

Síndrome de hiperinmunoglobulinemia e reporte de un caso

Hyperimmunoglobulinemia E Syndrome: Case Report

Juan José de los Ríos Alvarez^{1,3,4}
Lizeth Yuliana Cabanillas Burgos^{1,2,5}
Ximena Paola Huamani Condori^{1,3,6}

1. Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza - MINSA. Arequipa, Perú.
2. Universidad Nacional de San Agustín. Arequipa, Perú.
3. Universidad Católica de Santa María
4. Médico Asistente de Pediatría
5. Médico Residente de Pediatría.
6. Estudiante de Medicina Humana.

RESUMEN

Presentamos el caso de una paciente mujer de 17 meses de edad, con cuadro respiratorio de 3 semanas de evolución; asociado a muguet oral, lesiones papuloeritematosas en rostro, cuero cabelludo y genitales con candidiasis sobreagregada. En TEM Torácica se informa neumonía complicada con empiema; se realizó toracocentesis obteniéndose secreción purulenta con cultivo positivo para *Staphylococcus aureus*. Los resultados de Inmunoglobulinas evidenciaron Ig E=1353 mg/dL, con un puntaje de 56 en los Criterios de Grimbacher confirmando el diagnóstico de síndrome de Hiper Inmunoglobulina E. El síndrome de Hiper Inmunoglobulina E es una inmunodeficiencia primaria infrecuente de etiología desconocida, con afectación multisistémica, caracterizada por infecciones cutáneas recidivantes, neumonías severas y niveles elevados de inmunoglobulina E. Fue descrito por primera vez en 1966, su incidencia es 1:500 000 y no existen diferencias respecto a la raza o al sexo. Su diagnóstico clínico se establece a través de los Criterios de Grimbacher.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de Hiper Inmunoglobulina E, infecciones cutáneas, neumonía.

ABSTRACT

We report the case of patient woman of 17 months of age, with respiratory disease of 3 weeks of evolution; without improvement in spite of the administration of antibiotics, associated to muguet oral, eczematous dermatitis in face, hairy leather and genitalia with infections for *Candida*. In Thoracic TEM it informs pneumonia complicated with empiema; it was realized toracocentesis with positive bacterial growth for *Staphylococcus aureus* in the purulent secretion. The results of Immunoglobulin demonstrated high serum levels of Immunoglobulin E (Ig E=1353 mg/dL) with a total score of 56 in Grimbacher criteria confirming the diagnosis of Hyperimmunoglobulin E Syndrome. Hyperimmunoglobulin E Syndrome (SHIE) is a rare primary immunodeficiency of unknown etiology and multisystemic involvement, characterized by recurrent skin infections, severe pneumonias and elevated immunoglobulin E (IgE). It was described by the first time in 1966, its incidence is 1:50 000 and differences do not exist with regard to the race or the sex. The diagnosis is done with the Grimbacher criteria.

KEYWORDS : Hyperimmunoglobulin E Syndrome, skin infections, pneumonia.

INTRODUCCIÓN

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son enfermedades en las que un defecto genético produce una alteración del sistema inmune que se traduce en susceptibilidad a infecciones, autoinmunidad, alergias y predisposición al desarrollo de tumores malignos. Diferentes alteraciones cutáneas pueden ser su manifestación inicial.¹ Entre las IDP con compromiso cutáneo, se encuentra el Síndrome de HiperIgE (SHIE), también conocido como “Síndrome de Job”; fue descrito por primera vez en 1966 por Davis y col.² al reportar el caso de dos niñas que presentaban infecciones pulmonares frecuentes, abscesos fríos y eccemas severos de aparición en el periodo neonatal; denominando a esta enfermedad Síndrome de Job en alusión al personaje bíblico “Job”, cuya fe se probó al soportar úlceras y fístulas que drenaron de por vida.

Años más tarde (1972) Buckley y col.³ relataron dos casos masculinos, con similares características clínicas, pero con niveles muy elevados de IgE, eosinofilia, facies tosca y retardo de crecimiento, por lo que también se le conoce como Síndrome de Buckley. En 1983, Donabedian y Gallin⁴ definen la tríada clínica característica: niveles elevados de IgE, infecciones cutáneas recidivantes y neumonías con formación de neumatoceles, y lo denominan Síndrome de Hiperinmunoglobulinemia E, como se lo conoce en la actualidad.

El SHIE es una patología rara y compleja, con una incidencia estimada de 1 en 500 000 nacidos vivos, afectando por igual a hombres y mujeres sin diferencias respecto a la raza, y se observa en los miembros de las generaciones venideras. Se ha informado en los caucásicos, así como en individuos de origen asiático y africano.⁵ Aunque la mayoría de los casos observados son esporádicos, se ha podido comprobar la existencia de dos patrones de herencia: autosómica dominante (AD-SHIE) y autosómica recesiva (AR-SHIE), esta última prevalente en familias consanguíneas. La forma dominante presenta mutaciones hipomórficas en el Transductor de Señal y en el Activador de Transcripción 3 (STAT 3).⁶ La forma recesiva presenta una mutación nula en la tirosina quinasa 2 (TYK2) o bien una mutación homocigota en el gen de la citogénesis DOCK8.⁷ Debido a la rareza de esta enfermedad, su baja incidencia y similitud clínica con otras enfermedades de compromiso multisistémico, se presenta este caso con el objetivo de contribuir al conocimiento en general de la enfermedad y así establecer un diagnóstico y tratamiento precoz.

CASO CLÍNICO

Paciente del sexo femenino de 17 meses de edad, natural y procedente de Camaná - Arequipa, que ingresa por emergencia con un tiempo de enfermedad de 3 semanas, caracterizado por tos productiva; con antecedente de haber recibido antibioticoterapia sin presentar mejoría, por lo cual la paciente es referida a emergencia de mencionado hospital donde deciden su hospitalización en el servicio de Pediatría.

Antecedentes Patológicos: eccema en rostro y cuero cabelludo desde el nacimiento sobreinfectado por *Staphylococcus aureus*. Infecciones respiratorias a repetición, que requirieron ingreso hospitalario en reiteradas ocasiones como bronconeumonía a los 5 meses de edad y episodios de diarrea a repetición por parasitosis por Endolimax Nana. A los 7 meses de edad, una biopsia de piel de lesiones eccematosas mostró hiperplasia epidérmica e infiltración perifolicular de eosinófilos (Fig.1). A los 10 meses de edad fue hospitalizada por un absceso cutáneo preauricular derecho secundario a una otitis media y resistente al tratamiento con Penicilina G sódica, que requirió drenaje quirúrgico. Además episodios recurrentes de candidiasis oral y persistencia de lesiones eccematosas tratadas con antihistamínicos y tratamiento tópico con corticoide sin evidencia de mejoría clínica.

Al examen físico destacaba facies característica (puente nasal hundido, base nasal ancha, protrusión de la frente, prognatismo e hipertelorismo) además de paladar hendido. Se encontraron lesiones papuloeritematosas confluentes en la frente, dorso de la nariz, cuero cabelludo y cara anterior de tórax (Fig. 2), así como la presencia de placas blanquecinas en mucosa oral. La radiografía de tórax mostró derrame pleural en el lado izquierdo y en TEM torácica se informa como neumonía complicada con empiema (Fig.3), por cual pasa a la Unidad de Cuidados Intermedios donde le realizan drenaje torácico obteniéndose contenido purulento (Fig.4) y cuyo cultivo demostró la presencia de *Staphylococcus aureus*.

Los exámenes de laboratorio revelaron hemoglobina 7.1 g/dL, leucocitos 15800 cél/mL, neutrófilos 69%, abastados 4%, segmentados 65%, eosinófilos 8%, basófilos 1%, linfocitos 20%, monocitos 2%, plaquetas 512000 cél/mL, TP=16,9”, TPT=29,56”, INR=1.43, pCO2=27.5 mmHg, pO2=67 mmHg.(Ver Tabla #1) La serología para VIH, TORCH y sífilis fueron negativas.

Urocultivo y coprocultivo negativos y BK en aspirado gástrico fue negativo.

En el transcurso del internamiento, paciente cursó con dermatitis de pañal secundario a una candidiasis; además en su 11° día de hospitalización paciente presentó dehiscencia de puntos de dren torácico donde se evidenció infección de la herida por lo cual fue tratada con Dicloxacilina vía oral y Ac. Fusídico tópico.

Asimismo, en uno de los controles radiográficos de tórax se evidenció un neumatocele y Neumotórax (Fig. 5), el cual fue de resolución espontánea con oxigenoterapia.

Cada uno de los criterios fueron valiosos para establecer el diagnóstico diferencial con otras enfermedades (Ver Tabla #2). Algunas de éstas se mencionan a continuación:

- **Dermatitis atópica:** A diferencia de los pacientes con dermatitis atópica, en el SHIE suele faltar el antecedente familiar de atopia y las infecciones cutáneas no son solamente superficiales sino que afectan al tejido celular subcutáneo.⁸ Así como también se diferencian en la edad de inicio de la enfermedad: en la dermatitis atópica puede ser más tardía (en el 1° año de vida, especialmente después del 1° trimestre) a diferencia del SHIE que es de aparición temprana (periodo neonatal)⁹. Los dos trastornos se pueden distinguir en base a otras características clínicas que se asocian con el SHIE, como por ejemplo, los pacientes con dermatitis atópica pueden tener infecciones superficiales de la piel, sin embargo, no desarrollan abscesos o neumonías profundas y no presentan facies anormales.⁵
- **Enfermedad granulomatosa crónica:** Es una inmunodeficiencia que se caracteriza clínicamente por infecciones recidivantes bacterianas y fúngicas que pueden afectar la piel (dermatitis perioficial, piodermitis, abscesos); ganglios, pulmón, huesos e hígado entre otros órganos y sistemas. Esta predisposición a las infecciones depende de la imposibilidad de los fagocitos de generar peróxido de hidrógeno por la vía del NADPH oxidasa, evento conocido como “estallido respiratorio”¹⁰, a diferencia del SHIE donde la patogenia de la enfermedad se basa en el defecto en la función del LTh17 que se traduce en la disminución de la proliferación y quimiotaxis de los neutrófilos.

y neumonías con formación de neumatoceles.¹⁰ Presenta una incidencia de 1 en 500 000 nacidos vivos, sin predominio de género, grupo étnico, zona geográfica o condición socioeconómica. Desde 1972 se han reportado poco más de 250 casos en todo el mundo, 50 de ellos en Japón, por lo que es importante considerar su diagnóstico.

Existen 2 variedades de presentación de la enfermedad: autosómica dominante (AD-SHIE) y autosómica recesiva (AR-SHIE), las cuales tienen parámetros clínicos y de laboratorio que las diferencian una de otra (Ver Tabla #4). La forma de transmisión más frecuente es la autosómica dominante (debido a mutaciones en el gen STAT3), siendo ésta la posible variante del SHIE de nuestro caso clínico debido a los siguientes parámetros clínicos que presentó la paciente: neumonías recurrentes y fenotipo con facies peculiar, a diferencia de la forma recesiva donde son poco comunes las infecciones recidivantes del tracto respiratorio superior y se asocia más con afección del sistema nervioso central: vasculitis propia del SNC, parálisis facial y hemiplejía, además de manifestaciones hematológicas donde se encuentra una eosinofilia mayor que la encontrada en pacientes con SHIE-AD.⁹

La patogénesis de la inmunodeficiencia de patrón autosómico dominante (SHIE - AD) reside en una alteración en la vía LTh17. En estudios recientes se han precisado como determinantes en la etiología de este SHIE - AD, mutaciones en el gen STAT3, el cual está codificado en el cromosoma 17q21.⁵ El STAT3 (Signal Transducer and Activation of Transcription3) es una proteína citoplasmática y un componente de la vía JAK-STAT de transducción de señales, donde la unión de varias citocinas (IL10, IL23, IL6) a los receptores de la superficie celular produce la activación de las proteínas JAK, que a su vez fosforilan a las proteínas STAT3. A continuación, se forman dímeros, los cuales se trasladan al núcleo, luego se unen a sitios específicos en el ADN y finalizan activando genes diana. Este mecanismo de transducción de señal es crítico para el normal funcionamiento de una amplia gama de células como la generación de IL-17, IL-6, MPC1 y TGFβ; pero también disminuye la expresión de IFNγ, IL-12 y TNFα. (Fig.6)

Las mutaciones en STAT3 determinan una falla en la diferenciación de LT vírgenes en LTh17 y por lo tanto también en la secreción de IL17. Estos LTh17 desempeñan un papel fundamental en la respuesta contra bacterias extracelulares y hongos, por lo tanto una deficiencia de LTh17 incrementa la susceptibilidad

de infecciones por *S. Aureus* y *C. Albicans*, especialmente en los queratinocitos y células epiteliales bronquiales ya que estas células requieren el estímulo tanto de LTh17 como de citocinas proinflamatorias clásicas para producir factores antiestafilocócicos, mientras que otros tipos de células sólo requieren las citoquinas proinflamatorias clásicas. Esto puede explicar por qué se presentaron infecciones estafilocócicas solo en la piel y en el tracto respiratorio en el caso de la paciente.⁵

En estos pacientes existe disminución en la quimiotaxis de neutrófilos destacando que en su patogénesis interviene la disminución de receptores C3b en neutrófilos, el cual es un importante factor promotor de la quimiotaxis y fagocitosis de los neutrófilos, traduciéndose en disminución de la inflamación en el sitio de infección, lo que lleva a la apariencia fría característica de los abscesos cutáneos (es decir, que carece de los signos típicos de la inflamación), como ocurrió en el caso de la paciente. Asimismo interviene la disminución de la molécula de adhesión L-selectina en los granulocitos y linfocitos.

El factor de crecimiento transformante beta (TGF β) es otra citocina que se encuentra disminuida en la paciente, por lo que no puede inhibirse la producción de IgE, generándose así un incremento de la misma, tal y como se demostró en el estudio inmunológico de la paciente donde se destaca un elevado valor de IgE siendo este igual a 1353 mg/dL (VN = <15); a diferencia de la granulomatosis crónica y la dermatitis atópica, en donde la concentración sérica de éste TGF β no se altera.⁹

En el dosaje de Inmunoglobulinas de la paciente, la Ig E no mostró un valor superior a 2000 U/mL. (Más de 20 veces su valor normal) como lo refieren en casos reportados de los artículos revisados¹¹; sin embargo, en uno de los estudios realizados refiere que en la mayoría de los afectados, se puede observar valores menores, superando o no el rango de normalidad en la infancia¹⁰, tal y como sucedió en la paciente del caso descrito donde el valor de IgE superó el rango normal determinado para su edad. Existe un porcentaje de recién nacidos con SHIE que pueden tener valores normales y hasta el 20% de los adultos llegan a normalizar los valores. Además es importante destacar que el aumento de la IgE no es proporcional a la gravedad del cuadro y que los niveles de IgG, IgA e IgM pueden encontrarse normales, aumentados o bajos, estando estos valores aumentados en la paciente.

En los hallazgos encontrados en el hemograma del caso

clínico, se evidenció una leucocitosis ya que la paciente cursaba con un proceso respiratorio infeccioso y con valores de eosinofilia de 8% el día de su ingreso. La eosinofilia se asocia con un incremento en la producción de GM-CSF y disminución del TGF- β . Se debe recalcar que algunos pacientes muestran eosinofilia relativa de hasta 40 - 50 % y absolutas mayores a 2 desviaciones estándar y que no existe correlación de la eosinofilia con las complicaciones infecciosas.¹⁰

El SIHE muestra un amplio rango de manifestaciones clínicas, los cuales estuvieron presentes en el caso que se reporta:

1) Manifestaciones cutáneas: Se presentan casi siempre desde los primeros días o semanas de vida, como ocurrió en el caso de la paciente y aunque su localización no siempre es típica del eccema atópico, usualmente es intensa o moderada y se confunde con éste.

- **Rash neonatal:** Es una erupción papulopustulosa, constituida por pápulas eritematosas con pequeñas pústulas en su interior, distribuidas fundamentalmente en cuero cabelludo y cara y menos frecuentemente tronco superior y área del pañal. La histopatología del rash neonatal se caracteriza por espongiosis epidérmica y un infiltrado perifolicular y perivascular en dermis e hipodermis constituido por eosinófilos, tal y como se mostró en la biopsia de piel de la paciente. (Fig. 1)
- **Eccema:** Es de aparición temprana (durante el primer mes de vida), crónico y recidivante, sin relación con factores ambientales, de contacto y/o emocionales y de difícil resolución. Las lesiones eccematosas se manifiestan como placas eritematosas, papulovesiculosas y costrosas distribuidas esencialmente en rostro, zonas de extensión, cuero cabelludo y nuca, tal y como presentó la paciente. (Fig. 2)
- **Forúnculos:** Son infecciones foliculares y del tejido conectivo perifolicular producidas por el *Staphylococcus aureus*, frecuentes y recidivantes en los pacientes con SHIE en ambos patrones de herencia.
- **Abscesos:** Son también frecuentes y recidivantes, ubicados en cabeza, cuello y áreas intertriginosas, coincidiendo con el caso de la paciente que presentó un absceso preauricular derecho a los 10 meses de edad, el cual fue tratado quirúrgicamente. Se observan como grandes masas fluctuantes, que pueden ser

frías al tacto, sin eritema o dolor y sin síntomas sistémicos. Del cultivo del material purulento se obtiene habitualmente *Staphylococcus aureus*.

- **Micosis:** La candidiasis mucocutánea y esofágica es frecuente, las placas blanquecinas están adheridas a encía, lengua, paladar y tubo digestivo superior.

2) Manifestaciones pulmonares: Los pacientes con SHIE - AD presentan neumonías frecuentes y recidivantes con gran alteración del parénquima pulmonar y aparición de bullas, neumatoceles, abscesos, empiemas y neumotórax, como se mostró en el caso de la paciente, la cual presentó neumonía complicada con empiema diagnosticada con una TEM torácica. Los gérmenes causales de las neumonías son habitualmente *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. En este caso, se aisló *S. Aureus* en el cultivo de la secreción drenada por toracocentesis, coincidiendo con lo que refiere la literatura.¹⁰ En cambio, las bullas y neumatoceles se sobreinfectan con *Pseudomonas aeruginosa* y *Aspergillus sp.* Estas últimas generalmente no responden a los esquemas antibióticos y requieren resolución quirúrgica.

3) Manifestaciones inmunológicas: Las alteraciones inmunológicas son muy variadas, no habiendo ninguna que sea típica o patognomónica de este síndrome. Entre las mismas se han descrito:

- Desregulación en la respuesta Th1/Th2 con incremento en la producción de IL4 y disminución de la producción de IFN gamma.
- Deficiente respuesta proliferativa frente a haloantígenos de un familiar relacionado en cultivo mixto linfocitario.
- Defecto en la quimiotaxis de los neutrófilos (aproximadamente en el 50% de los pacientes)
- Alteración de la respuesta celular frente a antígenos específicos como *Candida albicans* o toxoide tetánico.
- Respuesta defectuosa a los anticuerpos polisacáridos.
- Subpoblaciones de linfocitos TCD8 disminuida.
- Los dosajes de IgM, IgA e IgG pueden ser normales, bajos o altos.
- Los valores de complemento, la fagocitosis y la prueba de Dihidrorodamina (estallido respiratorio) son normales.

4) Fenotipo: Los pacientes con SHIE - AD se caracterizan por un fenotipo especial. En el caso de la

paciente se describe una facies tosca característica con las siguientes particularidades: facies asimétrica, frente prominente, hipertelorismo, puente nasal ancho y punta prominente, leve prognatismo, piel áspera con poros dilatados y cicatrices varioliformes.

Esta característica fenotípica se completa recién alrededor de los 16 años de edad.

5) Manifestaciones neoplásicas: Se han informado casos de linfomas de Hodgkin y no Hodgkin, de Burkitt, de células T y otras neoplasias como carcinoma de células escamosas y adenocarcinomas de pulmón.

6) Manifestaciones infecciosas: Además de las infecciones pulmonares y cutáneas mencionadas, no están libres de otras infecciones oportunistas, como las infecciones por *Candida sp.* (vaginal y/o sistémica), *Pneumocystis jiroveci*, *Cryptococcus neoformans* e *Histoplasma capsulatum*.

El diagnóstico clínico del Síndrome de Hiper Ig E (SHIE) se basa en los hallazgos clínicos y de laboratorio con la confirmación del diagnóstico realizado por la identificación de un defecto genético (mutación del gen STAT3) mediante pruebas moleculares. El diagnóstico clínico se establece a través de los Criterios de Grimbacher¹³, ya que éste es un sistema de puntuación ideado por los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de los Estados Unidos para ser utilizado en pacientes con una historia familiar de SHIE. Una puntuación de 30 tiene una sensibilidad de 87,5% y una especificidad del 80,6%. El sistema de puntuación se ajusta por edad, ya que algunas características no son comunes en la infancia y la niñez temprana. Sin embargo, algunos niños pequeños e incluso algunos adultos con SHIE no pueden cumplir los criterios de puntuación. Por lo tanto, la detección molecular todavía debe realizarse cuando hay un historial familiar de HIES y el paciente tiene algunos rasgos sugestivos de la enfermedad, incluso si la puntuación es <30.⁵

Otro conjunto de pautas para el diagnóstico de esta inmunodeficiencia tiene en cuenta el nivel de Inmunoglobulina E total (IgE); recuento de células LTh17; características clínicas de cinco cardinales (neumonía recurrente, erupción recién nacido, fracturas óseas patológicas, facies característica, y el paladar alto) utilizando el sistema de puntuación citados anteriormente para determinar el número de puntos para cada uno.

- Diagnóstico poco probable: < 20 puntos

- Diagnóstico dudoso: 20 - 40 puntos
- Diagnóstico probable: > 40 puntos

En el caso descrito, la sospecha se realizó por el antecedente de un absceso cutáneo preauricular donde se aisló *S. aureus* a los 10 meses de edad, además presentó infecciones graves y niveles elevados de IgE, descartándose otras patologías inmunológicas e inmuno deficitarias más prevalentes. Al aplicar la escala de Grimbacher el resultado fue concordante ya que obtuvo un puntaje de 56.

En cuanto al tratamiento de las infecciones bacterianas profundas es necesario el uso de antibióticos sistémicos. El drenaje quirúrgico puede ser necesario y el médico debe estar alerta para el desarrollo de la osteomielitis. Debe hacerse todo lo posible para aislar el microorganismo infectante y determinar su sensibilidad. Además deben usarse agentes antifúngicos orales y tópicos ya que son beneficiosos para las infecciones mucocutáneas crónicas por *Candida*.⁵

La administración profiláctica de Trimetoprim-Sulfametoxazol es útil en la prevención de las infecciones cutáneas por estafilococos, incluyendo abscesos, así como sinusitis, otitis media, y, posiblemente, la neumonía en pacientes con SHIE, similar en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica. Los autores utilizan profilaxis de Trimetoprim-Sulfametoxazol (Cotrimoxazol) en la mayoría de los pacientes con un historial de graves y/o infecciones frecuentes. La dosificación es similar a la recomendada para la enfermedad granulomatosa crónica: 5-8 mg / kg / día del componente trimetoprim administrado por vía oral en dos dosis diarias divididas, o de 0 a 6 meses, 120 mg / día; 6 meses a 5 años, 240 mg / día; 6 a 12 años, 480 mg / día; y > 12 años, 960 mg / día. La profilaxis antimicrobiana se mantendrá mientras el paciente continúe con infecciones de la piel, respiratorias o intestinales. La función hepática y renal y un recuento sanguíneo completo con diferencial deben ser controlados periódicamente.⁵

En la actualidad paciente se fue de alta con terapia antibiótica de Cotrimoxazol a largo plazo ya que ésta tiene actividad anti estafilocócica y así contribuyen significativamente a la reducción de abscesos cutáneos y neumonías estafilocócicas. El riesgo de desarrollar infecciones graves y daño pulmonar superan el riesgo de desarrollar resistencia antibiótica.

En conclusión, el SHIE es una patología infrecuente,

TABLA N° 1
Exámenes de laboratorio

HEMOGRAMA	30 Dic 2015	31 Dic 2015
Hemoglobina	7.1 g/dL	10.7 g/dL
Hematocrito	24.8	24.8
Leucocitos	15 800 cél/mL	13 400 cél/mL
Neutrófilos	69%	58%
Abastionados	4%	6%
Segmentados	65%	52%
Eosinófilos	8%	3%
Basófilos	1%	1%
Linfocitos	20%	36%
Monocitos	2%	3%
TP	16,9"	13,5"
TPT	29,56"	45,5"
INR	1.43	1.4
Plaquetas	512 000 cél/mL	521 000 cél/mL

EXAMEN	RESULTADO - 30 Dic 2015
TORCH	No Reactivo
VIH	No Reactivo
RPR	No Reactivo
Urocultivo	Negativo
Coprocultivo	Negativo
BK en aspirado gástrico	Negativo
GRAM de líquido pleural	Leucocitos: 20-30 por campo Cocos Gram +: S. aureus

TABLA N° 2
Diagnóstico diferencial del Síndrome de Hiper Ig E y dermatitis atópica

	Hiper IgE clásico autosómico dominante	Hiper IgE autosómico recesivo	Dermatitis atópica
Patrón de herencia	Autosómico dominante	Autosómico recesivo	Predisposición familiar
Eccema crónico	Sí	Sí	Sí
Neumonía recurrente	Sí	Sí	No
Neumatoceles	Sí	No	No
IgE (UI/mL)	1,875-58,200	1,700-45,000	< 2,000
IgE <i>Staphylococcus</i> específica	Elevada	-	Normal
IgA <i>Staphylococcus</i> específica	Disminuida	-	Normal
IgG <i>Staphylococcus</i> específica	Aumentada	-	Normal
IgG total	Aumentada	-	Normal
IgG2 total	Normal o disminuida	-	Normal
Estimulación de linfocitos	Normal o disminuida	-	Normal
CD8 + subpoblación	Normal o disminuida	-	Normal o disminuida
Función y quimiotaxis de fagocitos	Transitoria y localmente disminuidas	-	Normales
Eosinófilos absolutos	726-2,034/UL	2,500-18,000/UL	
Síntomas cerebrales	Sí	Sí	No
Vasculitis	No	Sí	No
Molusco contagioso	No	Sí	No
Complicaciones por herpes virus	No	Frecuentes	No
Fracturas recurrentes	Sí	No	No
Escoliosis	Sí	No	No
Hiperextensibilidad	Sí	No	No
Retardo en la caída de la dentición primaria	Sí	No	No
Manifestaciones atópicas	No	-	Sí
Mortalidad	Adultos	Niños	No

TABLA N° 3
Crterios de Grimbacher

Hallazgos	Puntaje										PUNTAJE DEL PACIENTE	
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	10		
IgE (nivel más alto)	< 200	299 a 500			501 a 1,000				1,001 a 2,000	> 2,000		8
Número de abscesos	No		1 a 2		3 a 4				> 4			2
Número de neumonías	0		1		2		3		> 3			4
Anomalías pulmonares	Ausentes						Bronquiectasias		Neumatocele			0
Otras infecciones graves	Ausentes				Presentes							4
Infección fetal	Ausente				Presente							4
Eosinófilos (nivel más alto)	< 700			700/800			> 800					6
Erupción neonatal	Ausente				Presente							4
Eccema (peor momento)	Ausente	Leve	Moderado		Severo							4
Sinusitis/otitis (peor año)	1 a 2	3	4 a 6		> 6							0
Candidiasis	No	Oral, vaginal	Ungueal		Sistémica							1
Dientes primarios retenidos	0	1	2		3				> 3			-
Escoliosis (ángulo)	<10 años		10 a 14 años		15 a 20 años				> 20 años			-
Fracturas patológicas	0				1 a 2				> 2			-
Hiperextensibilidad	Ausente				Presente							-
Facies	Ausente		Incompleta			Presente						4
Ancho nasal interalar	< 1 DE	1-2 DE		> 2 DE								1
Paladar alto	Ausente		Presente									2
Anomalías línea media	Ausentes					Presentes						5
Linfoma	Ausente				Presente							-
Puntaje a agregar por edad	> 5 años			2 a 5 años		1 a 2 años			< 1 año			7
Menos de 20 puntos: diagnóstico poco probable. Entre 20 y 40 puntos: dudoso. Más de 40 puntos: diagnóstico probable.											56	

TABLA Nº 4
Características clínicas del SHIE según la forma de herencia

CARACTERÍSTICAS	AUTOSOMICA DOMINANTE SHIE - AD	AUTOSOMICA RECESIVA SHIE - AR
Alteraciones esqueléticas	Fracturas múltiples en huesos largos, costillas y vértebras. Escoliosis, craneosinostosis, hiperlaxitud articular	No hay
Alteraciones oculares	Xantelasma. Calaciones gigantes, tumores en los párpados y estrabismo	No hay
Neoplasias	Linfoma. Adenocarcinoma pulmonar	No hay
Retención de dientes primarios	Retraso en la caída de la primera dentición y retraso en la aparición de los permanentes	No hay
Características faciales	Frente prominente, ojos hundidos, puente nasal ancho, prognatismo	No característica
Piel	Eccema, abscesos recurrentes cutáneos, candidiasis mucocutánea	Exantema desde el nacimiento. Eccema, abscesos
Alteraciones neurológicas	No hay	Enfermedad vascular cerebral, encefalitis necrosante, vasculitis del SNC, micosis cerebral, malformaciones tipo Chiari I, oclusión de la arteria central de la retina, hiperintensidad
Infecciones de las vías respiratorias	Neumonía con formación de neumatoceles	Infección recurrente de las vías respiratorias sin formación de neumatoceles o abscesos pulmonares
Niveles de Ig E	Elevados	Elevados
Eosinofilia	Presente	Extrema

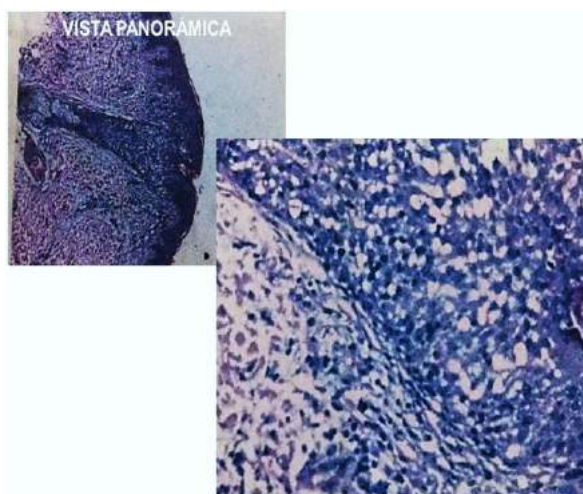


Figura 1. Estudio histológico de piel que muestra epidermis con espongiosis.



Figura 2. Lesiones eritematosas, palpulovesiculosas distribuidas en zonas de rostro (frente, dorso de la nariz) y cuero cabelludo.

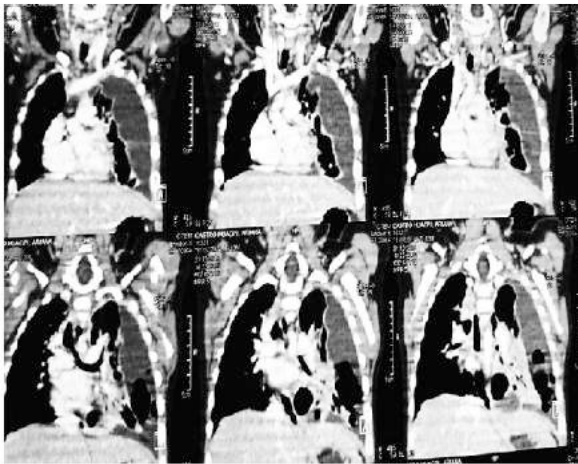


Figura 3. TEM torácica. Neumonía complicada con EMPIEMA izquierdo.



Figura 5. Radiografía de tórax donde se observa un Neumotórax izquierdo.

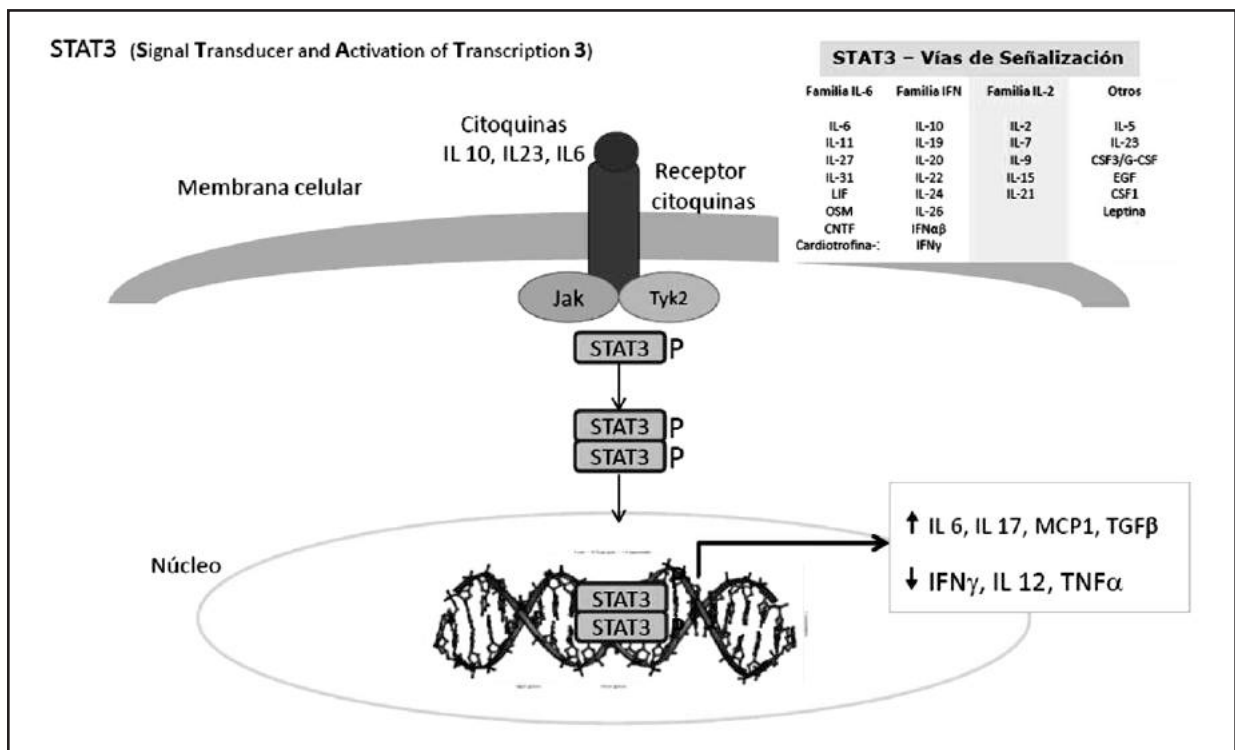


Figura 6. Mecanismo de transducción de señal de la vía JAK-STAT3.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Leiva LE, Bezrodnik L, Oleastro M, Condino-Neto A, Costa-Carvalho BT, SevciovicGrumach A, et al. Primary immunodeficiency diseases in Latin America: Proceedings of the Second Latin American Society for Immunodeficiencies (LASID) Advisory Board. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2011; 39(2):106-110.
2. Davis SD, Schaller J, Wedgwood RJ. Job's syndrome: recurrent, "cold", staphylococcal abscesses. *Lancet* 1966; 1:1013-1015.
3. Buckley RH, Wray BB, Belmaker EZ. Extreme hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infection. *Pediatrics* 1972; 49: 59-70.
4. Donabedian, H.; Gallin, J.I. The hyperimmunoglobulin E recurrent infection (Job's) syndrome. A review of the NIH experience and the literature. *Medicine (Baltimore)* 1983; 62: 195-208.
5. Lapine T, Kumánovics A, Hill H. Autosomal dominant hyperimmunoglobulin E syndrome. Disponible a partir de: <http://www.uptodate.com/contents/autosomal-dominant-hyperimmunoglobulin-e-syndrome>
6. 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.
7. Tagle MT, Melys A, Castillo A, Norambuena X, Quezada A. Síndrome HiperIgE: a propósito de tres casos clínicos. *Rev Chil Pediatr* 2014; 85 (3): 328-36.
8. Pino D, Casado I, Macías C, del Valle L, de la Guardia O, Sánchez M, et al. Autosomal dominant hyperIgE syndrome. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, CUBA.
9. Vega C, Hernández L, Segura NH, Augusto B, Salazar T, et al. Síndrome de hiperIgE. Diagnóstico y manejo oportunos. *Revista Alergia México* 2008; 55(1):38-45.
10. Noriega A. Síndrome de HiperIgE: sus manifestaciones cutáneas. Revisión casuística y bibliográfica. *Arch. Argent. Dermatol* 2013; 63 (4): 125-136
11. Puebla M, Martínez E, Vega ME. Hyperimmunoglobulin E syndrome: report of two cases. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2009; Vol. 66: 545-552
12. Renner ED, Puck J, Holland S, Schmitt M, Weiss M, Frosch M, et al. Autosomal recessive hyperimmunoglobulin E syndrome: A distinct disease entity. *J Pediatr* 2004; 144:93-99.
13. Grimbacher B, Schäffer A, Holland S, Davis J, Gallin J, Malech H, Atkinson T, Belohradsky B, Buckley R, Cossu F, Español T, Garty B, Matamoros N, Myers L, Nelson R, Ochs H, Renner E, Wellinghausen N, Puck, et al. Genetic linkage of hyper-IgE syndrome to chromosome 4. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 735-744.

Correspondencia

Juan José de los Ríos Álvarez
juseanjo@yahoo.com

Fecha de recepción: 21 de julio de 2016

Fecha de aceptación: 21 de setiembre de 2016