Síndrome de hiperinmunoglobulinemia E: dermatitis atópica como manifestación inicial. A propósito de un caso

Hyper IgE syndrome: atopic dermatitis as first manifestation. Case report

Dr. Mayne M. Carrera Dangond^a, Dra. Astrid Schellnast Faure^b, Dra. M. Fernanda Vargas^c,
Dra. Lorena Regairaz^c y Dra. Diana Cabanillas^c

RESUMEN

La dermatitis atópica es la forma más frecuente de eccema durante el primer año de vida; sin embargo, cuando la presentación es atípica o se asocia a infecciones, constituye un desafío diagnóstico para el pediatra. Es importante mantener un índice alto de sospecha para detectar inmunodeficiencias primarias asociadas a eccemas graves desde el período neonatal. Un ejemplo de estas es el síndrome de hiperinmunoglobulinemia E (hiper-IgE) autosómico dominante. Este cuadro se caracteriza por la presencia de infecciones cutáneas y respiratorias recurrentes, dermatitis atópica, eosinofilia y aumento de IgE. Se reporta el caso clínico de una niña de 1 mes y 29 días con diagnóstico de hiper-IgE con afección cutánea desde el nacimiento.

Palabras clave: Síndrome de Job, enfermedades de inmunodeficiencia primaria, dermatitis atópica, pediatría.

ABSTRACT

Atopic dermatitis is the most common form of eczema often developed before the first year of life. Nevertheless, when the presentation is atypical or related to infections the diagnostic represents a challenge for the pediatricians. It is important to maintain a high index of suspicion for the detection of primary immunodeficiency associated to severe eczema. One of them is the autosomal dominant hyper-IgE syndrome characterized by recurrent skin and respiratory infections, atopic dermatitis, eosinophilia, and high serum IgE concentrations. In this paper, we report a 1 months and 29 days old baby girl diagnosed with hyper-IgE and a skin involvement since birth.

Key words: Job syndrome, primary immunodeficiency diseases, atopic dermatitis, pediatrics.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e370>

Cómo citar: Carrera Dangond MM, Schellnast Faure A, Vargas MF, Regairaz L, Cabanillas D. Síndrome de hiperinmunoglobulinemia E: dermatitis atópica como manifestación inicial. A propósito de un caso. Arch Argent Pediatr 2021;119(4):e370-e374.

a. Residencia de Pediatría.

b. Residencia de Inmunología.

c. Unidad de Inmunología.

Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata, Argentina.

Correspondencia:

Dra. Diana Cabanillas: cabanillasdiana@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 30-11-2020

Aceptado: 10-2-2021

INTRODUCCIÓN

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por piel seca, pruriginosa, con placas eritematosas y vesículas en los estadios agudos y liquenificación en los estadios crónicos.^{1,2} El diagnóstico es eminentemente clínico y los elementos clave son la presencia de prurito, la distribución y las características de las lesiones y el antecedente familiar de atopia. En las pruebas de laboratorio suele encontrarse una IgE elevada. La DA puede presentarse como una entidad aislada o bien ser la manifestación inicial de enfermedades más graves como ciertas inmunodeficiencias. La mirada pediátrica amplia permitirá la detección temprana de síntomas y signos que orienten a diagnósticos diferenciales.²

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son un grupo heterogéneo de más de 300 enfermedades de origen genético en las que existe una alteración cuantitativa y/o funcional de uno o más componentes del sistema inmunitario. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son las infecciones recurrentes de diferente tipo y gravedad, pero también pueden presentarse con enfermedades autoinmunes, alergia y neoplasias.³

El síndrome hiper-IgE autosómico dominante (HIES-AD) es una inmunodeficiencia combinada asociada a características sindrómicas. Se presenta en el período neonatal con dermatitis atópica e infecciones recurrentes cutáneas y pulmonares. En la evolución del cuadro, se agregan manifestaciones infecciosas y características no inmunológicas que facilitan su diagnóstico. La IgE elevada y la eosinofilia persistente son características de este síndrome, pero pueden estar ausentes en los primeros meses de vida.^{4,5}

Una herramienta útil para la orientación diagnóstica es el sistema de puntaje NIH (por la sigla en inglés de *National Institutes of Health*, Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos) basado en las características inmunológicas y clínicas (Tabla 1). Si el sistema arroja una puntuación mayor a 40, el diagnóstico de HIES-AD es muy probable.^{6,7}

El desafío para el pediatra y el inmunólogo es el diagnóstico temprano durante la lactancia, antes de la ocurrencia de daño de órganos vitales.⁴

Presentamos a continuación el caso clínico de una niña con diagnóstico temprano de HIES-AD, con el objetivo de describir las características clínicas y de laboratorio que permiten su diagnóstico en el período lactante.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de un mes y 29 días de vida, ingresa derivada a nuestro centro por presentar fiebre de dos días de evolución y lesiones pustulosas en cuero cabelludo, cara y cuello.

Se trata de una niña nacida de término con peso adecuado para la edad gestacional, sin antecedentes familiares sugerentes de IDP.

Entre los antecedentes personales se destacan una erupción de aparición intermitente en tórax y miembros inferiores desde las 2 semanas de vida, y lesiones costrosas en cuero cabelludo, sin respuesta al tratamiento local.

Al ingreso se constata regular estado general con palidez generalizada y extremidades frías con relleno capilar mayor a 3 segundos. A nivel cutáneo, se observan lesiones costrosas en el cuero cabelludo (*Figura 1A*), el conducto auditivo externo, las fosas nasales y las comisuras labiales; además se evidencian lesiones pustulosas en la cara, el cuello y el tronco sobre una base eritematosa y sobreelevada.

Los estudios complementarios solicitados al ingreso muestran un recuento leucocitario de $38\,400/\text{mm}^3$ (neutrófilos: 49 %, linfocitos: 16 %, monocitos: 8 % y eosinófilos 27 %); hemoglobina: 8,6 g/dl; hematocrito: 25,8 %; recuento plaquetario: $507\,000/\text{mm}^3$; proteína C reactiva (PCR): 70,4 mg/L. Los hemocultivos, el urocultivo y el cultivo de líquido cefalorraquídeo fueron negativos.

Los resultados se interpretan como leucocitosis con marcada eosinofilia, anemia y reactantes de fase aguda elevados.

El cuadro clínico se asume como sepsis a punto de partida cutánea sin aislamiento

TABLA 1. Sistema de puntaje del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos

Hallazgo/puntaje	0	1	2	3	4	5	6	7	8	10
IgE (nivel más alto UI/ml)	<200	200-500			501-1000				1001-2000	>2000
Número de abscesos	0		1-2		3-4				>4	
Número de neumonías	0		1		2		3		>3	
Anomalías pulmonares	Ausentes						Bronquiectasias		Bulla	
Otras infecciones graves	Ausentes				Presentes					
Infección fatal	Ausente				Presente					
Eosinófilos (nivel más alto) células/mcl	<700			700/800			>800			
Exantema neonatal	Ausente				Presente					
Eccema (peor momento)	Ausente	Leve	Moderado		Grave					
Sinusitis/otitis	1-2	3	4-6		>6					
Candidiasis	No	Oral/vaginal	Ungueal		Sistémica					
Dientes primarios retenidos	0	1	2		3				>3	
Escoliosis (ángulo)	<10°		10-14°		15-20°				>20°	
Fracturas patológicas	0				1-2				>2	
Hiperextensibilidad	Ausente				Presente					
Facies peculiar	Ausente		Incompleta			Presente				
Ancho nasal interalar	<1 DE	1-2 DE		>2 DE						
Paladar alto	Ausente		Presente							
Anomalía de la línea media	Ausente					Presente				
Linfoma	Ausente				Presente					
Puntaje por edad	>5 años			2-5 años		1-2 años		<1 año		

Puntaje total: 1 <20: Síndrome de hiper-IgE poco probable; 20-40: dudoso; >40: probable

IgE: inmunoglobulina E. DE: desviación estándar.

Traducido de: Grimbacher B, Schäffer AA, Holland SM, Davis J, et al. Genetic linkage of hyper-IgE syndrome to chromosome 4. *Am J Hum Genet* 1999;65:735-744.

de microorganismo causal en una niña con dermatitis atópica. Se indica tratamiento antibiótico sistémico, con muy buena evolución.

Dada la gravedad, la extensión y el comienzo temprano de la dermatitis, se contemplan, dentro de los diagnósticos diferenciales, enfermedades oncológicas e IDP. Se solicitan estudios para descartar histiocitosis de células de Langerhans

(radiografías de cráneo y huesos largos, ecografía abdominal y biopsia cutánea), que se informan como normales.

Se solicita dosaje de inmunoglobulinas séricas y poblaciones linfocitarias, cuyos resultados normales descartan la presencia de una inmunodeficiencia combinada grave. La IgE muestra valores normales (5,2 UI/ml). El test

FIGURA 1. Infecciones de piel y partes blandas. A: absceso de cuero cabelludo, sin signos de flogosis; B: absceso cutáneo

FIGURA 2. Bulla pulmonar

de 123-dihidrorodamina muestra resultados normales, que permiten a su vez descartar enfermedad granulomatosa crónica.

Se realiza el seguimiento de la paciente por consultorio externo, quien presentan múltiples internaciones en su evolución: a los 4 meses de vida presenta abscesos fríos en cuero cabelludo en la región occipital y en la mejilla derecha (Figura 1B); a los 10 meses de vida, ingresa por un absceso pulmonar con aislamiento de *Streptococcus pneumoniae* y formación posterior de bulla pulmonar derecha (Figura 2); a los 11 meses se constata neumonía por *Pseudomonas aeruginosa*. A los 22 meses de vida, se realiza la resección quirúrgica de una bulla pulmonar por persistencia y aumento progresivo de tamaño. El eccema continúa presente y se observan lesiones en el cuero cabelludo, la cara, el tronco y los cuatro miembros, que no responde al tratamiento local.

Se amplían los estudios inmunológicos y se constata eosinofilia persistente e IgE elevada, que llega a valores de 3000 UI/ml.

Al año de vida, el puntaje NIH arroja una puntuación de 43, motivo por el cual se solicita la medición de las células TH17, las cuales se encuentran ausentes. Por último, se confirma el diagnóstico de HIES-AD mediante la detección de mutación en el gen *STAT3*.

Se indica profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol y se observa mejora de la frecuencia y de la gravedad de infecciones.

Actualmente, la niña tiene 3 años y se encuentra en seguimiento multidisciplinario por consultorios externos con buen crecimiento y desarrollo, mejora de las lesiones cutáneas y sin recurrencia de infecciones graves.

DISCUSIÓN

Reportamos una paciente con diagnóstico temprano de HIES-AD, con características clínicas distintivas de esta inmunodeficiencia: erupción en el período neonatal, dermatitis, infecciones cutáneas recurrentes, neumonías con formación de neumatocele, eosinofilia y niveles elevados de IgE.

La DA es un motivo de consulta frecuente en pediatría, generalmente asociado a atopía personal y/o familiar. Cuando la DA se presenta durante la lactancia (0-2 años), tiene una distribución típica en las mejillas, el cuero cabelludo y zonas de extensión de extremidades.⁸ La paciente reportada muestra un importante compromiso del área periauricular y el cuero

cabelludo que no responde a tratamiento local.

Es preciso señalar la importancia de la anamnesis dirigida a determinar la edad de inicio del eccema. Los pacientes con HIES-AD suelen presentar una erupción característica del recién nacido que forma parte de los criterios diagnósticos del síndrome. En contraste, la DA típica suele mostrar sus primeras lesiones meses después del nacimiento.⁹

Estas dos características de la DA en nuestra paciente (la localización y el comienzo temprano), sumadas a la gravedad de las lesiones y la evolución tórpida a pesar del tratamiento, han sido elementos clave para la pronta búsqueda de enfermedades asociadas y el posterior diagnóstico de HIES-AD.

El HIES-AD se asocia a mutaciones dominantes negativas en el gen *STAT3* (transductor de señal y activador de la transcripción 3, del inglés: *signal transducers and activators of transcription*) que codifica para la molécula homónima.¹⁰ La pérdida de función de *STAT3* trae como consecuencia la interrupción en la diferenciación de los linfocitos T *helper* 17 y la consecuente alteración en la inmunidad contra bacterias extracelulares (*Staphylococcus aureus*, *S. pneumoniae*) y hongos (*Candida* sp).^{11,12}

Clínicamente se caracteriza por erupción neonatal, eccema crónico, abscesos cutáneos fríos por *S. aureus*, candidiasis mucocutánea, neumonías recurrentes con formación de neumatoceles, fenotipo con facies peculiar (puente nasal ancho), alteraciones esqueléticas, como hiperextensibilidad de articulaciones, fracturas patológicas repetidas con o sin osteoporosis, escoliosis, retención de dientes primarios y alteraciones oftalmológicas.^{5,13} Una característica distintiva de las infecciones padecidas por los pacientes con HIES-AD es que suelen ser oligosintomáticas (de curso afebril y sin signos de flogosis) pero evolucionan con daño irreversible en órganos vitales con lesiones como bronquiectasias y bullas pulmonares que se sobreinfectan con *P. aeruginosa* y *Aspergillus* sp, lo que aumenta la morbilidad.¹⁴

Los estudios inmunológicos iniciales suelen ser normales, excepto por la IgE elevada y la eosinofilia persistente. Es característica la ausencia de linfocitos T *helper* 17, pero esta determinación se realiza solo en centros de referencia en nuestro país. El diagnóstico definitivo se realiza mediante la identificación de la mutación en el gen *STAT3*.⁹

Si bien en la actualidad no existe tratamiento curativo para el HIES-AD, la sospecha temprana

frente a las primeras manifestaciones clínicas durante la lactancia permite la derivación oportuna al especialista en inmunología y el diagnóstico precoz. El tratamiento de sostén y el seguimiento multidisciplinario mejoran la calidad de vida de los pacientes afectados. Las principales recomendaciones son los cuidados y la humectación de la piel, el uso de corticoides tópicos y antihistamínicos orales para el eczema, el tratamiento profiláctico con trimetoprima-sulfametoxazol y el tratamiento antibiótico y quirúrgico de los abscesos superficiales y profundos.¹⁵ ■

REFERENCIAS

1. Comité Nacional de Dermatología. Consenso Nacional de Dermatitis Atópica 2013. Resumen ejecutivo. *Arch Argent Pediatr*. 2014; 112(3):293-4.
2. Aghamohammadi A, Gholizadeh Moghaddam Z, Abolhassani H, Hallaji Z, et al. Investigation of underlying primary immunodeficiencies in patients with severe atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014; 42(4):336-41.
3. Rezaei N, de Vrles E, Gambineri E, Meyts I, Haddad E. Common presentations and diagnostic approaches. In: Sullivan KE, Stiehm RE (eds). *Stiehm's Immune Deficiencies*. London: Elsevier Academic Press; 2020:3-59.
4. Hafsi W, Yarrarapu S. Job Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan.
5. Larsen CS, Christiansen M, Mogensen TH. Autosomal Dominant Hyper-IgE Syndrome Without Significantly Elevated IgE. *J Clin Immunol*. 2019; 39(8):827-31.
6. Grimbacher B, Schäffer AA, Holland SM, Davis J, et al. Genetic linkage of hyper-IgE syndrome to chromosome 4. *Am J Hum Genet*. 1999; 65(3):735-44.
7. Woellner C, Gertz EM, Schäffer AA, Lagos M, et al. Mutations in STAT3 and diagnostic guidelines for hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125(2):424-32.e8.
8. Escarrer Jaume M, Guerra Pérez MT. Dermatitis atópica. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2019; 2:161-75.
9. Wu J, Hong L, Chen TX. Clinical Manifestation of Hyper IgE Syndrome Including Otitis Media. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018; 18(10):51.
10. PelhamSJ, Lenthall HC, Deenick EK, TangyeSG. Elucidating the effects of disease-causing mutations on STAT3 function in autosomal-dominant hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 138(4):1210-3.e5.
11. Minegishi Y, Saito M, Tsuchiya S, Tsuge I, et al. Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. *Nature*. 2007; 448(7157):1058-62.
12. Renner ED, Rylaarsdam S, Anover-Sombke S, Rack AL, et al. Novel signal transducer and activator of transcription 3(STAT3) mutations, reduced T(H)17 cell numbers, and variably defective STAT3 phosphorylation in hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 122(1):181-7.
13. WuJ, ChenJ, Tian ZQ, Zhang H, et al. Clinical manifestations and genetic analysis of 17 patients with autosomal dominant Hyper-IgE syndrome in Mainland China: new reports and a literature review. *J Clin Immunol*. 2017; 37(2):166-79.
14. Al-Shaikhly T, Ochs HD. Hyper IgE syndromes: clinical and molecular characteristics. *Immunol Cell Biol*. 2019; 97(4):368-79.
15. Hashemi H, Mohebbi M, Mehravaran S, Mazloumi M, et al. Hyperimmunoglobulin E syndrome: Genetics, immunopathogenesis, clinical findings, and treatment modalities. *J Res Med Sci*. 2017; 22:53.