

Medicent Electrón. 2016 abr.-jun.;20(2)

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS
«DR. SERAFÍN RUIZ DE ZÁRATE RUIZ»
SANTA CLARA, VILLA CLARA

INFORME DE CASO

Síndrome de Job o enfermedad alérgica con hiperproducción de IgE: a propósito de un paciente

Job's syndrome or allergic disease with IgE hyperproduction: a case report

MSc. Dr. Vicente José Hernández Moreno¹, Lic. Elena Carvajal Ciomina², Dra. C. Manuela Herrera Martínez³

1. Especialista de Segundo Grado en Inmunología. Máster en Enfermedades Infecciosas. Profesor Auxiliar. Universidad de Ciencias Médicas Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz. Santa Clara, Villa Clara. Cuba. Correo electrónico: vicente@infomed.sld.cu
2. Licenciada en Biología. Unidad de Investigaciones Biomédicas. Universidad de Ciencias Médicas Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz. Santa Clara, Villa Clara. Cuba.
3. Doctora en Ciencias. Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Profesora e Investigadora Titular. Universidad de Ciencias Médicas Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz. Santa Clara, Villa Clara. Cuba.

DeCS: síndrome de job/diagnóstico.

DeCS: job syndrome/diagnosis.

El síndrome de hiper IgE (síndrome de Job o de Buckley) es una inmunodeficiencia primaria, rara y compleja, caracterizada por la presencia de altos niveles séricos de IgE (superiores a 2 000 UI/mL³), eccema crónico, abscesos por infecciones recurrentes de *Staphylococcus aureus*, infecciones del tracto respiratorio con formación de neumatoceles pulmonares, quimiotaxis neutrofílica reducida,¹ y una serie de características fenotípicas, con anomalías craneofaciales, dentales, músculo-esqueléticas, neurológicas y vasculares, de origen, tanto autosómico dominante como recesivo.² Se han informado tres formas de este síndrome, según la base genética alterada: por mutaciones en la señalización de la Tyk2, por mutaciones en la señalización de DOCK8 y por mutaciones dominantes negativas de STAT3; esta última es la forma más grave de la enfermedad.^{3,4} La mutación en el STAT3 afecta la diferenciación de los linfocitos Th17 CD4, cuya deficiencia desempeña una función fundamental en la patogénesis de la inmunodeficiencia, ya que incrementa la susceptibilidad a infecciones por *Candida albicans*⁵ y bacterias extracelulares, como el *S. aureus*.

Tiene una incidencia similar en ambos sexos y la frecuencia internacional no ha sido establecida, aunque se han informado más de 250 casos en todo el mundo, desde su clasificación en 1972.¹ En Cuba, su incidencia aún no está definida, aunque se ha informado un paciente diagnosticado en edad avanzada, con antecedentes de infecciones desde la infancia.⁶

Su diagnóstico clínico se establece a través de los criterios de Grimbacher.⁷ El diagnóstico diferencial incluye la aspergilosis broncopulmonar alérgica, la enfermedad granulomatosa crónica, el linfoma de células T y la dermatitis atópica.⁶

Su pronóstico depende del diagnóstico y el tratamiento oportunos.

Presentación del paciente

Paciente masculino de siete años de edad, de padre atópico y madre supuestamente sana, mestizo, con antecedentes de infección respiratoria crónica recurrente desde el nacimiento. Presentó una infección meningea viral al primer año de edad y, posteriormente, infecciones conjuntivales y óticas recurrentes, positivas a *Staphylococcus aureus*.

En el año 2012 se le realizó un exudado ocular derecho, que fue positivo a *S. aureus*, por lo que se indicó tratamiento con antibióticos, y mejoró de forma temporal.

En el 2013 se le realizó un exudado conjuntival derecho, positivo a *S. aureus*, y se le indicó un hemograma diferencial, con los siguientes resultados: Hb: 12g/l; Hto: 0,39 L/L; leucocitos: $9.3 \times 10^9/L$; segmentados: 0.56; linfocitos: 0.40; eosinófilos: 0.03), un exudado faríngeo, positivo a *Streptococcus* β hemolítico del grupo A; un exudado nasal, cuya flora fue normal, y una cuantificación de Inmunoglobulinas y complemento (IgA: 0 g/l; IgM: 0,54 g/l; IgG: 11,6 g/l; C4: 0,2 g/l). Se le indicó un segundo hemograma (Hb: 12,4 g/l; segmentados: 0,52; linfocitos: 0,47; monocitos: 0.1; eosinófilos: 0; eritrosedimentación: 9; plaquetas: $280 \times 10^9/l$). Posteriormente, se le indicó un exudado ocular izquierdo y un exudado ótico, positivos a *S. aureus*. Fue necesario ingresarlo en la sala de Pediatría General del Hospital Pediátrico «José Luis. Miranda», por la presencia de un absceso (aumento de volumen en la región submaxilar izquierda, no doloroso, de consistencia dura) fistulado (Figura 1), para lo cual se indicó cauterización, sin resultado positivo; egresó con el diagnóstico de adenitis cervical izquierda, que evolucionó luego de manera satisfactoria con tratamiento antibiótico (Trifamox), aunque no desapareció la lesión. Se realizó una prueba cutánea (*prick test*) por consulta de Alergia, positivo para *D. blomia*: 3 mm; *D. siboney*: 7 mm e Histamina: 3 mm. Se le indicó tratamiento ambulatorio con levamizol durante 12 semanas, más vitaminas (el cual no concluyó), Ketotifeno ($\frac{1}{2}$ tableta cada 12 h), Montelukast (1 tableta 9 pm), Becloasma (dos aplicaciones cada 12 h), Asmasan (1 cucharada en ayunas).

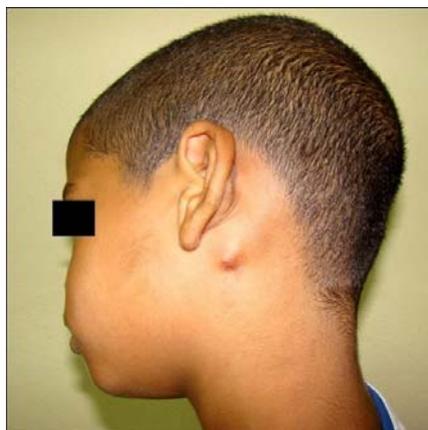


Figura 1. Presencia de absceso en la región submaxilar izquierda: adenitis cervical izquierda.

En el año 2014 fue valorado en la consulta de Inmunología, donde se le indicó una cuantificación de inmunoglobulinas (IgA: 0,8 g/l; IgM: 0,6 g/l; C4: 0,21 g/l; eritrosedimentación: 15; subpoblación CD4: 663; %cel/ml: 40,1 %). Se le orientó tratamiento inmunomodulador: segundo ciclo de levamizol, con una dieta abundante en antioxidantes, vitaminas y sulfato de cinc: 10 mg diarios; factor de transferencia: 1 bulbo subcutáneo infraescapular semanal por 15 semanas, además de las medidas profilácticas con ácido acético al 2 % y cremas antibióticas. Se solicitó un ultrasonido del timo para descartar alteraciones morfológicas y funcionales en la glándula, que explicaran su inmunodeficiencia: lóbulo derecho: 51x18x21 mm; lóbulo izquierdo: 52x16x19 mm: Glándula de ecogenidad homogénea, sin nódulos ni calcificaciones, sin adenomegalias, aumentada de tamaño respecto a la edad. Se solicitó repetir el estudio de anticuerpos en el Hospital «Mártires del

9 de Abril» de Sagua la Grande, que incluyera la IgE (IgA: 70,8 mg/dl; IgG: 1889 mg/dl; IgM: 71,8 mg/dl; IgE: 2004,4 mg/dl; C3: 153 mg/dl; C4: 20,2 mg/dl). Este estudio evidenció un nivel de IgE muy elevado respecto al valor normal para su edad, y de acuerdo con el interrogatorio, evolución clínica en el tiempo y examen físico, se realizó el planteamiento diagnóstico de síndrome de Job. Se indicó tratamiento inmunomodulador: Factor de transferencia (tres bulbos semanales durante tres semanas, dos bulbos semanales por tres semanas y un bulbo semanal por tres semanas); gammaglobulina: 10 dosis de 1 bulbo (2 mL) intramuscular cada 15 días; Inmunoforon 500 mg: tres veces al día por tres meses, más vitaminas y dieta rica en antioxidantes. Se realizó una interconsulta con el servicio de Genética Provincial para aplicar esquema de Grimbacher y hacer evaluación fenotípica (Tabla 1), y una interconsulta evolutiva multidisciplinaria de alergia, inmunología y dermatología, con presencia del cirujano maxilofacial, para evaluar la pertinencia de la exéresis quirúrgica de la adenitis submaxilar, y se solicitó un estudio evolutivo (IgG: 995 mg/dl; IgM: 34,1 mg/dl; IgA: 56,6 mg/dl; IgE: 1468,2 mg/dl; C3: 111,1 mg/dl; C4: 17,3 mg/dl), y se observó una ligera disminución en la concentración de IgE, como resultado positivo al tratamiento indicado.

Tabla 1. Puntaje por criterios de Grimbacher (menos de 20 puntos: diagnóstico poco probable. Entre 20 y 40 puntos: dudoso. Más de 40 puntos: diagnóstico probable).

Criterio	Resultados	puntaje
IgE-nivel más alto	2004,4 UI/mL ³	10
Número de abscesos	1 (2 años)	4
Número de neumonías	Sí (bronquiolitis)	10
Anomalías pulmonares	Sí (bronquiectasia, estafilococo en ojo, oído, garganta, nariz)	5
Otras infecciones graves	Sí, por estafilococo	2
Infección fetal	No (ingresó por meningococcalitis viral leve a los 18 meses)	0
Eosinófilos (nivel más alto)	400	0
Erupción neonatal	No	0
Eccema (peor momento)	Sí (cuero cabelludo, con caída de pelo al año)	4
Sinusitis/otitis (peor año)	Sí (sinusitis no precisa, catarros frecuentes)	1
Candidiasis	No	0
Dientes primarios retenidos	No	0
Escoliosis (ángulo)	Sí, ligera	2
Fracturas patológicas	No	0
Hiperextensibilidad	Sí	2
Facies (frente amplia, hipoplasia cara media, filtros largos, prognatismo)	Sí	2
Ancho nasal interalar	Sí	2
Paladar alto	Sí	2
Anomalías línea media	No	0
Linfoma	No	0
Puntaje a agregar por edad	> 5 años	0
Puntaje total	-	46

El paciente presenta las características faciales distintivas de la enfermedad: frente prominente, ojos hundidos, puente nasal ancho y prognatismo (Figura 2), además de una leve escoliosis.



Figura 2. Características fenotípicas del paciente con probable diagnóstico de síndrome de Job.

Comentario

La enfermedad alérgica con hiperproducción de IgE⁸ se plantea en aquellos pacientes con enfermedad alérgica y elevada concentración de IgE, cuyo cuadro clínico no presenta un proceso infeccioso grave, sistémico, recurrente, ni otras manifestaciones propias del síndrome de hiper IgE. Esta clasificación es descartada en este paciente, pues desde muy temprana edad ha padecido infecciones respiratorias y oculares recurrentes, positivas a *S. aureus*, con posterior formación de absceso en la región submaxilar. La falta de una prueba diagnóstica definitiva hace que muchos niños, en particular aquellos con una presentación atípica o incompleta, sean diagnosticados de forma tardía.

Los caracteres fenotípicos e inmunológicos del paciente coinciden con los criterios planteados por Grimbacher,⁷ por lo que es sugestivo de que presente un síndrome de Job o de hiper IgE.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dang Y, Ren J, Guo Y, Geng S. Hyper IgE syndrome. Indian Dermatol Online J. 2014;5:69-71.
2. Tagle C. MT, Melys GA, Castillo MA, Norambuena RX, Quezada LA. Síndrome hiper IgE: a propósito de tres casos clínicos. Rev Chil Pediatr [internet]. 2014 jun. [citado 14 oct. 2014];85(3):[aprox. 8 p.]. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062014000300009&lng=en
3. Rael EL, Marshall RT, McClain JJ. The hyper-IgE syndromes: lessons in nature, from bench to bedside. World Allergy Organ J. 2012 Jul.;5(7):79-87.
4. Mogensen TH. STAT3 and the Hyper-IgE syndrome: Clinical presentation, genetic origin, pathogenesis, novel findings and remaining uncertainties. JAKSTAT. 2013 Apr. 1;2(2):e234-35.
5. Puel A, Cypowyj S, Maródi L, Abel L, Picard C, Casanova JL. Inborn errors of human IL-17 immunity underlie chronic mucocutaneous candidiasis. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2012;12:616-22.

6. De la Guardia-Peña OM, Ustáriz-García CR, García-García MÁ, Morera-Barrios LM. Síndrome de hiper IgE. Presentación de un caso. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [internet]. 2012 jul.-sep. [citado 14 oct. 2014];28(3):[aprox. 7 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892012000300012&lng=es
7. Grimbacher B, Holland SM, Puck JM. HyperIgE syndrome. Immunol Rev. 2005 Feb.;203:244-50.
8. López Pérez GS, García-Pavón O, Morales Vásquez A, Yamazaki Nakashimada MA. Enfermedad alérgica con hiperproducción de IgE. Propuesta de nueva denominación para una enfermedad alérgica confundida con inmunodeficiencia. Rev Alerg Méx. 2007 jul.-ago.;54(4):123-33.

Recibido: 16 de diciembre de 2015

Aprobado: 25 de enero de 2016

MSc. Dr. Vicente José Hernández Moreno. Especialista de Segundo Grado en Inmunología. Máster en Enfermedades Infecciosas. Profesor Auxiliar. Universidad de Ciencias Médicas Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz. Santa Clara, Villa Clara. Cuba. Correo electrónico: vicente@infomed.sld.cu