

Síndrome de hiperinmunoglobulina E: un desafío diagnóstico

Rodríguez-Zúñiga MJM^{1,2}, Cortez-Franco F², Qujiano-Gomero E²

Resumen

El síndrome de hiperinmunoglobulina E (SHIE) es una inmunodeficiencia asociada con dermatitis crónica, infecciones dérmicas y pulmonares de repetición, anormalidades esqueléticas y aumento de la inmunoglobulina E (IgE). Se diagnostica a través de un puntaje que debe acumularse a través del tiempo mientras van apareciendo los síntomas. Se comunican tres casos clínicos como muestra de la alta sospecha clínica necesaria para la búsqueda de los criterios diagnósticos y el acúmulo de evidencia progresiva en el tiempo. El tratamiento es sólo sintomático y el pronóstico aún es poco claro.

PALABRAS CLAVE: síndrome de hiperinmunoglobulina E (SHIE), síndrome de Job, síndrome de hiper-IgE, SHIE dominante, factor de transcripción STAT3.

Dermatol Rev Mex 2017 November;61(6):506-513.

Hyperimmunoglobulin E syndrome: a diagnostic challenge.

Rodríguez-Zúñiga MJM^{1,2}, Cortez-Franco F², Qujiano-Gomero E²

Abstract

Hyperimmunoglobulin E syndrome (HIES) is an immunodeficiency associated with chronic dermatitis, recurrent dermal and pulmonary infections, skeletal abnormalities and increased immunoglobulin E (IgE). It is diagnosed through a score that has to accumulate over time as they appear. This paper reports three clinical cases as a sample of the high clinical suspicion necessary for the search of the diagnostic criteria, and the accumulation of progressive evidence over time. The treatment is only symptomatic and the prognosis is still unclear.

KEYWORDS: hyperimmunoglobulin E syndrome (HIES); Job syndrome; hyper-IgE syndrome; autosomal dominant HIES; STAT3 transcription factor

¹ Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

² Servicio de Dermatología, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú.

Recibido: febrero 2017

Aceptado: mayo 2017

Correspondencia

Dr. Milton José Max Rodríguez Zúñiga
milton_rz@hotmail.com
mijomax@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Rodríguez-Zúñiga MJM, Cortez-Franco F, Qujiano-Gomero E. Síndrome de hiperinmunoglobulina E: un desafío diagnóstico. Dermatol Rev Mex. 2017 nov;61(6):506-513.

ANTECEDENTES

El síndrome de hiperinmunoglobulina E (SHIE) o síndrome de Job o Buckley es una inmunodeficiencia asociada con dermatitis atópica, infecciones dérmicas y pulmonares de repetición, anormalidades esqueléticas y aumento de la inmunoglobulina E (IgE).¹ En 1966 lo describieron Davis y colaboradores en dos pacientes con infecciones pulmonares recurrentes y eccemas severos. En 1972, Buckley y su grupo describieron dos casos similares asociados con fascies grotesca con concentraciones elevadas de IgE y eosinofilia.² Por último, en 1990, Grimbacher y colaboradores,³ después del estudio de una cohorte de 31 pacientes con síndrome de hiperinmunoglobulina E, propusieron, junto con el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (NIH), los criterios clínicos para su diagnóstico.⁴

Muchos autores coinciden que el síndrome de hiperinmunoglobulina E es de difícil diagnóstico, debido a que se debe acumular evidencia con el tiempo para realizarlo, en promedio, 18 meses desde la erupción dérmica inicial.⁵ Por ello, los médicos a cargo de pacientes con eccemas resistentes al tratamiento con aumento de la IgE deben sospechar y descartar síndrome de hiperinmunoglobulina E como enfermedad probable. Así, por la rareza de esta enfermedad y por la similitud clínica con otras enfermedades de alta prevalencia, se comunican tres casos clínicos de síndrome de hiperinmunoglobulina E atendidos en un hospital nacional de Perú.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Paciente masculino de 13 años de edad que padeció un cuadro de dermatitis eccematosa pápulo-vesicular desde los pocos días de nacido y hasta la actualidad ha padecido dermatitis atópica resistente. Además, tuvo múltiples in-

fecciones virales y bacterianas (**Figura 1**). Otros hallazgos se muestran en el **Cuadro 1** y el puntaje de Grimbacher (PG) fue de 49 (**Cuadro 2**).

Caso 2

Paciente masculino de tres años de edad que inició con un cuadro de xerosis y erupción cutánea tipo eccematosa a los tres meses de vida y ha presentado con el tiempo dermatitis atópica resistente (**Figura 2**). Los hallazgos clínicos y de laboratorio se muestran en el **Cuadro 1** y el puntaje de Grimbacher en el último control fue de 34 (**Cuadro 2**).

Caso 3

Paciente femenina de siete meses de edad con exantema pápulo-vesicular a los 15 días de nacida, que se exacerbó con el tiempo. Recibió tratamiento escabicida en múltiples ocasiones, con alivio parcial del cuadro (**Figura 3**). Recibe tratamiento contra dermatitis atópica severa (**Cuadro 1**). El puntaje de Grimbacher al último control fue de 37 (**Cuadro 2**).

DISCUSIÓN

Epidemiología

El síndrome de hiperinmunoglobulina E es una afección poco frecuente, con incidencia anual de 1/1,000,000,⁶ con alrededor de 300 casos publicados hasta la actualidad y frecuencia similar para hombres y mujeres.⁷ Según el reporte de la Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias Primarias hasta el año 2004 en Latinoamérica se reportaron 134 casos de síndrome de hiperinmunoglobulina E, 6 casos fueron de Perú. Sin embargo, creemos que esta cifra es limitada por los deficientes sistemas de reporte en la región. En Perú se reportó una serie de 14 casos en un estudio multicéntrico.⁸ Todos tenían en común la dermatitis tipo atópica, con infecciones recurrentes de la vía respiratoria,



Figura 1. Síndrome de hiperinmunoglobulina E altamente probable (PG 49). **A.** Fascies característica, con frente prominente, aumento del ancho nasal y leve prognatismo. **B.** Xerosis y dermatitis liquenificada, predominante en los pliegues. **C.** Gran severidad de la dermatitis atópica y xerosis en control. **D.** Múltiples lesiones de molusco contagioso en los genitales. **E.** Dientes de retención y aumento del paladar alto. **F.** Biopsia de piel que muestra espongiosis, acantosis e infiltración perivascular compatible con eccema crónico reagudizado. H-E, 20x.

abscesos e infecciones cutáneas por *S. aureus*. Ninguno tuvo anomalías esqueléticas, dos tuvieron serología positiva para el virus linfotrópico humano (HTLV) tipos 1 y 2 y dos pacientes padecieron papulosis linfomatoide.

Causa

La mayoría de los pacientes comunicados en la bibliografía son casos esporádicos o autosómicos

dominantes (AD), que se deben a la mutación del transductor de señal y activador de transcripción 3 (STAT3) descubierta en 2007.⁹ La mutación se localiza en el cromosoma 17, a través alteraciones 'sin sentido' o deleciones. La molécula de STAT3 actúa como regulador de la transcripción de las cinasas y tirosin cinasas activadas Janus (JAK 1, 2 y TYK2). Por tanto, regula la transducción de las citocinas IL-6, IL-10, IL-11, IL-17, IL-21 e IL-22.¹⁰

Cuadro 1. Características clínicas de los tres pacientes con síndrome de hiperinmunoglobulina E posible

Características clínicas	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Edad, sexo	13a, Masc	3a, Masc	7m, Fem
Antecedentes tempranos	Dermatitis eczematosa pápulo-vesicular desde los pocos días de nacido	Xerosis y erupción cutánea tipo eczematosas a los tres meses de vida	Exantema pápulo-vesicular a los 15 días de nacida, que inicia en el cuero cabelludo y se expande a todo el cuerpo, sin fiebre, hiporexia o malestar
Antecedentes patológicos	<ul style="list-style-type: none"> • Piodermitis recurrentes (impétigo, celulitis y abscesos cutáneos) • Infecciones por varicela zoster, verruga vulgar y molusco contagioso • Asma. • Fractura de tibia 	<ul style="list-style-type: none"> • Asma • Hiperlaxitud articular • Escoliosis leve 	<ul style="list-style-type: none"> • Escabiosis • Síndrome obstructivo bronquial • Madre con atopia
Examen físico	<ul style="list-style-type: none"> • Obesidad y talla baja • Facies grotesca (prominencia frontal, implantación profunda de los ojos, leve prognatismo e hipertelorismo) • Aumento del puente y punta nasal (AN 34.6 mm, > 2 DE) • Piel con xerosis y descamación severa, con liquenificación de los pliegues. • Aumento de la altura del paladar • Retención de dientes primarios (tres) 	<ul style="list-style-type: none"> • Talla baja • Aumento de la prominencia frontal • Aumento del ancho del puente y punta nasal (AN 34 mm, >2 DE) • Hipertelorismo • Genus valgo e hiperlaxitud de articulaciones • Escoliosis • Xerosis severa, con placas edematosas y eritematosas periorbitarias, en el cuello y en flexuras, y múltiples erosiones • Aumento de la altura del paladar 	<ul style="list-style-type: none"> • Frente ancha • Hipertelorismo • Aumento del ancho del puente y punta nasal (AN 27 mm, > 2 DE) • Xerosis leve, con escasas pápulas eritematosas y vesículas en el tronco; placas eczematosas en el cuello y los pliegues genitales
Eosinófilos (valor más alto x mm ³)	2140	850	2500
IgE sérica (valor más alto en UI/mL)	3918	2500	2500
Escoliosis (AC en grados)	15	10	No evaluable
Estudios serológicos	VIH y HTLV 1 y 2 negativos	VIH y HTLV 1 y 2 negativos	VIH y HTLV 1 y 2 negativos
Tratamiento	Hidratante diario, antihistamínico a demanda, gabapentina, corticosteroides orales durante recidivas	Pulsos cortos de metilprednisolona, hidratante diario, corticosteroide tópico semanal.	Ivermectina oral, hidratante diario, corticosteroide tópico semanal

DE: desviación estándar para la edad; AN: ancho nasal; AC: ángulo máximo de curvatura; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; HTLV: virus linfotrópico humano.

Hallazgos clínicos

El síndrome de hiperinmunoglobulina E autosómico dominante por mutación del STAT3 se caracteriza

por hallazgos inmunológicos, debido a la inmunosupresión de la inmunidad adquirida; asociado con hallazgos no inmunológicos, como alteraciones craneofaciales, dentales y musculoesqueléticas.¹

Cuadro 2. Puntaje hasta el último seguimiento de los pacientes con síndrome de hiperinmunoglobulina E según los criterios diagnósticos de Grimbacher y su grupo⁴

Criterio clínico	Paciente 1		Paciente 2		Paciente 3	
	Presencia	Puntaje	Presencia	Puntaje	Presencia	Puntaje
IgE sérica (concentración más alta)	3918 UI/mL	10	2500 UI/mL	10	2500 UI/mL	10
Abscesos cutáneos	3-4	4	No	0	No	0
Episodios de neumonía	No	0	No	0	No	0
Alteraciones del parénquima pulmonar	No	0	Ausente	0	Ausente	0
Retención de dientes primarios	3	4	No	0	No	0
Escoliosis (AC)	15°	4	10°	2	No evaluable	0
Fracturas patológicas	1	4	No	0	No	0
Eosinófilos (valor más alto)	2140 cel/mm ³	6	850 cel/mm ³	6	2500 cel/mm ³	6
Fascias característica	Presente	5	Leve	2	Presente	5
Anomalías en la línea media (paladar hendido, etc.)	Ausente	0	Ausente	0	Ausente	0
Exantema neonatal	Presente	4	Ausente	0	Presente	4
Eccema (peor estado)	Severo	4	Severo	4	Severo	4
Número de IRA por año	3	1	2	0	2	0
Candidiasis	No	0	No	0	No	0
Otras infecciones graves	No	0	No	0	No	0
Infección fatal	Ausente	0	Ausente	0	Ausente	0
Hiperlaxitud	Ausente	0	Presente	4	Ausente	0
Linfoma	Ausente	0	Ausente	0	Ausente	0
Aumento del ancho nasal	>2DE	1	>2DE	1	>2DE	1
Paladar alto	Presente	2	Presente	2	Ausente	0
Corrección por edad	13 años	0	3 años	3	7 meses	7
Puntaje total		49		34		37

IRA: infecciones respiratorias altas; AC: ángulo máximo de curvatura; DE: desviaciones estándar para la edad. Adaptado al español por Tagle y su grupo.¹⁴

Hallazgos inmunológicos

La mutación STAT3 produce aumento de la defensa innata, inmunodeficiencia severa con infecciones recurrentes (abscesos, candidiasis y neumonía), defecto en la diferenciación de los linfocitos Th17, defecto en la homeostasia de los eosinófilos, desregulación de la IgE y eccema atópico.² La causa es la deficiencia de STAT3 que afecta la respuesta pro y antiinflamatoria, reguladas por la IL-6 y la IL-10, respectivamente. El defecto de la IL-6 produce falla de la inducción

de la respuesta aguda inflamatoria y cuadros de inmunodeficiencia. La falta de respuesta de IL-10 causa la desregulación del antagonista del receptor de IL-1 y de esta manera provoca atopia temprana.¹⁰

La falla en la diferenciación de los linfocitos Th17 produce infecciones recurrentes por *Candida*. Por ello, la deficiente señal IL-17, que se encarga de la proliferación y quimiotaxis de neutrófilos, explica las infecciones recurrentes de piel y pulmones por estafilococos.¹¹ La IL-17 y la



Figura 2. Síndrome de hiperinmunoglobulina E posible (PG 35). **A.** Fascies leve, con frente prominente, aumento del ancho nasal y leve prognatismo. **B.** Eccema severo y xerosis, de predominio en los pliegues y periorificiales. **C.** Escoliosis leve. **D.** Hiperlaxitud de las extremidades. **E.** Aumento del alto del paladar. **F.** Control del paciente con disminución del eccema, con arnés para tratamiento de la escoliosis.

IL-22 también regulan a las beta-defensinas en los queratinocitos y epitelio respiratorio, lo que produce dermatitis atópica desencadenada por estafilococo y *Candida* e infecciones recurrentes.¹² Por último, existe aumento de los linfocitos B inmaduros, mientras que disminuyen los de memoria asociada con deficiencia de la señal del receptor de IL-21. Esto explicaría el aumento de la IgE. Además, en los pacientes con síndrome de hiperinmunoglobulina E existe mayor riesgo de linfomas de células B.¹³

Alteraciones no inmunológicas

Las características no inmunológicas también están asociadas con la mutación del STAT3 y se encuentran en mayores de ocho años: retención de dientes primarios, paladar alto, fracturas recurrentes, hiperlaxitud articular y escoliosis. La fascies grotesca distintiva (frente prominente, ojos de implantación profunda, puente nasal y punta nasal anchos, prognatismo leve) suele ser universal a la edad de 16 años.⁹ El fenotipo

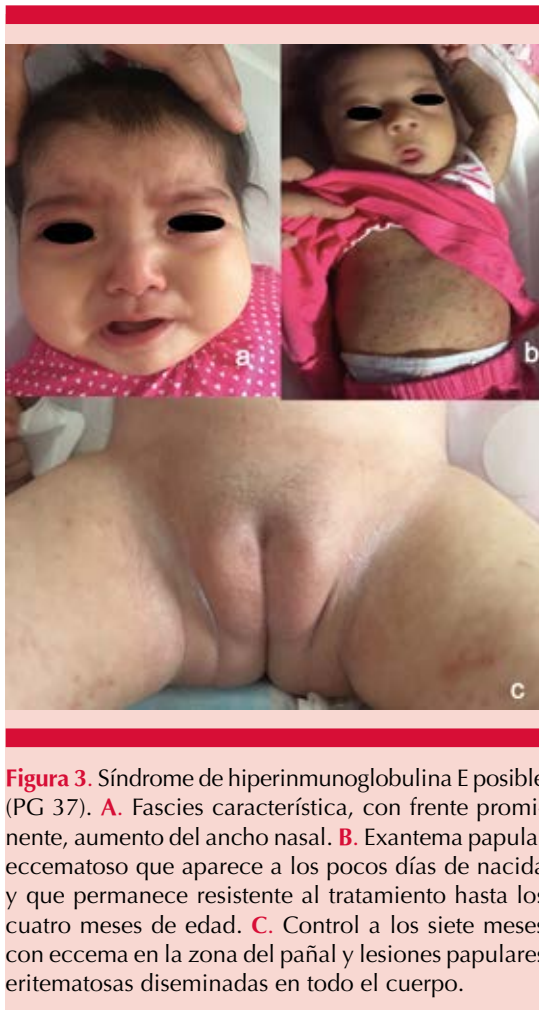


Figura 3. Síndrome de hiperinmunoglobulina E posible (PG 37). **A.** Fascies característica, con frente prominente, aumento del ancho nasal. **B.** Exantema papular eczematoso que aparece a los pocos días de nacida y que permanece resistente al tratamiento hasta los cuatro meses de edad. **C.** Control a los siete meses con eccema en la zona del pañal y lesiones papulares eritematosas diseminadas en todo el cuerpo.

anormal craneofacial se asocia con la señal deficiente de IL-11. El daño pulmonar y neumatocele se produce por la regulación anormal de las metaloproteinasas, con aumento de fibrinólisis y angiogénesis. Además, existe aumento de la osteoclastogénesis y osteopenia, produciendo escoliosis, osteoporosis y fracturas con traumatismos mínimos.¹⁴

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la sospecha clínica y en el estudio genético. Grimbacher y su grupo estudiaron a 44 pacientes con síndrome de

hiperinmunoglobulina E^{3,4} y desarrollaron un sistema de puntaje que predice la mutación en STAT3, en el que más de 20 significa síndrome de hiperinmunoglobulina E posible y más de 40, síndrome de hiperinmunoglobulina E altamente probable (**Cuadro 2**).¹⁵ Debido a que recientemente algunas características pueden evaluarse con una edad avanzada, el puntaje del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos asigna un puntaje adicional inversamente proporcional a la edad en los menores de 5 años.⁴ Estudios recientes correlacionaron las concentraciones muy bajas de linfocitos Th17 (< 0.2 células/mm³) y un puntaje diagnóstico del NIH mayor a 40 como predictores de la mutación.^{11,15} Sin embargo, en nuestros casos no ha sido factible realizar estudios moleculares y genéticos por falta de recursos. Los criterios deben acumularse con el tiempo¹⁴ y es importante realizar un seguimiento estricto de estos pacientes para tratar de manera temprana las complicaciones que sobrevienen.

Pronóstico y tratamiento

El pronóstico está determinado por las infecciones y sus complicaciones. Debido a la falta de correlación entre las concentraciones séricas de IgE, la eosinofilia y la susceptibilidad a infecciones graves, es difícil predecir la evolución clínica. Sin embargo, la mortalidad de estos pacientes se basa en reportes clínicos, con intervalo desde 20 hasta 60 años.¹²

El tratamiento se basa en la prevención de infecciones cutáneas y pulmonares con profilaxis antiviral, antimicótica y antibiótica, específicamente contra *S. aureus* con trimetoprim/sulfametoxazol.^{7,10} Los cuidados de la piel incluyen la hidratación con cremas emolientes, antihistamínicos, corticoesteroides tópicos de baja potencia por periodos cortos y baños con cloro diluido para reducir la carga bacteriana de la piel.¹⁴ Se han propuesto otros tratamientos, el más importante es la inmunoglobulina

endovenosa, que disminuye la frecuencia de infecciones. Asimismo, se ha propuesto la administración de interferón alfa, pero los resultados son contradictorios.⁵ Por último, se ha llegado al trasplante de médula ósea, con algunos reportes que muestran reconstitución inmunológica satisfactoria, pero con resultados mixtos.²

CONCLUSIÓN

Se comunicaron tres casos de síndrome de hiperinmunoglobulina E en los que se evidenció que los criterios diagnósticos deben acumularse en el tiempo. Así, los médicos dermatólogos y pediatras deben tener alto criterio de sospecha y acumular evidencia para establecer el diagnóstico en pacientes con dermatitis resistente, asociada con aumento de IgE, infecciones recurrentes y alteraciones óseas y dentales. El manejo aún es controvertido, pero se basa en el tratamiento de los síntomas de la dermatitis y la profilaxis antibiótica.

REFERENCIAS

1. Freeman AF, Holland SM. The hyper-IgE syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28(2):277-91, viii.
2. Farmand S, Sundin M. Hyper-IgE syndromes: recent advances in pathogenesis, diagnostics and clinical care. *Current Opin Hematol* 2015;22(1):12-22.
3. Grimbacher B, Holland SM, 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;340(9):692-702.
4. 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.
5. Giberson M, Finlayson L. Hyper-IgE Syndrome in an Infant. *J Cutan Med Surg* 2016;20(4):340-2.
6. Aydin SE, Kilic SS, Aytekin C, Kumar A, Porras O, Kainulainen L, et al. DOCK8 deficiency: clinical and immunological phenotype and treatment options - a review of 136 patients. *J Clin Immunol* 2015;35(2):189-98.
7. Khan K, Wozniak SE, Giannone AL, Abdulmassih ME. A Boy with Relentless pruritus: Job's syndrome. *Am J Case Rep* 2016;17:104-10.
8. García S, Cáceres H, Cortez F, Moisés C, Ballona R, Velásquez F, et al. Síndrome hiper IgE, estudio multicéntrico de 14 casos, Lima-Perú. *Dermatol Pediatr Lat* 2006;4(1):19-27.
9. Holland SM, DeLeo FR, Elloumi HZ, Hsu AP, Uzel G, Brodsky N, et al. STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome. *N Engl J Med* 2007;357(16):1608-19.
10. Chandesris MO, Melki I, Natividad A, Puel A, Fieschi C, Yun L, et al. Autosomal dominant STAT3 deficiency and hyper-IgE syndrome: molecular, cellular, and clinical features from a French national survey. *Medicine* 2012;91(4):e1-19.
11. Ma CS, Chew GY, Simpson N, Priyadarshi A, Wong M, Grimbacher B, et al. Deficiency of Th17 cells in hyper IgE syndrome due to mutations in STAT3. *J Exp Med* 2008;205(7):1551-7.
12. Sowerwine KJ, Holland SM, Freeman AF. Hyper-IgE syndrome update. *Ann NY Acad Sci* 2012;1250:25-32.
13. Speckmann C, Enders A, Woellner C, Thiel D, Rensing-Ehl A, Schlesier M, et al. Reduced memory B cells in patients with hyper IgE syndrome. *Clin Immunol (Orlando, Fla)* 2008;129(3):448-54.
14. Tagle CM, Melys GA, Castillo MA, Norambuena RX, Quezada LA. [Hyper IgE syndrome: three case reports]. *Revista Chilena de Pediatría* 2014;85(3):328-36.
15. Woellner C, Gertz EM, Schaffer AA, Lagos M, Perro M, Glocker EO, et al. Mutations in STAT3 and diagnostic guidelines for hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2):424-32 e8.