

# Síndrome de hiper IgE, una enfermedad poco frecuente en edad adulta. Reporte de un caso

GUILLERMO AGUILERA S.<sup>1,a</sup>, GUILLERMO CÁRCAMO R.<sup>1,a</sup>,  
JUAN SEPÚLVEDA E.<sup>1,a</sup>, ANA MARÍA VINET R.<sup>2</sup>, CARLOS MARTÍNEZ H.<sup>3</sup>

## Hyper-immunoglobulin E syndrome. Report of one case

*The Hyperimmunoglobulin E syndrome (HIES) is a rare sporadic or autosomal dominant immune and connective tissue disorder characterized by chronic eczema, cutaneous abscesses, pneumonias, invasive infections, high levels of Immunoglobulin E, primary teeth retention and bone abnormalities. We report a 24-year-old male with a history of cutaneous abscesses and esophageal candidiasis. He was admitted due to a left gluteal cellulitis. During the fifth day of hospitalization he presented a distal necrosis of the fourth finger of the right hand. Laboratory results showed high levels of IgE and positive cryoglobulins. The patient was discharged and was admitted again five days later with a new gluteal abscess. IgE levels were even higher. Applying Grimbacher scale, the diagnosis of Hyperimmunoglobulin E syndrome was reached.*

(Rev Med Chile 2015; 143: 801-804)

**Key words:** Cryoglobulinemia; Hyper-IgE Syndrome; Job Syndrome.

<sup>1</sup>Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco. Chile.

<sup>2</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Hernán Henríquez Aracena.

<sup>3</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Hernán Henríquez Aracena, Temuco. Chile.

<sup>a</sup>Interno de la carrera de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco. Chile.

Recibido el 24 de diciembre de 2013, aceptado el 18 de marzo de 2015.

Correspondencia a:

Dr. Guillermo Esteban Aguilera Silva

Facultad de Medicina Universidad de La Frontera, Temuco.

Carrera 324, Temuco. Chile.

g.aguilera06@gmail.com

En el año 1966 se describió una enfermedad que presentaba la asociación de dermatitis severa con abscesos dérmicos “fríos”<sup>4</sup>. Posteriormente, en 1972, se publicó una descripción de dos pacientes con dermatitis crónica severa, rasgos faciales característicos asociados a niveles elevados de inmunoglobulina E (IgE), proponiendo el término de síndrome de hipergammaglobulinemia E (HIES) o hiper IgE<sup>3</sup>.

Habitualmente la enfermedad inicia en la infancia y tiene múltiples manifestaciones, siendo característico la presencia de niveles de IgE sérica extremadamente elevados, generalmente mayores a 100 veces el valor normal, manifestaciones cutáneas que puede iniciar como eritema del recién nacido, para posteriormente, en pacientes adolescentes y adultos, observarse lesiones similares a dermatitis atópica. Otra característica principal son las infecciones bacterianas y micóticas recurrentes, donde el agente bacteriano

más frecuentemente aislado es el *Staphylococcus aureus*, pero también puede aislarse *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza* y Gram negativos entéricos<sup>5</sup>. Otras manifestaciones incluyen hiperextensibilidad articular, paladar hendido, pneumatoceles, anomalías de la línea media, escoliosis, fracturas ante traumatismos de baja energía, infecciones recurrentes de la vía aérea superior, candidiasis e infecciones graves<sup>1</sup>.

Dentro de los desórdenes del sistema inmune de estos pacientes, se ha reportado la producción disminuida de interferón gamma por las células T, defectos en la respuesta de células T *helper* tipo 1 (Th1) dependiente de citoquinas, un desajuste en el balance de células Th1/Th2, una disminución de linfocitos T de memoria<sup>6</sup>, además de una defectuosa quimiotaxis de neutrófilos<sup>7</sup>.

Por la rareza de esta enfermedad, su baja incidencia y similitud clínica con otras enfermedades de compromiso multisistémico, pudiendo

conducir a retraso o equivocación en el diagnóstico y tratamiento, hemos considerado relevante presentar el siguiente caso clínico de un paciente diagnosticado de HIES a los 24 años que además presentó un fenómeno trombótico debido a crioglobulinemia.

### Caso clínico

Varón de 24 años con antecedentes de múltiples lesiones cutáneas por cinco años y que, durante los últimos dos, presentó piodermitis, sarna corporis, candidiasis esofágica y cinco cuadros de abscesos cutáneos ubicados en el codo derecho en dos ocasiones, uno en el dorso de la mano izquierda, el cual deja secuelas en la movilidad extensora por compromiso tendinoso, uno en dorso de

mano derecha y uno en zona escapular izquierda, en los cuales el cultivo de las lesiones resultó positivo para *Staphylococcus aureus* multisensible. Consultó por dolor y aumento de volumen en glúteo izquierdo, se diagnosticó celulitis y se inició tratamiento con clindamicina y cefazolina. Al séptimo día de hospitalización presentó necrosis distal del pulpejo del cuarto dedo de la mano derecha, que se dejó a evolución natural debido a encontrarse fuera de alcance quirúrgico. Luego de 12 días de tratamiento antibiótico se cambió esquema debido a mala respuesta clínica, iniciándose metronidazol, ceftriaxona y vancomicina. Se realizaron exámenes de laboratorio, inmunológicos e infecciosos, en busca de una patología subyacente, que se muestran en la Tabla 1 (A), de los cuales los resultados del factor reumatoide, ANCA-p, ANCA-c, anti ANA, anti ENA, anti-DNA, anticardiolipina, test

**Tabla 1. Tabla resumen exámenes de laboratorio realizados durante últimas dos hospitalizaciones**

	(A) Primera Hospitalización		(B) Segunda Hospitalización	
Hemocultivo	Negativo	Negativo	Negativo	
Proteína C reactiva (mg/L)	14,07	7,91	4,53	
CK MB/CK total (U/L)	19/24	43/41	/40	31/16
Factor reumatoideo (UI/ml)	< 10,5			
Anca anticuerpos periféricos	Negativo		Negativo	
Anca anticuerpos citoplasmático	Negativo		Negativo	
Anti DNA	Negativo	Negativo	Negativo	
Anti nucleares	Negativo	Negativo	Negativo	
Anti ENA	Negativo	Negativo	Negativo	
Crioglobulinas, precipitación en frío	Positivo			
Anti cardiolipinas (IgA, IgG, IgM)	Negativo			
IgA (mg/dl) total	283		285	301
IgE (UI/ml) total	3.740		4.170	4.210
IgM (mg/dl) total	176		132	135
IgG (mg/dl) total	1.570		1.700	1.750
Test <i>coombs</i> indirecto			Negativo	
Hepatitis B, antígeno de superficie			Negativo	
Hepatitis C (Anti HCV)			Negativo	
Hemograma, Plaquetas, VHS, perfil hepático, perfil renal, glicemia, INR	Todos dentro de rangos normales			
TTPa (segundos)	25,8	28,4	29,2	
Elisa VIH	Test negativo 3 veces anteriores a las hospitalizaciones descritas			

de Coombs indirecto, antígenos de VHB y VHC fueron negativos; destacaron valores elevados de IgE sérica (3.740 UI/ml) y precipitación en frío de crioglobulinas positiva. Se realizó además ecografía glútea izquierda, que mostró tejido celular subcutáneo con aspecto inflamatorio, sin colecciones. Tomografía computarizada (TAC) de tórax con contraste sugirió fibrosis basal con engrosamiento pleural e imagen nodular periférica en ambos hemitórax. Radiografía de manos, radiografía de cintura escapular, radiografía de columna dorsolumbar, radiografía de codos, ecografía abdominal, TAC de abdomen y ecocardiograma sin hallazgos patológicos. Biopsia de piel de zona medial del brazo derecho informada como dermatitis crónica en granulación con calcificación de tipo distrófica, sin signos de vasculitis. Una vez completado el tratamiento antibiótico se dio de alta con sospecha diagnóstica de síndrome de hiper IgE y crioglobulinemia.

Un mes posterior del alta consultó por nuevo cuadro de 5 días de dolor en glúteo izquierdo, calor local y supuración. Se realizó drenaje manual y pasivo con penrose. Fue hospitalizado por absceso en glúteo izquierdo y se inició tratamiento antibiótico con ceftriaxona y clindamicina. Se realizaron exámenes que se muestran en la Tabla 1 (B) donde nuevamente destacó niveles de IgE elevados, una primera muestra con valores de 4.170 UI/ml y una segunda muestra el día siguiente de 4.210 UI/ml. Se aplicó la escala de Grimbacher<sup>9</sup> donde se consignó el valor de IgE, candidiasis sistémica, infecciones graves, infecciones cutáneas recurrentes, presencia de paladar alto, dientes primarios retenidos, hiperextensibilidad articular, nariz amplia con distancia interalar mayor a 2 DS y facies característica, lo cual dio un resultado total de 50 puntos, confirmándose clínicamente el diagnóstico. Tras 21 días de tratamiento antibiótico se dio de alta, utilizando profilaxis antibiótica con trimetoprim/sulfametoxazol. En 1 año de seguimiento presentó una evolución favorable sin nuevos cuadros de infecciones cutáneas, sistémicas o eventos tromboticos.

## Discusión

Esta entidad es considerada una enfermedad rara, sin una prevalencia conocida, que no tiene preferencia de raza ni sexo y que corresponde a una inmunodeficiencia primaria compleja con

un origen genético heterogéneo<sup>3</sup> describiéndose 3 tipos de formas de aparición de esta patología; esporádica, autosómica dominante y autosómica recesiva<sup>2</sup>. Debido a la dificultad diagnóstica, se utilizan los criterios de la escala de Grimbacher<sup>8</sup>, siendo indicativo de este síndrome un puntaje mayor a 40<sup>9</sup>, o bien puede confirmarse con un análisis molecular<sup>10</sup>. En el caso descrito, la sospecha se realizó por la presencia de abscesos cutáneos por *S. aureus* a repetición, infecciones graves y niveles extremadamente elevados de IgE, descartándose otras patologías inmunológicas e inmunodeficiarias más prevalentes. Al aplicar la escala de Grimbacher el resultado fue concordante. En cuanto al tratamiento, el uso de terapia antibiótica a largo plazo que incluya actividad anti estafilocócica (ej. trimetoprim/sulfametoxazol, penicilinas semisintéticas o cefalosporinas) 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<sup>2</sup>.

Cabe señalar que durante la primera hospitalización el diagnóstico presuntivo de crioglobulinemia se realizó por la necrosis del cuarto pulpejo sin otro compromiso sistémico y precipitación de crioglobulinas en frío. El estudio mostró pruebas de coagulación, inmunoglobulinas A, G, M totales y complemento normales, pruebas inmunológicas, anticuerpos anticardiolipinas, VHC y electroforesis de proteínas en orina negativos; descartando otras posibles causas. Creemos que este fenómeno se debe a la posibilidad de que el exceso de inmunoglobulina E decantara en frío, produciendo eventos tromboticos de la misma forma que ocurre en la crioglobulinemia tipo I. En la revisión bibliográfica no se encontraron artículos que reportaran esta asociación (Medline y LILACS; términos MESH "Job's Syndrome" AND "Cryoglobulinemia"), presumimos por la baja incidencia de la enfermedad, niveles variables de inmunoglobulina y manifestaciones clínicas; siendo este reporte un precedente sobre una posible relación entre estas.

## Referencias

1. Szczawinska-Poplonyk A, Kycler Z, Pietrucha B, Heropolitanska-Pliszka E, Breborowicz A, Gerreth K. The hyperimmunoglobulin E syndrome-clinical manifesta-

- tion diversity in primary immune deficiency. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6: 76.
2. Grimbacher B, Holland S, Puck J. Hyper-IgE syndromes. *Immunological Reviews* 2005; 203: 244-50.
  3. Buckley R, Wray B, Belmaker E. Extreme hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infection. *Pediatrics* 1972; 49: 59-70.
  4. Davis S, Schaller J, Wedgwood R. Job's syndrome: recurrent, "cold," staphylococcal abscesses. *Lancet* 1966; 1: 1013-5.
  5. Minegishi Y, Saito M. Cutaneous Manifestations of Hyper IgE Syndrome. *Allergol Int* 2012; 61: 191-6.
  6. Buckley R. The hyper-IgE syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2001; 20: 139-54.
  7. Hill H, Ochs H, Quie P, Clark R, Pabst H, Klebanoff S, et al. Defect in neutrophil granulocyte chemotaxis in Job's syndrome of recurrent "cold" staphylococcal abscesses. *Lancet* 1974; 2: 617-9.
  8. Grimbacher B, Schäffer A, Holland S, Davis J, Gallin J, Malech H, et al. Genetic Linkage of Hyper-IgE Syndrome to Chromosome 4. *Am. J. Hum. Genet* 1999; 65 (3): 735-44.
  9. Schimke L, Sawalle-Belohradsky J, Roesler J, Wollenberg A, Rack A, Borte M, et al. Diagnostic approach to the hyper-IgE syndromes: immunologic and clinical key findings to differentiate hyper-IgE syndromes from atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126.
  10. Zhang Q SH. Hyperimmunoglobulin E Syndromes in Pediatrics. *Curr Opin Pediatr* 2011; 23 (6): 653-8.