

# İmmunglobulin E Yüksekliği Olan Çocuğa Güncel Yaklaşım

## Current Approach to the Children with Elevated Immunglobulin E Levels

### Öz

IgE yüksekliği sağlıklı kişilerde saptanabilecek normal bir laboratuvar bulgusu olabilese de alerjik hastalıklar, paraziter enfestasyonlar, enfeksiyonlar, maligniteler, immün yetmezlikler gibi çok çeşitli klinik tablo nedeni ile karşımıza çıkabilmektedir. Yüksek IgE değerlerine sahip hastalarda öncelikle düşündürülen primer immün yetmezlik ip uçları alerjen duyarlılık paterni, eritrodermik döküntü olması, sık enfeksiyon öyküsü, bağ doku ve iskelet sistemi anomalileri ya da sendromik görünüm olması ve eşlik eden otoimmünitedir. Bu hastalarda eşlik eden ipuçlarının doğru değerlendirilerek ayırıcı tanının doğru yapılması primer immün yetmezlik şüphesi olduğunda immünoloji kliniklerine yönlendirilmesi erken tanı ve erken tedavi için önemlidir.

### Abstract

Although the elevated levels of IgE can be a normal laboratory finding that can be detected in healthy people, it may appear due to a wide range of clinical conditions such as allergic diseases, parasitic infestations, infections, malignancies, and immunodeficiencies. In patients with high IgE values some clues that suggest firstly primary immune deficiencies are allergen sensitization pattern, erythrodermic rash, frequent infections, connective tissue and skeletal system anomalies or syndromic appearance and accompanying autoimmunity diseases. It is important to make differential diagnosis by evaluating the accompanying clues correctly in suspected immune deficiency patients to provide early diagnosis and early treatment.

### İmmünoglobulin E

İlk kez 1921'de Otto Prausnitz ve Heinz Küstner alerji biliminin köşe taşlarından birini oluşturan kritik bir keşif gerçekleştirdiler. Çocukluğundan beri balık alerjisi olan Küstner, araştırmaları sırasında kendi serumunu Prausnitz'in derisine enjekte ettiğinde balığa olan duyarlılığının aktarıldığını gösterdiler. Spesifik duyarlılığın transferinden bir serum bileşeninin sorumlu olduğu sonucuna vardılar. Alerjik duyarlılı-

**Dr. Öğr. Üyesi Esra YÜCEL**  
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp  
Fakültesi Çocuk İmmünolojisi ve  
Alerji Hastalıkları Bilim Dalı

**Yazışma Adresleri /Address for  
Correspondence:**  
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp  
Fakültesi Çocuk İmmünolojisi ve  
Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, Turgut  
Özal Millet Caddesi, 34093 Çapa  
Fatih, İstanbul

**Tel/phone:** 533 243 3221  
**mail:** esraozek@yahoo.com

### Anahtar Kelimeler:

Alerji, Çocuklar, Hiper IgE  
Sendromu, IgE, Primer immün  
yetmezlik

### Keywords:

Allergy, Children, Hyper  
IgE Syndrome, Primary  
Immune Deficiency

**Geliş Tarihi - Received**  
12/02/2020  
**Kabul Tarihi - Accepted**  
07/03/2020

ğı pasif olarak aktarma tekniği Prausnitz-Küstner (PK) reaksiyonu olarak tanımladılar. Duyarlılığı aktaran bu maddeye reagin adını verdiler (1). 1966'da iki grup araştırmacı; Kimishige Ishizaka ile eş zamanda Hans Bennich ile Gunnar Johansson, reagini benzersiz bir immünoglobulin izotipi olan IgE olarak tanımladılar (1-5).

İnsan immünoglobulinin beş izotipinden biri olan immünoglobulin E (IgE) kanda çok az miktarda bulunur, dolaşımdaki immünoglobulinlerin % 0.002'sidir. Serum konsantrasyonu nanogram (ng) veya serum hacmi başına uluslararası ünite (IU) (örn. IU / mL, kIU / L) olarak ifade edilir, 1 IU 2.4 ng proteine eşittir. IgE düzeyi sağlıklı kişilerin çoğunda 50-100 ng/ml arasında saptanmaktadır (6).

Mast hücre ve bazofil yüzeyindeki yüksek afiniteli IgE reseptörleri Tip 1 hipersensitivite yanıtını oluşturmaktadır. Tüm immünoglobulin izotiplerinden reseptörlerine bağlı biyolojik afinitesi en yüksek olan IgE'dir bu nedenle duyarlı bireylerde çok düşük (ng /mL) konsantrasyonları bile birkaç dakika içinde hayatı tehdit eden aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olabilir. Bunun yanı sıra alerjik hastalıkların patogenezi, parazitlere karşı konak savunması, ve immün modülasyonda başlıca görev alan immünoglobulindir. İnsanlarda dolaşımdaki yarı ömrü 1-5 gündür (7).

Yüksek IgE hastada atopik durumu işaret edebilmekle beraber alerjisi olan hastaların bir kısmında normal seviyede de saptanabilir. Alerjik hastalıkların tanısında tek başına serum total IgE özgül ve duyarlı bir test değildir. Bu nedenle alerjik hastalıkların tanısı ve izlemi için sadece IgE düzeyine bakmak uygun bir yaklaşım olmayacaktır. Serum total IgE düzeyi yaşa, cinsiyete, ırka göre değişkenlik gösterebilir ayrıca IgE yüksekliği alerjik hastalıklarda olduğu gibi paraziter enfeksiyonlar, primer immün yetmezlikler (PIY), maligniteler, yanık, romatolojik hastalıklar gibi pek çok nedenden ötürü olabilmektedir (Tablo 1) (6).

### IgE Yüksekliği'nin Kliniğe Yansması

IgE yüksekliği nedeniyle Çocuk Alerji bölümlerine sıkça hasta yönlendirilmesi yapılmaktadır. IgE'nin yüksek saptandığı hastalarda alerji dışındaki nedenlerden başta paraziter enfestasyonlar dışlanmalıdır. Dışkıda parazit incelemesi, kist hidatik şüphesi varsa antijen testleri ve gerekli durumlarda organ tutulumunun radyolojik olarak değerlendirilmesi uygun bir yaklaşımdır. Öyküde var olan konstitüsyonel semptomların yanı sıra fizik muayene bulgularına eşlik eden yüksek eritrosit sedimentasyon hızı ve C reaktif protein ayrıcı tanıda hekimi maligniteler ve romatolojik hastalıklara yönlendirecektir.

**Tablo 1.** Serum IgE düzeylerinin arttığı alerji dışı hastalıklar (6. kaynaktan uyarlanmıştır)

Enfeksiyonlar	Paraziter (viseral larva migrans, filariyazis, kancalı kurt, askariyazis, ekinokokozis, trişinoz) Viral (EBV, CMV) Fungal (histoplazmoz, koksidiyomikoz, ABPA, kandidiyazis) Mikobakteriyel (lepra)
Hematolojik - Onkolojik	Hodking lenfoma IgE myeloma
İmmünolojik	Omenn sendromu Hiper IgE sendromu Wiskott Aldrich sendromu İlaç alerjisi (DRESS)
Diğer	Yanıklar Kistik fibrozis Eritema nodozum Guillain Barre sendromu Hemosiderozis Kawasaki hastalığı Karaciğer hastalığı Büllöz pemfigoid Romatoid artrit PAN İnterstisyel nefrit

Alerjik hastalıklar açısından öyküde olan tüm semptomların süresi, zamanı ve tedaviye yanıtları sorgulanmalıdır. Eşlik eden diğer alerjik hastalıkların (astım, atopik dermatit, alerjik rinit, besin alerjisi ya da ilaç alerjisi) varlığı ve ailede alerjik hastalık öyküsü sorulmalıdır. Pasif sigara maruziyeti, yaşam koşulları değerlendirilmelidir. IgE yüksekliği olan bir çocukta alerjik hastalıklar açısından cilt mutlaka ürtiker, anjiyoödem veya yaşa göre atopik dermatit için tipik yerleşimli döküntü ve cilt kuruluğu açısından değerlendirilmelidir. Hafif astımlı ya da kontrol altında astımı olan bir çocuğun fizik muayene bulguları çoğunlukla normaldir ancak astım alevlenmesi sırasında hışıltı, taşipne, taşikardi, yardımcı solunum kaslarının kullanımına bağlı olarak çekilmeler tespit edilebilir (8). Alerjik rinitli hastalarda direk rinoskopide burun mukozası ödemli ve soluk görünümündedir, şeffaf akıntı görülebilir. Ek olarak venöz konjesyona bağlı olarak göz altlarında morarma, göz altlarında simetrik deri kıvrımı (Dennie Morgan çizgileri) saptanabilir. Yine burun kaşıntısı ve burun akıntısı için karakteristik olan avuç içini buruna yukarı doğru sürterek alerjik selam (burun selamı) hareketi buna bağlı burun sırtında transvers çizgilenme göz-

lenebilir (9). Alerjik hastalarda genellikle klinik tabloyu tetikleyen alerjene karşı spesifik IgE antikorları üretilir. Duyarlı olunan alerjeni tespit etmeye yönelik deri delme testleri ve/veya spesifik IgE incelemeleri yapılabilir.

Hekimler özellikle IgE düzeyi çok yüksek olan hastalarda alerjik hastalıklar ve hiper IgE sendromu (HİES) ayırımını yapmak konusunda güçlük yaşayabilmektedir. IgE'nin çok yüksek olduğu durumlarda alerjik hastalıklar dışında ayırıcı tanıya giren en önemli hastalık primer immün yetmezlikler ve HİES'tir. Serum IgE'nin düzeyi bu ayırmada bize kısmen yardımcı olabilmektedir. Yapılan bir çalışmada serum total IgE'nin >1000 IU/ml saptandığı hastaların büyük kısmında atopik dermatit, helmint enfeksiyonları, alerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA) ve PİY saptanmıştır (10). Ülkemizde yapılan bir çalışmaya göre IgE >2500 IU/L ve mutlak eozinofil sayısının >1500/mm<sup>3</sup> olması HİES şüphesi olarak değerlendirilmeli, IgE >5000 IU/L ve mutlak eozinofil sayısının >2500/mm<sup>3</sup> olması durumunda ise aksi kanıtlanana kadar HİES olarak kabul edilmeli ve gerekli tanısal testler yapılmalıdır (11). Bu durumda kolaylıkla yapılabilecek National Health Institute (NIH) STAT3 HİES skorlaması hekimlere yardımcı olabilir. Skorun >40 puan olması HİES lehine değerlendirilirken <20 puan HİES olası de-

ğildir. 20-40 puan arası ise şüpheli skor olarak kabul edilmektedir (Resim 1) (12).

IgE yüksekliği saptanan bir hastada bizi öncelikle PİY tanısına yönlendirecek başlıca ip uçları alerjen duyarlılığının paterni, neonatal eritrodermi olması, ağır egzema, sık enfeksiyon öyküsü, bağ doku ve iskelet sistemi anomalileri ya da sendromik görünüm olması ve otoimmünitenin eşlik etmesi sayılabilir (13).

Alerjen duyarlılığı: Otozomal dominant kalıtılan STAT3 fonksiyon kayıp mutasyonları ile karakterize HİES'te çok yüksek IgE düzeyleri saptanmasına rağmen alerjen duyarlılığı olmamaktadır. Atopik dermatitte daha çok ev tozu akarı duyarlılığı ve inek sütü, yumurta gibi besin duyarlılıkları saptanmaktadır. DOCK8 eksikliği, SPINK5 mutasyonu sonucu oluşan Comel Netherton Sendromu'nda ise hastaların çoğunda çoklu besin alerjisi mevcuttur (14). CARD11 eksikliğinde besin ve solunum alerjen duyarlılığının saptandığı astım ve atopik dermatite, tekrarlayan sinopulmoner ve cilt enfeksiyonları, molluscum contagiosum ve viral enfeksiyonlar eşlik etmektedir (15).

Eritrodermik döküntü: Çocuklarda eritrodermik döküntü enfeksiyonlar, psöriasis gibi inflamatuvar cilt hastalıkları, iktiyozis, doğumsal metabolik hastalıklar, ilaç hipersensitivite reaksiyonları ve immün yetmezlik gibi neden-

**Resim 1.** National Institute of Health (NIH) STAT3 HİES skorlaması (12)

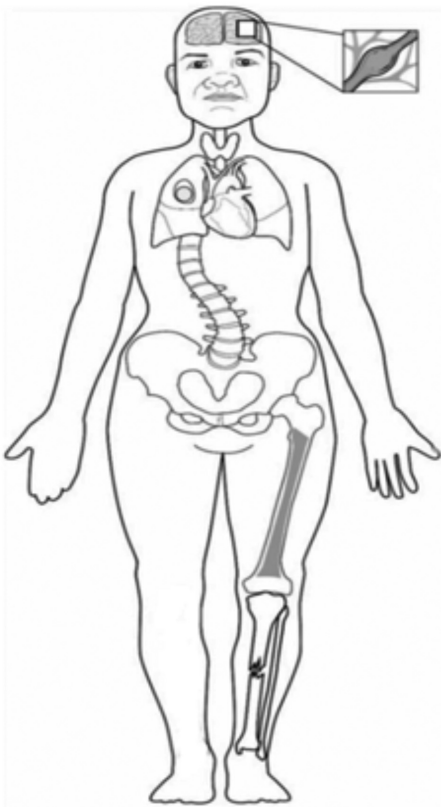
Klinik Bulgu	Puan									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	10
Serum Ig E(IU/ml)	<200	200-500	-	-	501-1000	-	-	-	1001-2000	>2000
Deri absesi	yok	-	1-2	-	3-4	-	-	-	>4	-
Pnömoni (1 yıldaki epizod sayısı)	yok	-	1	-	2	-	3	-	>3	-
Akciğer parankim tutulumu	yok	-	-	-	-	-	boronşektazi	-	pönomaktösel	-
Süt dişlerinin retansiyonu	yok	1	2	-	3	-	-	-	-	-
Skolyoz	<10*	-	10-14*	-	15-20*	-	-	-	>20*	-
Minor travma ile fraktür	yok	-	-	-	1-2	-	-	-	>2	-
Eozinofil sayısı (/mm <sup>2</sup> )	<700	-	-	700-800	-	-	>800	-	-	-
Karakteristik yüz	yok	-	ılımlı	-	-	var	-	-	-	-
Orta hat anomalisi	yok	-	-	-	-	var	-	-	-	-
Yeni doğan dönemde ekzama	yok	-	-	-	var	-	-	-	-	-
Ekzama	yok	hafif	orta	-	cidde	-	-	-	-	-
Yıllık üst solunum yolu enfeksiyonu sayısı	1-2	3	4-6	-	>6	-	-	-	-	-
Candidiasis	yok	oral	tırnaklarda	-	sistemik	-	-	-	-	-
Diğer ciddi enfeksiyonlar	yok	-	-	-	cidde	-	-	-	-	-
Fatal Enfeksiyon	yok	-	-	-	var	-	-	-	-	-
Hiperekstansibilite	yok	-	-	-	var	-	-	-	-	-
Lenfoma	yok	-	-	-	var	-	-	-	-	-
Geniş burun	<1SD	1-2SD	-	>2 SD	-	-	-	-	-	-
Yüksek damak	yok	-	var	-	-	-	-	-	-	-
Yaş	>5 yaş	--	-	2-5 yaş	-	1-2 yaş	-	<1 yaş	-	-

lerle ortaya çıkabilmektedir. Özellikle IgE yüksekliği olan bir çocukta yenidoğan döneminden itibaren başlayan eritrodermik döküntünün varlığı alerjik hastalıklardan ayırım için önemli bir ipucudur çünkü atopik dermatitin bu kadar erken dönemde başlaması beklenen bir bulgu değildir. Yenidoğan döneminden itibaren olan eritrodermi Omenn Sendromu, Comel Netherton Sendromu, Di George Sendromu ve Desmoglein 1 mutasyonuna bağlı SAM (severe dermatitis, multiple allergies, metabolik wasting) Sendromu ve Filagrin mutasyonuna bağlı iktiyoziste görülmektedir (13).

Ağır egzema: Şiddetli, tedaviye dirençli ve atipik yerleşimli (ağız etrafı, sakral bölge, tipik atopik dermatitin dağılım yerleri haricindeki bölgelerde) egzematöz döküntü varlığında alerjik hastalıktan ziyade var olabilecek immün yetmezlikler akla gelmelidir. Bu durumda eşlik eden tekrarlayan enfeksiyonlar mutlaka sorgulanmalıdır. STAT3-HİES ve yeni tanımlanan ZNF341 eksikliğinde tekrarlayan stafilokoksik cilt enfeksiyonları, mukokutanöz Candida enfeksiyonları, akciğerde destrüksiyon ve pnömosel ile karakterize enfeksiyonlar görülmektedir (16,17). Özellikle DOCK8 eksikliğinde yaygın Molluscum contagiosum, cilt ve mukozalarda Human papilloma virüs (HPV) enfeksiyonları, Epstein Barr Virüs, sitomegalovirüs ve diğer herpetik enfeksiyonlar sıkça görülür (18,19). Erkek çocuklarda ağır egzemaya eşlik eden

trombositopeni ve düşük trombosit ortalama hacminin olması Wiskott Aldrich Sendromu için tipiktir (20).

Bağ doku ve iskelet sistemi anomalileri ya da sendromik görünüm: IgE yüksekliği saptanan bir hastayı sendromik görünüm ve eşlik eden iskelet anomalileri açısından ayrıntılı değerlendirmek gereklidir. Bazı patolojik bulgular özellikle STAT3 HİES için patognomonik olabilir. Hastalarda atipik yüz görünümü (burun kökü basıklığı, fasiyal asimetri, hipertelorizm, kaba yüz), yüksek damak, süt dişlerinin geç dökülmesinin yanı sıra skolyoz, kolay kemik kırığı olması, eklemlerde hiperfleksibilite tespit edilebilir (Resim 2). Yeni tanımlanan fosfoglukomutaz 3 (PGM3) eksikliğinde, IL6R ve IL6ST (gp130) eksikliği'nde kranyosinostozis ve skolyoz tespit edilebilir (21,23). PGM3 eksikliğinde ek olarak nörolojik gelişim geriliği, lökositoklastik vaskülit bulguları olabilmektedir. TGF yolağındaki defekte bağlı gelişen Loeys Dietz Sendromu ve ERBIN eksikliğinde astım, besin alerjisi, atopik dermatit, eozinofilik gastrointestinal hastalıklar gibi alerjik hastalıklara marfanoid görünüm ve familial torasik anevrizma eşlik etmektedir (24). DOCK8 eksikliği olan hastalarda kraniyal vaskülopati buna bağlı inme ve nörolojik bulgular sıkça görülebilir (19). Şüphelenilen hastaların akciğer grafisi ve kemik grafilerinin değerlendirilmesi ve akciğer tomografisi, kraniyal MR gibi radyolojik incelemeler bu açıdan önem taşımaktadır.



**Resim 2.** STAT3 HİES Klinik Bulguları (13. kaynaktan uyarlanmıştır)

- Vasküler anevrizma ve ektazi
- Atipik yüz görünümü (burun kökü basıklığı, fasiyal asimetri, hipertelorizm, kaba yüz)
- Yüksek damak
- Süt dişlerinin geç dökülmesi
- Pnömosel
- Kaba yüz görünümü
- Skolyoz
- Osteopeni/osteoporoz
- Kolay kırık gelişimi
- Eklemlerde hiperfleksibilite
- Ciltte stafilokoksik enfeksiyon
- Mukokutanöz kandidiazis

Otoimmünite: IgE yüksekliği olan bir çocukta otoimmün hastalık bulgularının olup olmadığının değerlendirilmesi önemlidir. Regülatuar T hücrelerinde (Treg) defekte neden olan FOXP3 mutasyonu ile karakterize IPEX Sendromunda (immün disregülasyon, X'e bağlı kalıtım, enteropati, poliendokrinopati) IgE yüksekliğine erken başlangıçlı tip 1 diabetes mellitus, otoimmün tiroit, otoimmün hepatit, çoğu kez şiddetli seyreden otoimmün enteropati ve egzema eşlik etmektedir. Otoimmün lenfoproliferatif sendromda (ALPS) otoimmün sitopeniler, non malign lenfoproliferasyon ve splenomegali, otoimmün organ tutulumu yanı sıra IgE yüksekliği ve eozinofili olabilmektedir. Yine Wiskott Aldrich Sendromu

ve DOCK8 eksikliğinde otoimmün sitopeni, vaskülit görülebilir. (24,25).

Hastalarda ilk aşamada istenebilecek tetkikler tablo 2'de özetlenmiştir. Tanının kesinleşmesi için ileri genetik incelemeler gerekmektedir.

### Sonuç

Sonuç olarak belli düzeydeki IgE yüksekliği sağlıklı kişilerde saptanabilecek normal bir laboratuvar bulgusu olabileceği de alerjik hastalıklar başta olmak üzere çok çeşitli klinik tablo nedeni ile karşımıza çıkabilmektedir. IgE yüksekliği olan hastalar Alerji kliniklerine sıkça yönlendirilmektedir.

**Tablo 2.** IgE yüksekliği olan hastada istenebilecek tetkikler (13 nolu kaynaktan uyarlanmıştır)

Tetkik	Yorum ve hastalık örneği
Tam kan sayımı Sitopeni Düşük MPV, trombositopeni	Lenfopeni DOCK8 Wiskott Aldrich
CRP, ESH	
Ca, PTH	Di George Sendromu
IgG IgA IgM	IgM düşüklüğü DOCK8
AC Grafî, Toraks BT Kranyal MR	Pnömosel, skolyoz varlığı STAT3, ZNF341, IL6ST Vaskülopati DOCK8 Kraniyosinostozis IL6ST, IL6R
Viral serolojik incelemeler EBV, CMV, Herpes Virüs	DOCK8, CARD 11
Lenfosit alt grup analizi	Treg düşük IPEX Th17 düşük STAT3 Th17 yüksek PGM3 CD4 düşük PGM3 Hafıza B hücre düşük IL6ST Double negatif T hücre yüksek ALPS

**Tablo 3.** HİES düşünülen çocukta ayırıcı tanı ve HİES güncel sınıflaması (20, 26 nolu kaynaklardan uyarlanmıştır)

Tekrarlayan, tedaviye dirençli ve ağır viral, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar İnfeksiyonu takiben hasarlı iyileşme (pnömosel varlığı) HİES düşündürülen pozitif aile öyküsü, akraba evliliği Yüksek HİES skoru Bağ doku ve iskelet anomalileri STAT3, ZNF341	
Büyüme geriliği, besin alerjisi, MSS bulguları, viral enfeksiyonlar	DOCK8
Skolyoz, Kraniyosinostozis	IL6ST, IL6R
Mental gerilik, lökositoklastik vaskülit, glomerülonefrit	PGM3
Aortik anevrizma, egzema, besin alerjisi, skolyoz, marfanoid görünüm	Loes Dietz Sendromu, ERBIN
Alerjik hastalık, sık enfeksiyon, molluscum contagiosum, viral enfeksiyonlar	CARD11
Bambu saç, iktiyozis, besin alerjisi, alerjik hastalıklar	Comel Netherton Sendromu

dirilmektedir. Çoğunda alerjik hastalık bulgularının da eşlik ettiği ve IgE yüksekliği olan PİY hastalıkları arasında HİES (OD STAT3 LOF mutasyonu) ve DOCK8 eksikliği yanı sıra yeni tanımlanan PGM3, ZNF341, IL6R, IL6ST (gp 130) eksikliği, CARD11 eksikliği yer almaktadır (Tablo 3) (26). HİES dışında IgE yüksekliğine yol açan PİY'ler arasında Wiskott Aldrich Sendromu, Omenn Sendromu, Di George Sendromu, Comel Netherton Sendromu, izole IgA eksikliği girmektedir (25).

Yüksek IgE değerlerine sahip hastalarda çok yönlü düşünülüp, ayrıntılı fizik muayene yapılarak eşlik eden ipuçlarının değerlendirilerek ayırıcı tanının doğru yapılması en doğru yaklaşımdır. Hekimde PİY şüphesi olduğunda hastayı hızlıca immünoloji kliniklerine yönlendirilmek erken tanı ve erken tedavi için önemlidir.

### Kaynaklar

- Johannsson SG. Discovery of IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1671-3.
- Ishizaka K, Ishizaka T, Hornbrook MM. Physicochemical properties of reaginic antibody: V. Correlation of reaginic activity with gamma E globulin antibody. *J Immunol*. 1966;97:840-853.
- Stanworth DR, Humphrey JH, Bennich H, Johansson SG. Specific inhibition of the Prausnitz-Küstner reaction by an atypical human myeloma protein. *Lancet*. 1967;2:330-332.
- Saito H. Legends of Allergy & Immunology: Kimishige Ishizaka. *Allergy* 2019;74:12-13.
- Platts-Mills TAE. The continuing effect of the discovery of IgE by Kimishige Ishizaka. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018;142(3):788-789.
- Smith P, Ownby DR. Clinical significance of IgE. In: Middleton's allergy: Principles and practice, 9th ed, Adkinson NF, Bochner BS, Busse WW, et al (Eds), Mosby Elsevier, 2019.
- Vercelli D. Immunobiology of IgE. In: Middleton's allergy: Principles and practice, 9th ed, Adkinson NF, Bochner BS, Busse WW, et al (Eds), Mosby Elsevier, 2019.
- Çokuğraş H. Çocuklarda astım bronşialenin klinik bulguları. *Çocuk Sağlığında Astım*, 1th ed, Güler N, Akademi Yayınları, 2015.
- Mastorilli C, Posa D, Cipriani F, Caffarelli C. Asthma and allergic rhinitis in childhood: what's new. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016 Dec;27(8):795-803.
- Tay TR, Bosco J, Aumann H, O'Hehir R, Hew M. Elevated total serum immunoglobulin E (>1000 IU/ml): implications?. *Intern Med J* 2016;46(7):846-9.
- Kiyıkım A, Yüce EG, Barış E, Nain E, Keleş S, Aktürk H ve ark. Serum IgE Düzeyi ve Eozinofil Sayısı ile Atopik Hastalıklar Hiper IgE Sendromu'ndan Ayırt Edilebilir mi? *Asthma Allergy Immunol* 2017;15:73-81.
- Grimbacher B, Schaffer AA, Holland SM, Davis J, Gallin JI, Malech HL, et al. Genetic linkage of hyper-IgE syndrome to chromosome 4. *Am J Hum Genet* 1999;65(3):735-44.
- Ponsford MJ, Klopper A, Pulvirenti F, Dalm VAS, Milota T, Cinetto F, et al. Hyper IgE in the Allergy Clinic- when is it Primary Immunodeficiency? *Allergy* 2018;73 (11):2122-2136.
- Boos AC, Hagl B, Schlesinger A, Halm BE, Ballenberger N, Pinarci M, et al. Atopic Dermatitis, STAT3- And DOCK8-hyper-IgE Syndromes Differ in IgE-based Sensitization Pattern. *Allergy* 2014; 69 (7):943-53.
- Doribal B, Stinson JR, Ma CA, Wienreich MA, Miragzadeh B, Hartberger JM, et al. Hypomorphic Caspase Activation and Recruitment Domain 11 (CARD11) Mutations Associated With Diverse Immunologic Phenotypes With or Without Atopic Disease. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143(4):1482-95.
- August A. Who regulates whom: ZNF341 is an additional player in the STAT3/Th17 song. *Sci Immunol* 2018;15 (24)
- Zhang Q, Boisson B, Beziat V, Puel A, Casanova JL. Human hyper IgE syndrome: singular or plural? *Mammalian Genome* 2018;29 (7-8):603-617.
- Engelhart KR, McGhee SM, Winkler S, Sassi A, Woellner C, Herrera GL, et al. Large Deletions and Point Mutations Involving DOCK8 in the Autosomal Recessive Form of the Hyper-IgE Syndrome *J Allergy Clin Immunol*. 2009 December ; 124(6): 1289.
- Engelhart K, Gertz ME, Keles S, Schaffer AA, Sigmund BS, Glocker C, et al. The extended clinical phenotype of 64 patients with DOCK8 deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 August ; 136(2): 402-412. doi:10.1016/j.jaci.2014.12.1945.
- Hagl B, Heinz V, Schlesinger A, Spielber BD, Belohradsky JS, Rauh MS, et al. Key findings to expedite the diagnosis of hyper-IgE syndromes in infants and young children. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27: 177-184.
- Zhang Y, Yu X, Ichikawa M, Jonathan JL, Datta S, Lamborn IT, et al. Autosomal recessive PGM3 mutations link glycosylation defects to atopy, immune deficiency, autoimmunity, and neurocognitive impairment. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 May ; 133(5): 1400-1409.
- Sassi A, Lazaroski S, Wu G, Haslam SM, Eligauf M, Melliouli F, et al. Hypomorphic, homozygous mutations in Phosphoglucomutase 3 impair immunity and increase serum IgE levels. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 May ; 133(5): 1410-1420.
- Schwerd T, Twigg SR, Aschenbrenner D, Manrique S, Miller KA, Taylor IB, et al. A biallelic mutation in IL6ST encoding the GP130 co-receptor causes immunodeficiency and craniosynostosis. *J Exp Med* 2017 214 ;9: 2547-2562.
- Bergerson JRE, Freeman AF. An Update on Syndromes with a Hyper-IgE Phenotype. *Immunol Allergy Clin N Am* 2019; 39: 49-61.
- Al Shaikhly TA, Ochs HA. Hyper IgE syndromes, clinical and molecular characteristics. *Immunol Cell Biol* 2019; 97(4):368-379.
- Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al Herz W, Ailal F, Chatila T, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS phenotypical classification. *J Clin Immunol* February 2020 <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00758-x>.