Group for Immunodeficiency*). Disponível em: <http://www.imunopediatria.org.br/download/10sinais.pdf>.

Quadro 3. Escore Clínico e Laboratorial para Diagnóstico da Síndrome de Hiper-IgE (Grimbacher, 1999b).

Achados Clínicos	Pontos	0	1	2	3	4	5	6	7	8	10
Maior nível sérico de IgE (UI/mL)		< 200	200-500			501-1000				1001-2000	> 2000
Abscessos cutâneos		0		1 a 2		3 a 4				> 4	
Pneumonia (nº episódios na vida)		0		1		2		3		> 3	
Anormalidades pulmonares		Ausente						bronquiectasia		pneumatocele	
Maior número de eosinófilos /mm ³		<700			700-800			> 800			
Face característica		Ausente		Alguns aspectos			Presente				
Rash neonatal		Ausente				Presente					
Eczema (pior estágio)		Ausente	Leve	Moderado		Grave					
Infecção respiratória alta por ano		1 a 2	3	4 a 6		> 6					
Candidíase		0	Oral	Unhas		Sistêmica					
Outras infecções graves		0				Grave					
Infecção fatal		Ausente				Presente					
Hiperextensibilidade articular		Ausente				Presente					
Linfoma		Ausente				Presente					
Base nasal alargada		< 1 SD	1-2 SD		> 2 SD						
Palato elevado		Ausente		Presente							
Correção para idade		> 5 anos			2-5 anos		1-2 anos		≤ 1 ano		