

Síndrome de HiperIgE con infección recurrente: A propósito de un caso

Ricardo Figueroa Damián, Domingo Antonio Ocampo, Salvador
Martínez-Cairo Cueto, Instituto Mexicano del Seguro Social

Resumen

*Se describe el caso de un paciente del sexo femenino con dermatitis eccematosa crónica y abscesos subcutáneos recurrentes, de los cuales se aisló repetidamente *S. aureus* como agente etiológico. Presentó además eosinofilia y niveles séricos de IgE marcadamente elevados. Estos datos clínicos y de laboratorio son compatibles con el diagnóstico de Síndrome de Hiper IgE con infección recurrente (SHIE).*

A través del presente reporte revisamos las características clínicas y de laboratorio del SHIE, y a pesar de que la base inmunológica es aún especulativa, revisamos los conocimientos tanto clínicos como experimentales que pretenden explicar el desarrollo de este síndrome.

Summary

*We present the case of a female patient with chronic eczematoid dermatitis and recurrent subcutaneous abscesses, in which *S. aureus* was repeatedly isolated as the etiological agent. In addition, the patient presented eosinophilia and increased levels of IgE in blood serum. The clinical and laboratory data are compatible with the Hyperimmunoglobulin E and recurrent infection syndrome (SHIE).*

In the present report we review the clinical characteristics and the laboratory data of the SHIE, and even though its immunological basis is still uncertain, we review all the clinical and experimental information related to the development of this syndrome.

Davis, en 1966, describió los casos de 2 niñas de 6 y 9 años que presentaban otitis y sinusitis crónicas, abscesos cutáneos "fríos" recurrentes por *Staphylococcus aureus* y dermatitis eccematosa crónica; a esta cuadro clínico lo denominó Síndrome de Job². En 1972, Buckley¹ describió 2 adolescentes masculinos con infecciones recurrentes de las vías respiratorias y piel por *S. aureus*, asociadas con hiperglobulinemia E. Posteriormente este cuadro clínico se denominó Síndrome de HiperIgE (SHIE)¹⁷.

El SHIE se caracteriza por infecciones recurrentes principalmente de piel y vías respiratorias, dermatitis eccematosa crónica y elevación de IgE¹⁴. La mayoría de los

enfermos inician su padecimiento desde los primeros meses de vida^{17, 18}, sin distinción de sexo y sin predominio de raza³. Existen evidencias de una transmisión hereditaria.^{5, 17}

La infección de piel se caracteriza por abscesos subcutáneos con poca reacción inflamatoria, por lo que se les ha denominado "abscesos fríos". Las infecciones más frecuentes de las vías respiratorias son: sinusitis, otitis y neumonías^{5, 14}; siendo los agentes etiológicos más frecuentes *S. aureus* y *Candida albicans*^{3, 14}.

Los pacientes con SHIE pueden tener eosinofilia periférica¹⁴, Donabedian encontró este dato en 11 de 13 pacien-

tes⁴. Se ha encontrado en grado variable un defecto en la quimiotaxis de los neutrófilos en los pacientes con SHIE.

Se han descrito en estos pacientes IgE contra *S. aureus*¹⁸; Donabedian demostró la producción de un factor inhibitor de la quimiotaxis de los neutrófilos por las células mononucleares de estos pacientes³; Geha encontró deficiencia en el número y función de los linfocitos T supresores⁹; y Dreskin ha descrito deficiencia de IgA contra *S. aureus*, estando los niveles totales de IgA normales⁷.

Describimos el caso clínico de una paciente que presentó manifestaciones clínicas y anomalías de laboratorio similares a lo descrito en la literatura sobre el SHIE.

Caso clínico.

Femenino de 23 años, con antecedentes familiares de 2 hermanas y una sobrina con piodermatitis; asmática desde los 20 años y con dermatitis de contacto al yodo.

Inicia su padecimiento a la edad de 22 años con aparición de forúnculos en diferentes porciones de la piel, más la presencia de dermatitis eczematosas generalizadas de predominio en cara y en extremidades superiores. Los forúnculos y la dermatitis eczematosas evolucionaron con recurrencia.

Los estudios de laboratorio mostraron: eosinofilia que varió de 630 a 4600 eosinófilos de cifra absoluta; IgE de 30, 720 UI/ml (normal para su edad: hasta 200 UI/ml), IgG = 3060 mg/dl (n: 564-1765 mg/dl), IgM = 448 mg/dl (n: 45-250 mg/dl), IgA 603 mg/dl (n: 83-383 mg/dl), Linfocitos totales 50% (n: 70%), Linfocitos B 12% (n: 12%), Linfocitos T cooperadores 66% (n: 50%), linfocitos T supresores 42% (n: 20%). Pruebas de hipersensibilidad tardía con lectura a las 72 hrs. candidina 3X4 mm, PPD 8X4 mm. De secreción de forúnculos siempre se aisló *Staphylococcus aureus*. Actividad fagocítica de PMN para *Candida albicans*: 49%, con testigo de 78% (n: 67-89%)¹⁰. La capacidad de destrucción intracelular de PMN contra *Candida albicans* fue de 29%, con testigo de 41% (n: 33-55%)¹⁵.

Discusión.

El SHIE es un padecimiento que se caracteriza por infecciones recurrentes en la piel y vías respiratorias, dermatitis eczematosas crónicas, hiperglobulinemia de IgE y asociación frecuente de eosinofilia¹⁴.

Se describe el caso de una paciente que presenta mani-

festaciones infecciosas (forúnculos) y dermatológicas (eccema) de inicio en la vida adulta. Aún cuando se han descrito casos de SHIE cuyas manifestaciones se inician en la edad adulta, éstos son muy poco frecuentes.

En el caso que se analiza existió eosinofilia e hiperglobulinemia de IgE, lo que concuerda con lo descrito en la literatura. No se conoce aún el significado de la eosinofilia en el SHIE, sin embargo se ha propuesto que las células cebadas, además de liberar histamina, producen un factor quimiotáctico para eosinófilos, resultando en un incremento de eosinófilos circulantes¹². El incremento de IgE se puede explicar por un aumento en la síntesis y una disminución del catabolismo de esta inmunoglobulina⁷. Recientemente se ha demostrado que el aumento en la concentración de IgE estimula un aumento en el número de receptores en la superficie de células para IgE, lo que estimula la síntesis de esta inmunoglobulina por las células plasmáticas y la liberación de histamina por las células cebadas¹³.

Por otra parte, también se observó mayor concentración sérica de IgG, IgM e IgA en la paciente. Estas alteraciones ya fueron descritas por Dreskin en los pacientes con SHIE y comparadas con la población normal⁶. En el SHIE la síntesis de anticuerpos se realiza normalmente contra los diferentes estímulos antigénicos dados por agentes infecciosos.

En nuestra paciente se observó alteración en la función de los neutrófilos, con disminución de la fagocitosis y de la capacidad de muerte intracelular para *C. albicans*^{10, 15}. Esto explica las infecciones recurrentes de la paciente, de las cuales siempre se aisló *Staphylococcus aureus*. Una hipótesis propone que los anticuerpos IgE específicos contra el germen infectante pueden causar la secreción de histamina, y ésta interferir con la actividad fisiológica de los PMN²⁰. Esta hipótesis está basada en estudios "in vitro" que han mostrado que la histamina interfiere con la quimiotaxis y degranulación de neutrófilos^{8, 19}; de esta manera se explicaría la efectividad de los bloqueadores de receptores H2 en corregir los defectos de la quimiotaxis en los pacientes con SHIE tanto "in vivo" como "in vitro"^{8, 19}. No obstante lo atractivo de la hipótesis no se ha demostrado un incremento importante en los niveles séricos y urinarios de histamina en pacientes con SHIE. Hill, por otra parte, describió 3 pacientes con SHIE sin alteraciones en la fagocitosis ni en la capacidad de muerte intracelular contra *S. aureus*¹¹.

En el caso de esta paciente encontramos una discreta disminución en el número de linfocitos T totales, contrariamente la paciente presentó una respuesta adecuada a

las pruebas cutáneas de candidina y PPD. Otros autores han descrito alteraciones tanto en el número como en la función de los linfocitos T^{9 20}. Geha⁹ ha propuesto que la elevación de la IgE puede ser debida a una deficiencia en el número de linfocitos T supresores, ya que experimentalmente se ha demostrado la regulación de la secreción de IgE por estos linfocitos; no obstante en nuestra paciente los valores de los linfocitos T supresores se encontraron normales.

El manejo del SHIE actualmente es empírico y de tipo experimental, ninguna terapéutica ha sido curativa y las decisiones de manejo están basadas en las condiciones clínicas del paciente. Diversos fármacos se han utilizado

tratando de corregir las alteraciones inmunológicas presentes en este síndrome, como: ácido ascórbico, cimetidina, levamisol, factor de transferencia y gammaglobulinas.¹⁴

A través del presente trabajo revisamos las características clínicas y de laboratorio del SHIE, y a pesar de que su base inmunológica es aún especulativa revisamos los conocimientos tanto clínicos como experimentales que pretenden explicar el desarrollo de este síndrome.

Agradecemos la colaboración de la Srita. QBP Jaqueline Lara Sánchez del Laboratorio de Inmunología del Departamento de Infectología en el Instituto Nacional de Perinatología, la realización de las pruebas de fagocitosis y muerte intracelular.

Referencias

- Buckley, R., Waray, B., Belmaker, E.: Extreme hyperimmunoglobulinemia E and unusual susceptibility to infection. *Pediatrics*, 49: 50-70, 1972.
- Davis, S., Schaller, J., Weagwood, R.: Job's syndrome: recurrent "cold" staphylococcal abscesses. *Lancet*, 1: 1013-5, 1966.
- Donabedian, H., Gallin, J.: Mononuclear cells from patients with the hyperimmunoglobulin E recurrent infection syndrome produce an inhibitor of leukocyte chemotaxis. *J. Clin Invest.* 69: 1155-63, 1982.
- Donabedian, H., Gallin, J.: The hyperimmunoglobulin E recurrent infection (Job's) syndrome. *Medicine*, 62: 195-203, 1983.
- Dreskin, S., Gallin, J.: Evolution of the hyperimmunoglobulin E and recurrent infection (HIE, Job's) syndrome in a young girl. *J Allergy Clin Immunol.* 80: 746-51, 1987.
- Dreskin, S., Goldsmith, P., Gallin, J.: Immunoglobulins in the hyperimmunoglobulin E and recurrent infection (Job's) syndrome. *J Clin Invest.* 75: 26-34, 1985.
- Dreskin, S., Goldsmith, P., Straber, W., Zeeh, L., Gallin, J.: Metabolism of immunoglobulin E in patients with markedly elevated serum immunoglobulin E levels. *J Clin Invest.* 79: 1764-72, 1987.
- Dreskin, S., Kaliner, M., Gallin, J.: Elevated urinary histamine in the hyperimmunoglobulin E and recurrent infection (Job's) syndrome: association with eczematoid dermatitis and not with infection. *J Allergy Clin Immunol.* 79: 515-21, 1987.
- Geha, R., Reinherz, E., Leung, D., McKee, K.: Deficiency of suppressor T cell in the hyperimmunoglobulin E syndrome. *J Clin Invest.* 68: 783-90, 1981.
- Grisély, C.: Deficiencias inmunitarias linfocíticas primarias. Fds. Bach, F. Inmunología. México, D.F., Limusa, 799-824, 1984.
- Hill, H., Quie, P.: Raised serum IgE levels and defective neutrophil-chemotaxis in three children with eczema and recurrent bacterial infections. *Lancet*, 1: 183-6, 1974.
- Kay, A.: Mediators and inflammatory cells in allergic disease. *Ann Allergy*, 59: 35-43, 1987.
- Kim, K., Mayumi, M., Iway, Y., et al: IgE receptor-bearing lymphocytes in allergy and nonallergic children. *Pediat Res.* 24: 254-9, 1988.
- Leung, D., Geha, R.: Clinical and immunologic aspects of the hyperimmunoglobulin E syndrome. *Hematol Oncol Clin Northam.* 2: 81-100, 1988.
- Levitz, S., Diamond, R.: A rapid colorimetric assay of viability with the tetrazolium salt MTT. *J Infect Dis.* 152: 938-46, 1985.
- Mawhinney, H., Kille, M., Fleming, W., Ray, A.: The hyperimmunoglobulinemia E syndrome: a neutrophil chemotactic defect reversible by histamine H2 receptor blockade? *Clin Immunol Immunopathol.* 17: 483-9, 1980.
- Quie, P.: Phagocytic cell dysfunction. *J Allergy Clin Immunol.* 77: 307-97, 1986.
- Schopfer, K., Baerlocher, K., Price, P., Krueh, U., Quie, P., Douglas, S.: Staphylococcal IgE antibodies hyperimmunoglobulinemia E and Staphylococcus aureus infections. *N Engl J Med.* 300: 835-8, 1979.
- Stiehm, R., Chin, T., Haas, D., Peerless, A.: Infectious complications of the primary immunodeficiencies. *Clin Immunol Immunopathol.* 40: 69-85, 1986.
- White, J., Gallin, J.: Phagocyte defects. *Clin Immunol Immunopathol.* 40: 50-60, 1986.