

Síndrome de hiper IgE. Presentación de un caso

Hyper IgE syndrome. A case report

Dra. Odalis M. de la Guardia-Peña, Dr. Catalino R. Ustáriz-García, Dra. María de los Ángeles García-García, Lic. Luz M. Morera-Barrios

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

El síndrome de hiper IgE es una inmunodeficiencia rara descrita inicialmente por *Buckley* en 1971. Entre 1972 y 2008 se han reportado aproximadamente 250 casos en todo el mundo. Su diagnóstico clínico se establece a través de los criterios de *Grimbacher* y su pronóstico depende del diagnóstico y el tratamiento oportunos. Se presenta un paciente masculino de 60 años de edad, mestizo, con antecedentes de haber sido operado hace más de 15 años de mielopatía espondilótica cervical. Además, presentó infarto cerebral en 1995, hipertensión arterial esencial en tratamiento. Desde edades tempranas de la vida presentó múltiples abscesos profundos en piel que fueron retirados quirúrgicamente, varias neumonías que comenzaron en la juventud, además de historia de eczema cutáneo que evolucionó por crisis desde severas hasta leves. Presenta una facies característica: puente nasal ancho, nariz carnosa, frente prominente. Por los antecedentes del paciente, la elevada dosificación de Ig E, el conteo de eosinófilos también elevado y el retardo en el índice opsonofagocítico, se diagnosticó como síndrome de hiper IgE. Se trató con inmunomoduladores, vitaminoterapia parenteral del complejo B, cimetidina, vitamina C en altas dosis y antihistamínicos. Se logró la mejoría clínica del cuadro inicial luego de un año de seguimiento.

Palabras clave: síndrome de hiper Ig E, enfermedad de Job.

ABSTRACT

Hyper IgE syndrome is a rare immunodeficiency initially described by Buckley in 1971. From 1972 to 2008, approximately 250 cases have been reported worldwide. Its clinical diagnosis is established through Grimbacher criteria and prognosis depends on timely diagnosis and treatment. A male patient aged 60, mestizo, with a history of having received surgical treatment of cervical

spondylotic myelopathy more than 15 years ago is presented. In 1995, he also had a stroke and essential hypertension treatment. From his early ages he had multiple deep skin abscesses which were surgically removed; he also had several pneumonias that began in youth, as well as history of skin eczema that evolved by crises from severe to mild. This patient has a characteristic facies: broad nasal bridge, fleshy nose, prominent forehead. Due to this patient's history, the high dosage of IgE, high eosinophil count and the delay in the opsonophagocytic index, he was diagnosed as hyper IgE syndrome. He was treated with immunomodulators, parenteral B complex vitamin therapy, cimetidine, vitamin C in high doses and antihistamines. Clinical improvement of the initial condition was achieved after one year follow-up.

Keywords: hyper IgE syndrome, Job´s disease

INTRODUCCIÓN

El síndrome de hiper Ig E es una rara inmunodeficiencia primaria de los fagocitos caracterizada por abscesos cutáneos recurrentes, infecciones sinopulmonares y niveles séricos elevados de Ig E. Fue descrito inicialmente por *Buckley*; se conoce también como síndrome de Job y se han señalado 2 tipos: autosómico dominante (SHIGE-AD) y autosómico recesivo (SHIGE-AR).¹⁻³

Basados en la interpretación del relato bíblico: "*Salió Satán en la presencia de Yahvé e hirió a Job con una llaga incurable de la punta de los pies hasta la coronilla de la cabeza*" Job 2: 7. En 1966 se comenzó a usar el término de síndrome de Job para describir a pacientes con deficiencia en la fagocitosis, dermatitis similar a la atópica, abscesos dérmicos fríos diseminados, neumonía recurrente, neumatoceles y anomalías craneofaciales.⁴ En 1971 se describieron 2 casos de niños con dermatitis severa, facies caracterizada por frente alta, puente nasal ancho, craneosinostosis y prognatismo; además de concentraciones elevadas (> 2 000 UI/mL) de Ig E.⁴ En 1974, al revisar nuevamente los casos, se encontraron similitudes y defectos en la quimiotaxis de neutrófilos, por lo que se decidió agruparlos con el término de síndrome de hiper Ig E.⁵

Se han descrito alteraciones en el cromosoma 4q asociadas con haplotipos HLA B12. Recientemente se describió una mutación en el gen STAT3 de pacientes con SHIGE-AD.³

Entre 1972 y 2008 se comunicaron aproximadamente 250 casos en todo el mundo, 50 de ellos en Japón. El diagnóstico clínico se establece a través de los criterios de Grimbacher⁶ y su pronóstico depende del diagnóstico y tratamiento oportunos.

Tiene una incidencia similar en ambos sexos y la frecuencia internacional no ha sido establecida. El paciente más anciano que se diagnosticó tenía aproximadamente 60 años de edad, con una historia de enfermedades pulmonares de más o menos 3 décadas.⁷

El diagnóstico diferencial incluye la aspergilosis broncopulmonar alérgica, la enfermedad granulomatosa crónica, el linfoma de células T y la dermatitis atópica. Para su tratamiento se recomienda el uso profiláctico de antibióticos y la administración de inmunoglobulina intravenosa o interferón gamma recombinante (IFN gamma).⁸

Debido a la baja incidencia de presentación y a lo raro de su diagnóstico en edades tardías de la vida, se presenta este caso con el objetivo de contribuir al conocimiento en general de la enfermedad. En la literatura revisada no encontramos reportes de casos publicados en Cuba, pero sí algunas revisiones acerca del tema.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 60 años de edad, mestizo, con antecedentes de haber sido operado de mielopatía espondilótica cervical hace más de 15 años; infarto cerebral en 1995 cuando contaba con 44 años; hipertensión arterial esencial bajo tratamiento; múltiples abscesos profundos en piel desde edades tempranas de la vida, los que fueron retirados quirúrgicamente; y múltiples neumonías recurrentes, desde leves hasta severas, que comenzaron en la juventud y se han mantenido a lo largo de la vida.

A lo largo de su evolución realizó varios ciclos de tratamiento con esteroides en altas dosis, por vía oral y tópica, inmunomoduladores ocasionales, antihistamínicos, antibióticos de varias familias y generaciones, y sulfas, sin observar mejoría.

A la edad de 54 años comenzó con un cuadro de dolor abdominal y lesiones eritemato-escamosas con bordes bien delimitados en los miembros inferiores que luego se extendieron al abdomen y espalda; sensación de ardencia e hiperestesia en ambas piernas; fiebre y escalofríos sin causa aparente; abscesos diseminados en espalda, glúteos y brazos; e inflamación en codos, rodillas y tobillos, por lo que fue hospitalizado (fig.).



Fig. A) se muestra lesión tipo forúnculo en hemicara derecha; B) el eccema en la espalda; C) abdomen; D) miembros inferiores.

Al examen físico se encontró facies característica: puente nasal ancho, frente prominente, nariz carnosa; síntomas neurológicos periféricos: calambres en ambos miembros inferiores y sensación de ardor; lesiones eczemáticas en piel del abdomen inferior, específicamente de la región umbilical hasta cubrir los miembros inferiores, que evolucionaban por crisis y se intensificaban e en ocasiones; múltiples cicatrices en la espalda y región glútea causada por las intervenciones quirúrgicas por abscesos profundos.

De los estudios complementarios realizados resultaron positivos: el estudio citomorfológico en una extensión de sangre periférica en la que se observó eosinofilia ligera, valores absolutos de eosinófilos de 800×10^9 (VN: hasta 350×10^9); endoscopia en la que se encontró gastroduodenitis crónica agudizada; medulograma que mostró síndrome hipereosinofílico reactivo; raspado de lesiones y estudios microbiológicos que evidenciaron infección por *Cándida albicans*.

En el estudio de fagocitosis se encontró un índice opsonofagocítico demorado: T^{15} - 72,3 % (VN: 22,99 a 53,95 %), T^{60} - 49,1 % (VN: 6,63 22,43 %); estudio de rosetas con valores bajos: rosetas espontáneas 60 % (VN: 64 85 %), rosetas activas 30 % (VN: 35 47 %); exudado nasofaríngeo: *Estafilococo aureus*; citología nasal con algunos neutrófilos y eosinófilos abundantes; Ig E: 2 516 UI/mL (VN: 150 UI/mL); proteína C reactiva positiva.

El resto de los estudios resultaron negativos e incluyeron cuantificación de inmunoglobulinas, subpoblaciones linfocitarias, factor reumatoideo, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), pruebas de alergia a varios alérgenos, dosificación de complemento C3 y C4, diferentes estudios imagenológicos de órganos y sistemas, hemogramas seriados, estudios microbiológicos micóticos y bacterianos, estudios de glándula tiroides, estudios virológicos; además, biopsias de piel sana y enferma que fueron no concluyentes para el diagnóstico.

A partir de estos resultados, los criterios de Grimbacher y el diagnóstico diferencial con enfermedades como dermatitis atópica, aspergilosis pulmonar y enfermedad granulomatosa crónica, se concluyó como un síndrome de hiper Ig E, posiblemente heredado de manera autosómica recesiva.

Se le puso tratamiento con factor de transferencia, 2 unidades subcutáneas semanales en ciclos de 8 semanas a descansar 4 semanas; gammaglobulina 10 % bulbos de 2 mL, 8 bulbos por vía intramuscular cada 15 días, 6 dosis; vitamina C 2 g diarios vía oral; cimetidina 2 tabletas por día; ketotifeno 0,1 mg 2 tabletas por día; un ciclo de vitaminoterapia con vitamina B1 (ámpulas de 100 mg), B6 (50 mg) y B12 (1 000 µg), en días alternos por 15 dosis; y un ciclo de terapia con aceite ozonizado, por vía rectal.

Al finalizar el tratamiento se observó disminución de las lesiones eczematosas en piel, desaparición de la sensación de ardor y no se ha comprobado la presencia de forúnculos ni abscesos cutáneos en un periodo de 6 meses, además de mantenerse sin cuadros de neumonías. Actualmente se sigue trimestralmente en consulta y se mantiene con vitamina C, cimetidina y ketotifeno diariamente, e inmunoférón como tratamiento inmunomodulador.

DISCUSIÓN

La Ig E es un monómero con peso molecular de 190 000 kDa, su concentración sérica es de 0,0003 mg/dL y tiene una vida media de 2,5 días; su producción en pacientes no atópicos es generada por los linfocitos B hacia una respuesta Th1. Las citocinas como el IFN gamma inhiben su producción, pero moléculas como la Ig G 2 la inducen.⁹

Recientemente se propuso que en pacientes con SHIGE-AD el origen de la entidad puede ser una deficiencia en la producción de IFN gamma, secundario a mutación de STAT3, por lo que no puede inhibirse la producción de Ig E.

El factor de crecimiento beta es otra citocina que se encuentra disminuida en pacientes con síndrome de hiper Ig E, que muestran además una reducción en la expresión de la L-selectina, indispensable en la activación y producción de radicales libres de oxígeno como parte de la respuesta inflamatoria de los neutrófilos. La producción del factor estimulador de colonias de granulocitos y monocitos se ha encontrado elevada en estos pacientes, lo que en parte explica la eosinofilia.¹⁰

La mayoría de los casos notificados con enfermedad de Job se diagnostican en edades tempranas de la vida, aunque hay reportes de unos pocos que han alcanzado algunas décadas de vida. Sin embargo, su sospecha clínica temprana y su eventual confirmación pueden ser difíciles, ya que en niños pequeños el cuadro usualmente se presenta incompleto, el defecto inmunológico subyacente no ha sido definitivamente caracterizado y no existe una prueba diagnóstica concluyente.¹¹

Existen criterios para el diagnóstico de esta entidad, divididos en mayores y menores, conocidos como criterios de Grimbacher. En los criterios mayores se agrupan los requisitos mínimos para el diagnóstico, ellos son:¹²

1. Inmunológicos:

- Ig E sérica elevada: cifras mayores de 3 desviaciones estándar por encima del valor máximo para la edad.

2. Clínicos:

- Abscesos recurrentes en piel y tejido subcutáneo por *Staphylococcus aureus*.

- Neumopatía supurativa con desarrollo de bronquiectasias y neumatoceles.

- Dermatitis eczematoide crónica, desde leve hasta severa, sin las características y distribución típicas del eczema atópico (generalmente con localización "antitópica").

- Superficie de extensión, tronco y región occipital.

- Abscesos de tejidos profundos.

El caso que se presenta está entre los de mayor sobrevida y para arribar al diagnóstico final fue necesario realizar un exhaustivo diagnóstico diferencial, debido a la poca información acerca de sus primeros años de vida, de la evolución de las múltiples neumonías y la escasa tecnología con que se contaba.

En el síndrome de Job es común que las neumonías en su evolución terminen en neumatoceles; sin embargo, este paciente no presentó esta complicación. El germen que con mayor frecuencia causa las neumonías y los abscesos es *Staphylococcus aureus*, el cual fue aislado en la nasofaringe del enfermo en uno de sus ingresos.

Las características faciales distintivas pueden insinuarse en niños pequeños, pero se hacen notables en niños mayores o adolescentes. Los pacientes presentan frente prominente, ojos hundidos, puente nasal ancho y prognatismo. Todo esto fue observado en nuestro caso.

Más del 75 % de los pacientes mayores de 11 años de edad presentan escoliosis. También puede observarse hiperextensibilidad de las articulaciones, lo que no fue encontrado en este caso.

La candidiasis de mucosas y uñas afectan con el tiempo a una buena proporción de los pacientes con hiper Ig E,¹³ como en el caso que se presenta.

Algunas alteraciones inmunológicas asociadas con el síndrome de hiper Ig E son inconstantes, pueden estar presentes en pacientes con atopia y sin inmunodeficiencia o son demostrables solamente en contados laboratorios.¹⁴

Existen 2 variedades de presentación de la enfermedad, el SHIGE-AR que se manifiesta con anomalías en el desarrollo de las estructuras de la línea media y se asocia con asimetrías faciales. Además, infecciones por *Staphylococcus aureus*, micóticas y virales, que son muy frecuentes, con afectación del sistema nervioso central, además de otras enfermedades como: isquemia, infarto, hemorragia subaracnoidea, vasculitis propia del sistema nervioso central, parálisis facial y hemiplejía. Entre las manifestaciones hematológicas se encuentra una eosinofilia mayor que la encontrada en pacientes con SHIGE-AD.^{4,7}

El caso que se presenta debe tener esta última variante de síndrome hiper Ig E debido a la ausencia de neumonías complicadas con neumatoceles, las alteraciones del sistema nervioso central que ha presentado durante su vida y la eosinofilia mantenida a pesar de la terapia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Buckley R. Disorders of the IgE system. En: Stiehm ER, editor. Immunologic disorders in infants and children. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders: 1996. p. 409-22.
2. Hsu CT, Lin YT, Yang YH, Chiang BL. The hyperimmunoglobulin E syndrome. J Microbiol Immunol Infect. 2004 Apr;37(2):121-3. PMID: 15181495.
3. Holland S, DeLeo FR, Elloumi HZ, Hsu AP, Uzel G, Brodsky N, et al. STAT 3 mutations in the hyper IgE syndrome. N Engl J Med. 2007 Oct;357(16):1608-19. PMID: 17881745.
4. Vega C, Hernández L, Segura NH, Torres BA. Síndrome de hiper IgE. Diagnóstico y manejo oportunos. Revista Alergia México. 2008;55(1):38-45.
5. Grimbacher B, Holland SM, Puck JM. Hyper IgE syndrome. Immunol Rev. 2005 Feb;203:244-50. PMID: 15661034.
6. Grimbacher B, Holland S, Gallin JI, Greenberg F, Hill SC, Malech HL, et al. Hyper-IgE syndrome with recurrent infections: an autosomal dominant multisystem disorder. N Engl J Med. 1999 Mar;340(9):692-702. PMID: 10053178.
7. Freeman AF, Collura-Burke CJ, Patronas NJ, Satana-Ilicus L, Darnell D, Davis J, et al. Brain abnormalities in patients with Hyper immunoglobulin IgE Syndrome. Paediatrics. 2007 May;119(5):e1121-5.
8. Erlewyn-Lajeunesse MD. Hyperimmunoglobulin-E syndrome with recurrent infection: a review of current opinion and treatment. Paediatric Allergy Immunol. 2000 Aug(3);11:133-41.
9. Pearlman DS. Pathophysiology of the inflammatory response. J Allergy Clin Immunol. 1999 Oct;104(4 Pt 1):S132-7.
10. DeWitt CA, Bishop AB, Buescher LS, Stone SP. Hyper immunoglobulin E syndrome: two cases and review of the literature. J Am Acad Dermatol. 2006 May;54(5):855-65. PMID: 16635666.

11. D'Alessandro V, Pérez N. Diagnóstico temprano del síndrome de hiper IgE: un desafío. Arch Argent Pediat. 2004 Ago;102(4):290-5. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752004000400010&lng=es
12. O'Connell AC, Puck JM, Grimbacher B, Facchetti F, Majorana A, Gallin JI, et al. Delayed eruption of permanent teeth in hyperimmunoglobulinemia E recurrent infection syndrome. Oral Surg Oral Med Endod. 2000 Feb; 89(2):177-85. PMID: 10673653.
13. Grimbacher B, Schäffer AA, Holland SM, Davis J, Gallin JI, Malech HL, et al. Genetic linkage of Hyper-IgE syndrome to chromosome 4. Am J Hum Genet. 1999 Sep;65(3):735-44. PMID:10441580.
14. Stiehm ER. Cytokine dysregulation in the hyperimmunoglobulinemia E syndrome. J Pediatr. 2000 Feb;136(2):141-3. PMID:10657814.

Recibido: 15 de junio del 2012.

Aprobado: 15 de julio del 2012.

Dra. *Odalís M. de la Guardia-Peña*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, CP 10800. La Habana, Cuba. Tel (537) 643 8695, 8268, Fax (537) 644 2334. Correo electrónico: rhematologia@infomed.sld.cu
Website: <http://www.sld.cu/sitios/ihl>