

Síndrome de Inmunodeficiencia Combinada Primaria con Hiperinmunoglobulinemia E (Enfermedad de Job): Presentación de Caso y Revisión Bibliográfica de su Abordaje Clínico y Terapéutico

****Dr. José Samra, *** Dr. Wilfredo Argueta, **Br. Lía Suazo, *Dr. Jorge Meléndez

Introducción

El Síndrome de Hiperinmunoglobulinemia E fue identificado por primera vez con el nombre de Síndrome o Enfermedad de Job en los años 70's, cuando se reportó una serie de pacientes con dermatitis eczematosa, abscesos y forúnculos estafilocócicos recurrentes, que se acompañaban de inmunodeficiencia primaria combinada y fascies de aspecto toscos; Su incidencia a nivel mundial sigue siendo bastante rara. Buckley y cols detallaron un poco más el espectro clínico de esta enfermedad en 1972, cuando reportaron la asociación de estos síntomas y signos, con niveles séricos elevados de IgE.

La Enfermedad de Job está ahora descrita como un trastorno de causa desconocida, con afectación multisistémica, que afecta el sistema inmune, el óseo, el tejido conectivo y la dentición. Es precisamente la afectación de múltiples órganos; así como la marcada heterogeneidad de los datos clínicos y de laboratorio, la explicación más probable al hecho de que tras largos años de investigación, los mecanismos fisiopatológicos y el defecto genético responsable del síndrome aun no se hayan esclarecido.(1)

Las características inmunológicas de Enfermedad de Job, se manifiestan por infecciones recurrentes de la piel y pulmonares (neumopatías supurativas con tendencia única a la formación de neumatoceles persistentes), principalmente de etiología por *Staphylococcus aureus* y por *Candida Sp.* (Candidiasis crónica mucocutánea). Se acompañan de la presencia de una dermatitis eczematosa y eosinofilia. Las características no inmunológicas incluyen múltiples fracturas óseas y otras anomalías esqueléticas, que incluyen hiperextensión de articulaciones y retraso primario de la dentición. (1)

Las manifestaciones clínicas se inician muchas veces tempranamente, en muchos casos aun en las primeras semanas de vida; su distribución en la población no tiene predilección por zonas geográficas, grupos étnicos, sexo o condición socioeconómica.

La Enfermedad de Job se hereda como un rasgo de locus único autosómico dominante con expresividad variable

y que presentan su alteración en el brazo corto del cromosoma 10. En otros pacientes se ha encontrado que su manera de herencia es más consistente con una herencia autosómica recesiva. La enfermedad de Job heredada de forma autosómica recesiva aparentemente se expresa como una enfermedad distinta a la heredada en forma autosómica recesiva. (2)

Las anomalías de las células T, incluyendo la disminución en la producción de citoquina 1 y del interferón gamma, caracterizan también la enfermedad. Se ha encontrado un incremento en los niveles de interleucina 4, sin que hasta el momento se haya podido lograr una asociación entre su incremento y la presencia de fracturas patológicas y malformaciones óseas en los pacientes con Síndrome de Job. La disminución del número total de CD4 y de CD8, también ha sido reportada, como característica inmunológica de la enfermedad. (2)

A pesar de los avances de la genética y la inmunología, aun no se ha podido identificar satisfactoriamente el defecto genético que da origen a este síndrome.

Su alta tasa de mortalidad y la severidad de sus complicaciones, no solo infecciosas, sino que también inmunológicas (vasculitis, enfermedad auto inmune y alteraciones del sistema nervioso central), hacen imprescindible estar actualizados sobre esta inmunodeficiencia primaria compleja, la cual cada día cobra más vidas a edades tempranas.

Hasta la fecha no conocemos lo suficiente desde el punto de vista inmunológico y genético, para poder contrarrestarla, lo que hace nuestra tarea clínica más difícil.

Presentación del Caso Clínico

Se trata de paciente masculino de 11 meses de edad, residente en Tegucigalpa, ingresado en el Hospital Escuela el 8 de Julio 2005, con número de expediente 1952482; el cual había sido referido de centro de salud de la colonia San Francisco con diagnóstico de Neumonía Grave. El paciente se presentó con una historia de

Trabajo de revisión y caso clínico

enfermedad actual de 4 semanas de evolución de presentar tos al inicio seca y en las últimas 2 semanas productivas, no emetizante ni cianotizante, sin predominio de horario, pero que se exacerbaba por las mañanas y que se atenuaba únicamente con las nebulizaciones con oximetazolina que se le habían practicado en los últimos 3 días. Se acompañaba de dificultad respiratoria leve de 2 semanas de evolución, la cual había incrementado su intensidad en los últimos 3 días, estornudos, rinorrea verdosa bilateral, obstrucción nasal, hiporexia y mal aliento. Simultáneamente durante las últimas 2 semanas, sufrió de otalgia bilateral y otorrea izquierda motivo por lo que hace 12 días fue evaluado en clínica privada, donde se le diagnosticó una otitis media bilateral y una rinitis bacteriana.

Se le trató por 7 días con Amoxicilina y 3 con Trimetropin Sulfa sin presentar mejoría. Inició lesiones papulo ampollas, generalizadas, de 6 días de evolución, las cuales de acuerdo a la madre eran pruriginosas y que en los últimos 2 días se habían transformado en costras, predominando en el tronco y en las extremidades; motivo por el cual, nuevamente consulto servicios médicos privados, en donde le indicaron penicilina procainica y mupiricina tópica sin ninguna mejoría.

En vista a su mala evolución dermatológica y respiratoria, la madre decide llevarlo al centro de salud, de donde en vista de su deterioro general decidieron remitirlo a nuestro hospital.

Al llegar al hospital se reinterrogó a la madre y se consigno que era el 4 cuadro de otitis media severa que padecía y que además la 3 vez que cursaba con una neumonía.

Según la madre no habían antecedentes familiares de atopia, los antecedentes de medio ambiente eran sin relevancia, su esquema de vacunación era completo, portando carnet que así lo acreditaba, sin embargo no había cicatriz de vacuna de BCG y su alimentación era normal. La madre refirió que el niño constantemente sufría de eczema, dermatitis del pañal y de forúnculos y pústulas en diferentes partes del cuerpo; así como 2 episodios previos de abscesos en el cuero cabelludo los cuales habían sido tratados en el centro de salud. Refirió haber ingresado a su hijo previamente en el Hospital San Felipe hace 3 meses por cuadro de neumonía grave y anemia, habiendo permanecido hospitalizado por 7 días.

A su ingreso el paciente se recibió lucido, conciente, febril, hidratado, pálido y con apariencia de estar crónicamente enfermo. Su Temp: 38.2C, FC: 136X', FR: 52X', Peso: 6.2kg, talla de 70 CMS, y perímetro cefálico de 42cm.

En lo positivo:

CABEZA: fontanela cerrada; **ORL:** descarga posterior, los conductos auditivos edematosos bilateralmente y con la membrana timpánica rota en el oído izquierdo. En el derecho la membrana timpánica estaba sin brillo a la luz y abombada y había rinorrea amarillenta bilateral; **PULMONES:** crepitos derechos y roncus bilaterales escasos, leve tiraje subcostal, no sibilancias.

PIEL: costras en tronco y extremidades así como evidencia de lesiones residuales en diferentes partes del cuerpo.

Con estos hallazgos fue ingresado directamente a la sala de Lactantes con los diagnósticos de:

1. Neumonía Derecha
2. DPC aguda Grado II
3. Pancitopenia en estudio
4. Escabiosis

En su primer día en sala al ser evaluado se identificó que físicamente presentaba fascies dismórficas: con una frente prominente, craneosinostosis, puente nasal ancho y órbita oculares profundas. Se detectó la presencia de una candidiasis oral y genital, se confirmó una descarga posterior importante compatible con una sinusitis aguda y la neumonía derecha previamente diagnosticada. Se le detectó un retraso en la dentición ya que el paciente aun no presentaba ningún diente.

Se confirmó que el paciente presentaba una anemia normocítica moderada sin cardiopatía hiperkinética, una leucopenia, una eosinofilia y se confirmó que el conteo de plaquetas era normal. Con ello se descartó la pancitopenia, sin embargo fue presentado a hematología quien realizó una medula ósea por la cronicidad de sus síntomas y reportó una medula normocelular, sin datos de malignidad, con una hiperplasia de la serie roja y neutrófilos normales. En vista de su importante eczema se decidió solicitar niveles de IgE, así como el resto de las

inmunoglobulinas, los niveles de CD4 y un Elisa por HIV a la madre y el niño, debido a su historia de múltiples infecciones previas, incluyendo sus neumonías recurrentes y las múltiples infecciones simultáneas con las que se le había ingresado en la actualidad, pensando en la posibilidad de una inmunodeficiencia primaria. Se solicito además IgM para Toxoplasmosis, Citomegalovirus y Herpes, los cuales fueron negativos. Una química completa y los policultivos generales. Se cambio la cobertura a oxacilina y se omitió la penicilina en vista que los infiltrados pulmonares en Rayos X de Tórax, daban la impresión de ser algodonosos.

En su segundo día en sala se recibió Elisa por HIV de madre e hijo los cuales fueron negativos. Se continuó la cobertura con oxacilina, se transfundió glóbulos rojos empacados al paciente y se recibió los resultados de los niveles de C3 y C4, los cuales son normales.

En su tercer día en la sala se recibe cultivo de orina el cual es negativo, pero el cultivo en sangre reporto ser positivo por Staphylococcus aureus, sensible a Oxacilina, Clindamicina y Vancomicina y resistente a Penicilina, Cefalotina, Trimetropín y Ampicilina

En su cuarto día en la sala clínicamente la neumonía, la sinusitis y la otitis media han mejorado. Es revaluado por ORL, quien sugiere se continúe con la terapia ya iniciada y que se cite con ellos en 2 semanas de egresado. Las lesiones en la piel han mejorado y están entrando en fase residual. El paciente esta afebril y es capaz de alimentarse sin dificultad.

En su quinto día en sala se recibe resultados de las Inmunoglobulinas con los siguientes hallazgos: IgG 592 (200-900mg/dl), IgM 123 (32-125mg/dl), IgA 66 (8-80 mg/dl) y una IgE 804 (5-87UI) extremadamente elevada.

En vista de esto se revisó el tema en conjunto con los médicos de la sala, en espera de los Niveles de CD4 ante la sospecha de que el paciente fuera una Enfermedad de Job (Síndrome de Inmunodeficiencia Combinada Primaria con Hiper IgE).

En su sexto día en sala se recibió el resultado de los CD4, reportando un valor de 298celulas/mm³ (450-

1870celulas/mm³). Con estos resultados se presento a Inmunología, quien estuvo de acuerdo con la sospecha diagnostica hecha y sugirió hacer una PPD y una prueba de Candidina. Los resultados de ambas pruebas fueron negativos. En vista de su buena evolución clínica y ante el riesgo de infecciones nosocomiales, se decidió dar el alta con Dicloxacilina oral por 2 semanas, más un tratamiento con Fluconazol oral por 14 días y dar las respectivas citas con Infectología, Dermatología, Genética, Inmunología y Neumología.

Fue evaluado en consulta externa dos semanas después encontrándose en muy buenas condiciones y sin complicaciones.

Discusión del Tema

Definición

El Síndrome de hiperinmunoglobulinemia E o enfermedad de Job es una inmunodeficiencia primaria compleja de rara ocurrencia. Se caracteriza por concentraciones sericas elevadas de IgE, asociadas a la presencia de abscesos recurrentes de tejidos superficiales y profundos debidos especialmente a Staphylococcus aureus. También se presentan dermatitis crónica y neuropatías supurativas con una tendencia única a la formación de neuma tóceles persistentes.(2)

Epidemiología y Etiología

Las manifestaciones clínicas inician tempranamente, en muchos casos aun en las primeras semanas de vida, su distribución en la población no tiene predilección por zonas geográficas, grupos étnicos, sexo o condición socioeconómica. El número de casos reportados en los Estados Unidos es de aproximadamente unos 200 casos, desde que se descubrió el primero a principios de la década de los 70's. La frecuencia internernacional; no ha sido determinada. El paciente más anciano que se diagnostico tenía aproximadamente 60 años de edad. Con una historia de enfermedades pulmonares de más o menos 3 décadas las infecciones son la principal causa de mortalidad. La enfermedad de Job se ha detectado en todas los grupos raciales, sin que hasta el momento se haya asociado con una raza en particular. Esto nos sugiere que pueden existir diferentes mutaciones en los mismos

Trabajo de revisión y caso clínico

genes en esta enfermedad. La prevalencia es igual en hombres y mujeres. (3)

El Síndrome de Job es aparentemente heredado en forma autosómica dominante con penetrancia variable o en forma autosómica recesiva. La edad de los pacientes con Síndrome de Job oscila desde 0-60 años de edad. Debido a que no todos los pacientes tienen las mismas infecciones, rasgos faciales y anomalías esqueléticas, algunos pacientes no son identificados hasta que la enfermedad se haya cronificado. La mayoría de los pacientes con Síndrome de Job adquirido en forma recesiva sufren una forma de enfermedad más severa que se puede diagnosticar antes de la segunda década de la vida.

Manifestaciones Clínicas

Las manifestaciones clínicas empiezan con una historia de sufrir de eczema severo desde las primeras semanas de vida, el cual se complica con enfermedad mucocutánea, la cual involucra la boca y el área del pañal. La liquenificación ocurre rápidamente como consecuencia. No hay historia de sibilancias. Una tos persistente suele comenzar en la infancia. También se ha identificado infecciones por molusco contagioso en los pacientes con Síndrome de Job. Infecciones recurrentes de oído medio y sinusitis, persisten hasta la adultez. A pesar de que se recomienda la cirugía en estos pacientes, la simple cirugía de senos paranasales, solo ha contribuido a aumentar los riesgos de otorrea persistente.

No se ha encontrado que alérgenos alimentarios o respiratorios ejerzan una influencia en la dermatitis del paciente. (3-4)

En los pacientes con Síndrome de Job, pueden ocurrir fracturas de traumas leves (fracturas patológicas) en vértebras y huesos pélvicos. Los neumatóceles usualmente ocurren después de los pacientes han sufrido de neumonías con expectoración purulenta. Se han reportado las vasculitis como complicaciones importantes en estos pacientes, así como la presencia de síntomas neurológicos, los cuales pueden estar asociados con anomalías vasculares en el SNC como ser la estenosis, la oclusión o en aneurismas de la cerebral media. También se ha asociado con la aparición de neoplasias como ser linfoma o cáncer epitelial. (4)

La variabilidad de expresión de la enfermedad permite que los hallazgos faciales en los pacientes con Síndrome de Job puedan ser deferentes. Los hallazgos óseos incluyen craneosinostosis temprana, puente nasal ancho, frente prominente, nariz carnosa, paladar hendido y labio leporino. La liquenificación y la dermatitis eczematosa crónica afecta desde en forma leve, afectando áreas antiatópicas: superficies de extensión, tronco y región occipital. La dermatitis es pruriginosa, llegando a complicarse con sobre infecciones con formación de abscesos en piel y tejidos subcutáneos por *Staphylococcus aureus*, así como piomiositis. (5)

Diagnóstico y Diagnóstico Diferencial

Los rasgos importantes para el diagnóstico los podemos agrupar así:

A. Criterios Mayores:(requisitos mínimos para el diagnóstico)

1. Inmunológicos:

*IgE sérica elevada: cifras arriba de 3 desviaciones estándar por encima de valor máximo para la edad.

2. Clínicos:

*Abscesos recurrentes en piel y tejido subcutáneo por *Staphylococcus aureus*.

*Neumopatía supurativa con desarrollo de bronquiectasias y neumatóceles

*Dermatitis eczematosa crónica, desde leve hasta severa, sin las características y distribución típicas del eczema atópico (generalmente con localización “anti-tópica”; superficies de extensión, tronco y región occipital.)

*Abscesos de otros tejidos profundos (6)

B. Criterios Menores:

1. Inmunológicas:

a. Constitutivos:

*Disminución en el número y porcentaje de los linfocitos T (CD3 y Cd4)

*Deficiente respuesta proliferativa de los linfocitos ante los antígenos

*Pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada negativas (Candidina y PPD)

*Niveles séricos de IgD incrementados: valores por encima de 10 mg/dl.

*Niveles normales de IgM, IgA, IgG y subclases de IgG

*Títulos post-vacunación de anticuerpos para el tétano anormalmente bajos.

*Respuesta pobre de anticuerpos específicos contra polisacáridos del neumococo.

*Las investigaciones sobre la regulación de la síntesis de IgE en Enfermedad de Job aun resultan controvertidas. (6)

b. Reactivas: (no presentes todo el tiempo)

*Eosinofilia en sangre, esputo y tejidos

*Respuesta quimiotáctica variable: desde normal a disminuida

*Anticuerpos del isótopo IgE contra Staphylococcus aureus y Cándida albicans

2. Infecciosos:

*Infecciones recurrentes en la piel: impétigo y furunculosis, con una tendencia particular a desarrollar abscesos fríos en el cuero cabelludo, cara y cuello.

*Candidiasis recurrente o crónica de la piel, anexas (unás) y la mucosa oral

*Neumonías, empiemas y abscesos pulmonares por Staphylococcus aureus.

*Abscesos en tejidos profundos que se acompañan de poca toxicidad sistémica.

*Infecciones supurativas también en: ojos, oídos, senos paranasales, mucosa oral y articulaciones.

*Ocasionalmente queratoconjuntivitis herpética con

■ perforación corneal

*Reporte de meningitis Criptocócica y no bacterianas

*No es común encontrar infecciones bacterianas de los aparatos óseos digestivos y urinarios. (6-7)

3. Clínicos:

*Herencia: la mayoría de los casos son de ocurrencia esporádica; cuando se encuentra incidencia familiar, se evidencia un patrón de herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta.

*Compromiso en ambos sexos por igual.

*Inicio temprano de la sintomatología: la mayoría de los pacientes presentan eczema e infecciones recurrentes desde el primer mes de vida; las infecciones severas de tejidos profundos son más frecuentes después de los 6 meses de vida.

*Generalmente no hay antecedentes personales de Rinitis alérgica, Asma o Dermatitis atópica severa.

*Alteraciones dentales: retardo en la exfoliación de la dentadura decidua y erupción de dentición permanente; presencia de dientes supernumerarios (premolares mandibulares).

*Con la edad, en casi todos los pacientes empieza hacerse aparente lo que se ha determinado "facies tosca": puente nasal amplio, nariz prominente y con aumento de la distancia entre las alas nasales, además de la proporción irregular de mejillas y mandíbula.

*Osteopenia: presente en la mayoría de los pacientes con hiperextensibilidad articular. (7)

C. Complicaciones:

*Desarrollo temprano de neumatoceles perennes

*Abscesos pulmonares y bronquiectasias

*Retardo del crecimiento por falta de tratamiento profiláctico y afectación por complicaciones crónicas

Trabajo de revisión y caso clínico

*Escoliosis, fracturas recurrentes y colapso de los cuerpos vertebrales; estas no están correlacionadas con el estado de actividad del paciente, ni acompañadas de anomalías detectables en el metabolismo del calcio o del fósforo. (8)

Diagnóstico Diferencial

1. Enfermedad Granulomatosa Crónica (EGC)

Las infecciones son predominantemente por *Staphylococcus aureus*. Los pacientes desarrollan neumonías, pero rara vez desarrollan neumatoceles persistentes. Pueden desarrollar infecciones óseas, gastrointestinales y urinarias. La prueba con nitro azul de tetrazolido suele ser positiva y contribuye enormemente para afianzar su diagnóstico.

2. Dermatitis Atópica Crónica (DAC): inicia su sintomatología alrededor de los 2-4 meses de vida. El eczema suele ser severo. Se acompaña de rinitis alérgica, alergia alimentos y/o historia de dermatitis atópica. Las infecciones por *Staphylococcus aureus* solo comprometen la piel superficial. No se acompaña de candidiasis mucocutánea. La determinación de anticuerpos del isótopo IgE contra *Staphylococcus aureus* no está muy aumentada.

3. Candidiasis Mucocutánea (CMC): Se asocia frecuentemente con endocrinopatías. No presenta infecciones severas de abscesos fríos y neuropatías supurativas. Se acompaña de complicaciones autoinmunes.

4. Deficiencia de Adhesión Leucocitaria tipo I (DAL-I): Antecedente de retardo en la caída del cordón umbilical. Las lesiones son usualmente necróticas formando ulceraciones y no presentan la característica de supuración purulenta. No se complican las neumonías por *Staphylococcus aureus* con neumatocele.

Se acompañan de infecciones intestinales y de las cavidades abdominales. Hay neutrofilia aun en los periodos libres de infección. La evaluación por citometría de flujo de la expresión de CD11 y CD18 en la región de los granulocitos es una prueba específica para el diagnóstico.

5. Los niveles séricos de IgE pueden estar elevados en Dermatitis atópica, Infecciones parasitarias por helmintos, Infecciones por HIV y Neoplasias hematológicas. También en Desnutrición crónica, Enfermedad de injerto contra huésped, Inmunodeficiencia severa combinada, Síndrome de Omenn, Nazelof, Di George y WiskottAldrich. (9)

Tratamiento

1. Para la prevención de las infecciones severas, se recomienda: vacunación completa incluyendo las que contengan gérmenes vivos, evitar exposiciones innecesarias a micro organismos; no ser fumador activo o pasivo, control odontológico periódico e higiene rigurosa de la cavidad oral.

2. Uso terapéutico de antibióticos con buena sensibilidad contra *Staphylococcus aureus* (Dicloxacilina o Vancomicina).

3. Uso de vitamina C a dosis de 2-4g/di mejora la función de las células fagocitarias.

4. Las infecciones por *Candida sp* se manejan de acuerdo a la sensibilidad a los antimicrobianos y generalmente presenta una buena respuesta a dosis terapéuticas de Ketoconazol. En Candidiasis oral también ha sido eficiente el uso de Nistatina.

5. La comprobación de la deficiencia de la producción de anticuerpos específicos es una indicación para la administración de Inmunoglobulinas para prevenir las infecciones recurrentes y las secuelas graves.

6. En episodios infecciosos es necesario identificar el germen causante y su sensibilidad de acuerdo a un antibiograma.

7. En los neumatoceles de evolución mayor de una año o los que presente infección crónica, deben ser intervenidos quirúrgicamente.

8. La terapia con interferón gamma, cimetidina, levamisol o el trasplante de medula ósea han mostrado resultados

contradictorios y no se considera actualmente como una opción. (10)

Bibliografía

1. Geha RS, Leung DY. Hyperimmunoglobulin E Syndrome. *Inmunodef Rev.* 1989; 1: 155-172

2. Buckley RH. IgE Disorders in Clinical Immunology: Principles and Practice. Stroses eds. Mosby St. Louis. 1996: 694-706.

3. Josephs SH, Buckley RH. Serum IgD concentrations in normal infants, children and adults and in patients with elevated serum IgE. *J Pediatr.* 1979; 96: 417-420.

4. Buckley RH Schiff SE. Reduces frequency of CD4 and T lymphocytes in blood of hyper IgE syndrome patients. *J Allergy Clin. Immunol.* 1991; 87: 313.

5. Borges WG, Hensley T, Carey JC. The face of Job. *J Pediatr.* 1998; 133: 303-305.

6. O'Connell AC, Puck JM, Grimbacher B. Delayed eruption of permanent teeth in hyperimmunoglobulinemia E recurrent infection syndrome. *Oral Surg. Oral Med Endod.* 2000; 89: 177-185.

7. Grimbacher B, Holland SM, Gallin JL. Hyper-IgE Syndrome with recurrent infections. An autosomal dominant multisystemic disorder. *N Engl J Med* 1999; 340: 692-702.

8. Rodríguez MF, Patino PJ, Montoya CJ. Interleukin 4 and interferon- gamma secretion by antigen and mitogen stimulated mononuclear cells in the hyper-IgE syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81: 443-447.

9. Garraud O, Mollis SN, Holland. Regulation of immunoglobulin production in the hyper-IgE (Job's) syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 103: 333-340.

10. Gennery AR, Flood TJ, Abinum M. Bone marrow transplantation does not correct hyper IgE syndrome. *Bone Marrow Transplantation.* 2000; 25: 1303-1305.

La simpatía es el mejor presente que se puede ofrecer a una persona a la que no se conoce.
Dr. Virgilio Banegas M. Ex presidente del Colegio Médico de Honduras

