

Síndrome de Hiperinmunoglobulina E. Reporte de caso

Hyperimmunoglobulin E Syndrome. A case report

Morales, Mónica (1); Reyes, Andrea (1); González-Flores, E. (2)

1) Facultad de Ciencias Médicas, Universidad San Carlos de Guatemala.

2) Genómica Internacional, Ciudad de Guatemala.

Resumen

El Síndrome Hiperinmunoglobulina E es una inmunodeficiencia primaria extremadamente rara, ocurre aproximadamente en uno de cada millón de nacidos vivos [1]. En Guatemala hasta el momento no existe documentado ningún caso. El Síndrome de Hiperinmunoglobulina E, presenta abscesos recurrentes por Staphylococcus aureus, neumonías a repetición con formación de neumatoceles, concentraciones séricas de Inmunoglobulina E (IgE) mayores a 2,000 UI/mL y eosinofilia.

Palabras clave: Síndrome de hiperinmunoglobulinemia E, Síndrome de Job, abscesos fríos, inmunodeficiencia congénita.

Abstract

The Hyperimmunoglobulin E Syndrome is an extremely rare primary immunodeficiency, occurs in approximately one in every million live births [1], in Guatemala there isn't at the moment any documented case. Hyperimmunoglobulin E Syndrome presents recurrent abscesses by Staphylococcus aureus, recurrent pneumonias with pneumatoceles formation, serum levels of immunoglobulin E (IgE) greater than 2,000 IU / mL and eosinophilia.

Key words: Hyperimmunoglobulin E Syndrome, Job's Syndrome, cold abscesses, congenital immunodeficiency.

Introducción

El Síndrome hiperinmunoglobulina E (SHIE), Síndrome de Buckley o Síndrome de Job, fue descrito en 1966 por Davis, Wedwood y Schaller, quienes notaron la dermatitis severa asociada a la presencia de abscesos fríos. [1,2] Hasta el año 2017 han sido reportados aproximadamente 250

casos en la literatura. [3,4] Los casos son esporádicos, con herencia mendeliana autosómica recesiva (ARSHIE) o autosómica dominante (ADSHIE). AR-SHIE involucra una mutación homocigota en el gen dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8) (OMIM 611432) localizado en el brazo corto del cromosoma 9. [5,6,7]

Por otro lado, AD SHIE esta asociado a mutaciones en el gen signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) (OMIM 102582), localizado en el brazo largo del cromosoma 17, involucrado en procesos de proliferación celular, metástasis, adhesión celular, inflamación, angiogénesis y señalización.

Mutaciones puntuales en el gen STAT3 están asociadas a enfermedad autoinmune multisistémica de inicio infantil, Síndrome de hiper-IgE y desregulación de la cascada de señalización STAT.[4,7,8-11] La mayoría de pacientes tienen una mutación que regula negativamente la expresión del gen STAT3 y la condición homocigota de la mutación no es compatible con la vida.

Por otro lado, la proteína que codifica el gen STAT3 participa en la transcripción de señales intracelulares de múltiples cascadas de señalización inmunológica relacionadas con la inflamación. Esto explica las alteraciones a nivel inmunológico en una amplia cantidad de tejidos. Una de las cascadas de señalización afectadas con mayor frecuencia es la diferenciación del sistema inmune, hacia el perfil de Th17 que tiene como resultado el déficit de secreción de interleucinas IL10, IL17, IL21, IL23.

La cascada de señalización Th17 y sus citoquinas son necesarias como mecanismo de defensa contra hongos y bacterias porque regulan el reclutamiento y la activación de neutrófilos que estimulan la secreción de péptidos como beta defensinas, un mecanismo de defensa en la piel y sistema respiratorio. [12,13,14]

Grimbacher y colaboradores diseñaron una escala de puntuación, con propósito diagnóstico y de clasificación. Los parámetros de Grimbacher incluyen, dermatitis eczematoide crónica, abscesos recurrentes en piel y tejido subcutáneo por *Staphylococcus aureus*, neumopatía supurativa a repetición con formación de neumatoceles, valores de Ig E > 3DS y recuento de eosinófilos absolutos mayores a 2DS por encima del valor máximo para la edad.[14-16]

El diagnóstico genético es el procedimiento confirmatorio de SHIE. [17] El objetivo terapéutico en pacientes con SHIE no es curativo, sino mejorar la calidad de vida del paciente a través del manejo oportuno de las complicaciones.[17]

Reporte del Caso

Paciente de fenotipo masculino de 2 dos años de edad que consulta por lesiones en piel de 14 meses de evolución. Es hospitalizado en múltiples ocasiones por cuadros diarreicos agudos y fiebre episódica sin origen aparente a partir del primer año de vida. Al examen físico se observó pérdida del cabello en forma de parche en región occipital con pápulas eritematosas confluentes, ojeras y tabique nasal ancho, el tórax con pezones invertidos, de tamaño y coloración apropiado para la edad, lesiones papulosas, diseminadas, con eritema, costras hemáticas e hipopigmentación residual.

Discusión

El diagnóstico de SHIE está basado en los criterios de Grimbacher y el diagnóstico genético es la herramienta confirmatoria. [14,15,17] Grimbacher y colaboradores establecen como manifestaciones clínicas principales la presencia de dermatitis eczematoide, abscesos recurrentes en piel y neumonías a repetición. [14,15] Los hallazgos de eczema de inicio temprano en el paciente concuerdan con lo descrito.

A lo largo de 14 meses, se registraron en el paciente niveles de IgE séricos desde 2,200 UI / mL hasta 7070 UI / mL, los cuales están 3DS por arriba de lo esperado para la edad, y valores de eosinofilia absoluta en $2.17 \cdot 10^3$ / ul hasta $5.11 \cdot 10^3$ / ul, más de 2DS por arriba de lo esperado para la edad del paciente.

Estos niveles elevados de inmunoglobulinas y eosinófilos, cumplen los criterios bioquímicos descritos por Grimbacher.[14,15] De allí que se consideró que las características clínicas y bioquímicas asociadas según los criterios de Grimbacher concuerdan con AD-SHIE. Dado que la aparición de las complicaciones de SHIE son transitorias y no existe un tratamiento curativo, se proporcionará al paciente un manejo multidisciplinario a lo largo de su vida, para garantizarle una mejor calidad de vida.

Bibliografía / Bibliography

1. Szczawinska A., Pietrucha B., et al. The hyperimmunoglobulin E syndrome - clinical manifestation diversity in primary immune deficiency, *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2011 6:76. Link access: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-6-76>
2. Davis, SD, Schaller, J. y Wedgwood, RJ Job's Syndrome. Recurrent, staphylococcal abscesses, *Lancet*. 2006; 1: 1013-1015. Link access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4161105?dopt=Abstract>
3. Witt CA, Bishop AB, Buescher L, Stone S. Hyperimmunoglobulin E syndrome: Two cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54:855-865. Link access: [http://www.jaad.org/article/S0190-9622\(05\)03255-X/fulltext](http://www.jaad.org/article/S0190-9622(05)03255-X/fulltext) [PubMed].
4. Hassan H., Shiva M., Mehdi M., et al. Hyperimmunoglobulin E syndrome: Genetics, immunopathogenesis, clinical findings, and treatment modalities, *US National Library of Medicine National Institutes of Health* 2017. Link access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5426098/> [PubMed]
5. Ruusala, A., Aspenstrom, P. Aislamiento y caracterización de DOCK8, miembro de los reguladores de la morfología celular relacionados con DOCK180. *FEBS Lett*. 572: 159-166, 2004. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15304341>
6. Odalis M., Catalino R. Morera B., et al. Síndrome de hiper IgE. Presentación de un caso. *Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. 2012; 28(3): 299-305. Link de acceso: <http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v28n3/hih12312.pdf>
7. Pearlman DS. Pathophysiology of the inflammatory response. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Oct ;104(4 Pt 1): S132-7. Link access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10518809> [PubMed].
8. Minegishi Y., Karasuyama H., Genetic origins of hyper-IgE syndrome. *Curr Allergy Asthma Rep* 2008; 8:386-391 Link access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18682102> [PubMed].

9. Hsu CT, Lin YT, Yang YH, Chiang BL., The hyperimmunoglobulin E syndrome, *J Microbiol Immunol Infect.* 2004 Apr;37(2):121-3. Link access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15181495>

10. Holland S., et al. STAT 3 mutations in the hyper IgE syndrome. *N Engl J Med* 2007;19(357):1-12. Link access: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa073687#t=article>

11. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, et al: Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. *Frontier Immunol* 2011; 2: 54. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3342372/>

12. Freeman A., et al Grimbacher: Hyper IgE syndrome. *Immunol Rev* 2005; 203:244-50 Link access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10053178>

13. Minegishi Y, Saito M: Molecular mechanisms of the immunological abnormalities in hyper-IgE syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1246: 34-40. Available: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1749-6632.2011.06280.x/full>

14. Grimbacher, B.; Holland, S.M.; Puck, J.M.: Hyper-IgE syndromes. *Immunol Rev* 2005; 203: 244-250. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15661034>

15. D'Allessandro V. Diagnóstico temprano del síndrome de hiper IgE: un desafío. *Arch Argent Pediatrics, Buenos Aires*, 2004;102(4):294-5. Link access: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752004000400010

16. Claasen, J.J.; Levine, A.D.; Schiff, S.E.; Buckley, R.H.: Mononuclear cells from patients with the hyper-IgE syndrome produce little IgE when they are stimulated with recombinant human interleukin-4. *J Allergy Clin Immunol* 2011. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1906252/>

17. Sowerwine KJ, Holland SM, Freeman AF: Hyper-IgE syndrome update. *Ann N Y Acad Sci* 2012; 1250: 25-32. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1749-6632.2011.06387.x/full>