

## Comunicación breve

## Diagnóstico temprano del síndrome de hiper IgE: un desafío

Dres. Virginia D'Alessandro\* y Néstor Pérez\*\*

### RESUMEN

En la atención de niños con infecciones inusuales, el pediatra debe considerar la posibilidad de un déficit inmunitario subyacente. Los más comunes, como la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y muchos defectos humorales, pueden ser fácilmente descartados. Otras inmunodeficiencias pueden requerir un adecuado índice de sospecha y eventualmente una consulta especializada.

El síndrome de Buckley o de hiper IgE es una inmunodeficiencia compleja y de frecuencia no bien establecida, caracterizada por eccema precoz, abscesos recurrentes, infecciones respiratorias con formación de neumatoceles pulmonares, características faciales toscas, anomalías dentarias y esqueléticas y una marcada elevación sérica de IgE. Su sospecha clínica temprana y su eventual confirmación pueden ser dificultosas, ya que en niños pequeños aparece usualmente incompleto, el defecto inmunológico subyacente no ha sido definitivamente caracterizado y no existe una prueba diagnóstica definitiva.

Se comunican los casos de dos niños con síndrome de hiper IgE que presentaron dificultades en el diagnóstico, asistidos en un período de dos años en un hospital pediátrico.

**Palabras clave:** síndrome de Buckley, hiper IgE, infecciones cutáneas recurrentes, infecciones del tracto respiratorio, neumatoceles.

### SUMMARY

Faced to children with repeated, severe or opportunistic infections, the pediatrician must sometimes consider acquired or congenital immunodeficiencies as a diagnostic possibility. Some of the commonest immune defects, as human immunodeficiency virus infection or profound humoral defects, are usually easily ruled out. Some others require a high suspicion index; adequate specialized advice, or both.

The hyper-IgE syndrome is an immunodeficiency characterized by chronic eczematous dermatitis, recurrent skin and sinopulmonary tract infections, coarse facies and very high serum IgE levels. Associated dental and skeletal features have been also recognized. Many immune abnormalities have been described in small series of patients affected with hyper-IgE syndrome; however, there is not a test of definitive diagnostic value for this syndrome.

For the pediatrician, the suspicion and diagnosis of this syndrome is difficult, particularly in infants and in atypical cases. Two patients with final diagnosis of hyper-IgE, in whom their signs and symptoms were initially confusing, are described.

**Key words:** hyper IgE syndrome, Buckley's syndrome, recurrent skin infections, sinopulmonary infections, pneumatoceles.

### INTRODUCCIÓN

En la asistencia diaria de niños, algunas situaciones pueden llevar al pediatra a considerar la eventualidad de un déficit inmunitario como enfermedad de base. En algunos casos, un dosaje de inmunoglobulinas séricas es el primero y a veces el único estudio inmunológico necesario. Sin embargo, en niños con episodios infecciosos muy reiterados, con infecciones graves u oportunistas, o con antecedentes familiares sugestivos de inmunodeficiencia, se requieren otros estudios inmunológicos, orientados en la historia clínica del paciente.

El síndrome de Buckley o de Job o de hiperinmunoglobulinemia E (hiper IgE) es una inmunodeficiencia rara y compleja, caracterizada por eccema precoz, abscesos recurrentes, infecciones del tracto respiratorio superior e inferior con formación de neumatoceles pulmonares, características faciales toscas, y una marcada elevación sérica de IgE.<sup>1,2</sup> Además, los pacientes pueden presentar candidiasis mucocutánea, retraso en la caída de los dientes primarios, osteoporosis, fracturas y otras anomalías esqueléticas.<sup>3,4</sup> Si bien se han descrito múltiples anomalías inmunológicas asociadas,<sup>5-7</sup> recientemente se ha postulado una respuesta anormal a la interleuquina 12, con una defectuosa producción de interferón  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), que podría tener relevancia en su patogenia.<sup>8,9</sup>

El diagnóstico de síndrome de hiper IgE puede establecerse con relativa facilidad cuando está completamente instalado, en particular cuando la afectación pulmonar muestra la típica formación de neumatoceles, pero su sospecha precoz y su confirmación pueden ser particularmente difíciles. Se describen dos pacientes con síndrome de Buckley ilustrativos de las dificultades diagnósticas que pue-

\* Servicio de Neumonología, Hospital de Niños "Sor María Ludovica", La Plata, Argentina.

\*\*Servicio de Inmunología, Hospital de Niños, "Sor María Ludovica". Instituto de Investigaciones Pediátricas y Comisión de Investigaciones Científicas. La Plata, Argentina.

Correspondencia: Virginia D'Alessandro. Calle 66 N° 153, entre 121 y 122. La Plata (1900). Argentina.

de presentar esta inmunodeficiencia para el pediatra práctico.

### Historia clínica 1

Paciente de sexo femenino con una hermana de dos años sana, sin antecedentes familiares de importancia. Caída del cordón sin complicaciones. Recibió la vacuna BCG a los dos días de vida. Eccema desde la semana de vida con lesiones generalizadas y frecuentemente sobreinfectadas. Al mes de edad se agregaron episodios de diarrea, en ocasiones con pus y sangre, prolapso rectal y fisura anal. A los 2 meses, una biopsia de piel mostró hiperqueratosis e infiltración dérmica perivascular por eosinófilos. La inmunomarcación por anti-CD1 fue negativa. La IgE sérica era de 18 UI/ml. Referida a nuestra institución a los 4 meses de vida, fue hospitalizada durante un mes por una neumopatía bilateral por la cual requirió cuidados intensivos por siete días y tres días de asistencia respiratoria mecánica. Durante la internación recibió antibioticoterapia, continuó en tratamiento por su dermatitis generalizada, presentó un absceso retroauricular por *Staphylococcus aureus* drenado quirúrgicamente y una otitis supurada recurrente con *Streptococcus pneumoniae* en el cultivo. En el mismo período desarrolló una fístula perianal. Los hemogramas fueron normales o mostraron una discreta eosinofilia (200 a 1.000/mm<sup>3</sup>). Fueron normales: prueba del sudor, hepatograma, linfocitos CD3, CD4, CD8, CD19,

CD16/56, prueba del nitrobluetetrazolium (NBT), IgG, IgA e IgM. Expresión de HLA-DR y de moléculas de adhesión CD11a normales, IgE de 811 UI/ml. La niña y la madre tenían serología HIV negativa por ELISA. Ecocardiograma y ecografía renal normales, cistouretrografía con reflujo unilateral grado II.

A los 15 meses, la lesión de BCG era profunda, con un diámetro de 2,5 cm y adenopatía axilar. La intradermorreacción con PPD fue de 10 mm. Se trató con isoniacida y la lesión de BCG mejoró, pero la adenopatía axilar tenía un diámetro aproximado de 6 a 7 cm, con poca repercusión clínica, buen estado general y aumento de peso. Presentó dos episodios de infección urinaria, por lo que recibió quimioprofilaxis con cefalexina. La IgE fue de 637 UI/ml y las restantes inmunoglobulinas continuaron en valores normales. Sus linfocitos proliferaron normalmente estimulados con mitógenos y débilmente frente a PPD y candidina. La expresión de receptores para IFN-gamma e IL12, la producción de IFN-gamma e IL12 y la exploración de la vía de activación (fosforilación de STAT 1 postestimulación) fueron normales.

A los 20 meses de vida pesaba 10 kg. La lesión de BCG estaba curada, pero la adenopatía continuó aumentando de tamaño y se drenó quirúrgicamente (BAAR positivo en el examen directo). Finalizó el tratamiento con isoniacida y su adenopatía por BCG curó. Luego de un año, durante el cual las infecciones recurrentes persistieron, presentó una neumopatía con derrame pleural que requirió drenaje quirúrgico y antibioticoterapia prolongada, sin identificación de germen (BAAR negativo), con neumatocele residual de 3 x 3 cm, que desapareció en los meses siguientes. La IgE sérica fue de 8.800 UI/ml. Con diagnóstico de síndrome de Hiper IgE, quedó nuevamente con cefalexina por intolerancia a trimetoprima-sulfametoxasol (TMS), pese a lo cual en los meses siguientes presentó una nueva neumonía con derrame pequeño, que no cultivó gérmenes comunes ni BAAR, con bulla residual y una fractura de tibia a consecuencia de una caída banal en el consultorio médico. Su facies en ese momento ya era fuertemente sugestiva de este síndrome (véanse *Fotografías 1 y 2*). Su puntaje en la tabla propuesta por Grimbacher<sup>10</sup> era de 52 puntos.

FOTOGRAFÍA 1. Insinuación de punta de nariz ancha y carnosa, labio inferior grueso y prognatismo (paciente 1)



Actualmente tolera el TMS y no ha vuelto a presentar infección pulmonar pese a conservar un neumatocele de 1,5 x 1,5 cm. La IgE es de 5.180 UI/ml.

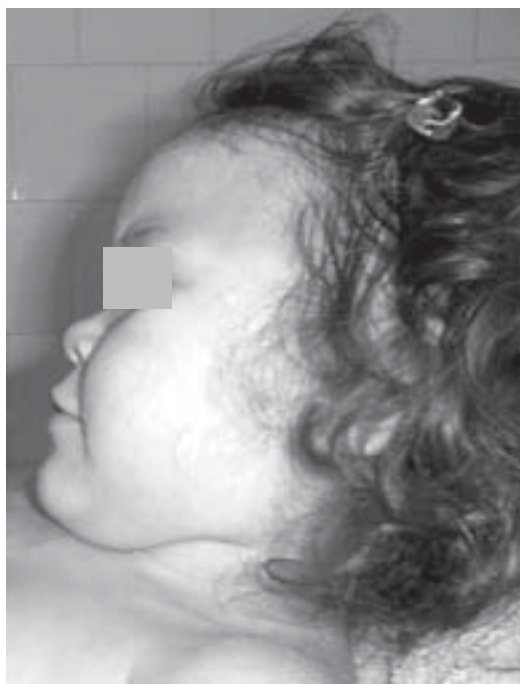
### Historia clínica 2

Paciente de sexo masculino, hijo único, sin antecedentes familiares de importancia. Desde los primeros días de vida y durante los dos años siguientes presentó eccema generalizado y otitis supurada a repetición. A los dos años de edad consultó por fiebre y dificultad respiratoria en otra institución, donde se constató neumotórax que se drenó quirúrgicamente (véase *Fotografía 3*) y se derivó a nuestro hospital. Al examen físico inicial presentó taquicardia, taquipnea e hipoventilación derecha, además de dermatitis pruriginosa compatible con eccema atópico. La radiografía de tórax mostró neumonía de lóbulo inferior derecho y derrame pleural con tubo de drenaje. Los cultivos de ingreso fueron negativos. En el transcurso de la internación se reiteró parcialmente el derrame pleural, que fue drenado nuevamente y cultivó *Acinetobacter spp.* Recibió cefotaxima durante 21 días y luego ceftazidima-amikacina. Curó con una bulla secuelar. El

dosaje de inmunoglobulinas séricas fue normal, excepto la IgE de 3.000 UI/ml. La serología para HIV fue negativa. La prueba de NBT fue normal. Antes del alta se descubrió una fractura de húmero (véase *Fotografía 4*) ya consolidada, que no pudo ser ubicada en el tiempo, aun con una anamnesis dirigida. Con diagnóstico de síndrome de hiper IgE, se indicó como profilaxis al alta, luego de 49 días de internación, trimetoprima-sulfametoxazol. Su puntaje era de 48 puntos.<sup>10</sup>

Los posteriores controles mostraron una progresiva desaparición del neumatocele y niveles de IgE de 17.000 UI/ml. Actualmente sigue en tratamiento por sus lesiones de piel,

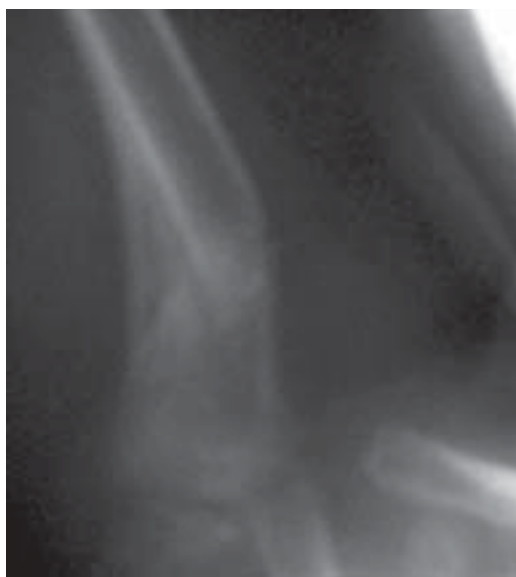
FOTOGRAFÍA 2. Perfil de la paciente 1



FOTOGRAFÍA 3. Neumotórax hipertensivo (paciente 2)



FOTOGRAFÍA 4. Hallazgo fortuito de fractura humeral (paciente 2)



con quimioprofilaxis con TMS, y ha presentado en el último año solamente una infección de tejido celular subcutáneo tratada en forma ambulatoria. Su facies presenta rasgos sugestivos de Buckley.

## DISCUSIÓN

El síndrome de hiper IgE es una inmunodeficiencia rara, caracterizada por abscesos cutáneos recurrentes, infecciones sinopulmonares y niveles séricos elevados de IgE.<sup>1-4</sup>

Una dermatitis pruriginosa se presenta casi siempre desde los primeros días o semanas de vida, como ocurrió en nuestros dos casos y aunque su localización no siempre es típica del eccema atópico, usualmente es intensa o moderada y se confunde con éste. Las infecciones de piel no son superficiales, como es usual en los atópicos, sino abscesos o forúnculos.<sup>1-3</sup> Estas infecciones, así como las neumonías, pueden ocurrir más tardíamente, particularmente en niños tratados con profilaxis antibiótica. Es común que las neumonías en su evolución terminen en neumatoceles. El germen que se obtiene con mayor frecuencia en neumonías y abscesos es *Staphylococcus aureus*, aunque en los neumatoceles también pueden aislarse *Pseudomonas aeruginosa* y *Aspergillus fumigatus*.<sup>1,3,4</sup>

La IgE sérica puede ser normal al inicio, como en la primera paciente, o atribuirse (como en el segundo paciente), al cuadro cutáneo habitualmente diagnosticado y tratado como eccema atópico. Por otra parte, pueden verse niveles muy superiores a las 2.000 UI/ml en niños atópicos, sin déficit inmunitario, y que no presentan infección pulmonar en su evolución.<sup>1,11</sup> Las anomalías en el control de las micobacterias pueden estar presentes, como se observó en el primer caso y aun condicionar una diseminación sistémica del BCG.<sup>12,13</sup>

Las características faciales distintivas pueden insinuarse en niños pequeños, pero son notables en niños mayores o adolescentes. Los pacientes presentan frente prominente, ojos hundidos, puente nasal ancho y prognatismo.<sup>4,14</sup>

El retraso en la caída de los dientes primarios asociado a la erupción de los sucedáneos, puede determinar la presencia de una doble hilera de dientes.<sup>4</sup> Las anomalías óseas y del tejido conjuntivo pueden presentarse a cualquier edad. Los pacientes pueden presentar

fracturas con poco dolor y densidad ósea eventualmente normal. Sin embargo, algunas lesiones características, particularmente el aplastamiento de las vértebras lumbosacras, se encuentran casi exclusivamente en adultos o niños mayores y se asocian con osteoporosis pero no con anomalías del metabolismo fosfocálcico.<sup>3,4</sup> Más del 75% de los pacientes mayores de 11 años de edad presentan escoliosis. También puede observarse hiperextensibilidad de las articulaciones.<sup>4</sup>

La candidiasis de mucosas y uñas, afecta con el tiempo a una buena proporción de los pacientes con hiper IgE.<sup>3,4</sup> Los niños afectados de candidiasis mucocutánea crónica pueden tener IgE sérica elevada pero rara vez tienen infecciones pulmonares graves y no presentan tendencia a desarrollar neumatoceles ni fracturas.<sup>1</sup>

Algunas anomalías inmunológicas asociadas al síndrome de hiper IgE son inconsistentes,<sup>1,3</sup> pueden estar presentes en pacientes con atopía y sin inmunodeficiencia<sup>12</sup> o son demostrables solamente en contados laboratorios.<sup>8,9</sup> La falta de una prueba diagnóstica definitiva hace que muchos de estos niños, en particular aquellos con una presentación atípica o incompleta, sean diagnosticados en forma tardía.

Para ello, puede ser útil la tabla (véase *Tabla*) desarrollada por Grimbacher et al<sup>10</sup> que reproducimos modificada, que puntúa la presencia o aparición de los distintos elementos clínicos y de laboratorio integrantes del síndrome. Para su uso en la población general debe tomarse en cuenta que ha sido propuesta para ser utilizada en familiares de pacientes con síndrome de hiper IgE<sup>10</sup> y el punto de corte propuesto por los autores para el diagnóstico de "probable síndrome de hiper IgE" (de 15 puntos o más) es rápidamente alcanzado en niños con eccema atópico clásico, eosinofilia e hiper IgE pero sin inmunodeficiencia. Por otra parte, nos parece discutible que pacientes que no presenten infecciones pulmonares puedan clasificarse (con cualquier puntaje) como teniendo un síndrome de Buckley.

Las infecciones de piel y pulmonares son frecuentes en la enfermedad granulomatosa crónica, descartada en ambos pacientes con una prueba de NBT normal. En el primero de nuestros pacientes, la evolución con gran lesión local y sumamente tórpidamente de la BCG

mantuvo durante mucho tiempo la presunción de un déficit inmunitario subyacente. Por ese motivo, también se descartó el trastorno de la adhesión leucocitaria asociado con un retardo de la caída del cordón umbilical (expresión normal de CD11a), las anomalías de la vía de activación macrofágica IL12-INF- $\gamma$ , y un déficit celular grave (poblaciones linfocitarias y proliferación en mitógenos normales) que pueden asociarse a evolución atípica de BCG.<sup>15</sup> En el segundo paciente, con una presentación más clásica, fue la conjunción de una neumopatía con derrame de evolución complicada con el descubrimiento fortuito en la radiografía de tórax de una fractura de húmero que había pasado desapercibida, lo que determinó que se lle-

gara al diagnóstico, luego de dos años de seguimiento por su eccema atópico y otitis supuradas reiteradas.

El diagnóstico precoz y una terapéutica adecuada pueden prevenir eficazmente la instalación de lesiones pulmonares irreversibles.<sup>1</sup> Estos pacientes se benefician francamente con profilaxis con TMS y de una antibioticoterapia precoz y prolongada de las infecciones pulmonares que incluya al *S. aureus*, precedida por una búsqueda etiológica exhaustiva (para bacterias comunes, micobacterias y hongos). Las bullas residuales pueden reducirse o desaparecer en forma espontánea; la cirugía está indicada en caso de reiteración de complicaciones mecánicas o infecciosas. Estos niños deberían recibir una evaluación más ex-

Tabla de puntajes para diagnóstico de síndrome de Buckley

Hallazgos/puntaje	0	1	2	3	4	5	6	7	8	10
IgE (nivel más alto)	<200	200-500			501 a 1.000				1.001 a 2.000	> 2.000
Número de abscesos	no		1 a 2		3 a 4				> 4	
Número de neumonías	0		1		2		3		> 3	
Anomalías pulmonares	ausentes						bronquiectasias		neumatocele	
Otras infecciones graves	ausentes				presentes					
Infección fetal	ausente				presente					
Eosinófilos (nivel más alto)	<700			700/800			> de 800			
Erupción neonatal	ausente				presente					
Eccema (peor momento)	ausente	leve	moderado		severo					
Sinusitis/otitis (peor año)	1 a 2	3	4 a 6		> a 6					
Candidiasis	no	oral/vaginal	ungueal		sistémica					
Dientes primarios retenidos	0	1	2		3				> a 3	
Escoliosis (ángulo)	<10°		10° a 14°		15° a 20°				> a 20°	
Fracturas patológicas	0				1 a 2				> a 2	
Hiperextensibilidad	ausente				presente					
Facies	ausente		incompleta			presente				
Ancho nasal interalar	<1 DE	1-2 DE			>2 DE					
Paladar alto	ausente		presente							
Anomalías línea media	ausente					presente				
Linfoma	ausente				presente					
Puntaje a agregar por edad	>5 a			2 a 5 años		1 a 2 años		< de 1 año		

Menos de 20 puntos: Diagnóstico poco probable. Entre 20 y 40 puntos: Dudoso. Más de 40 puntos: Diagnóstico probable.

tensa ante un trauma menor, remoción eventual de los dientes primarios, y monitoreo y tratamiento de la escoliosis. En principio, deberían desaconsejarse los deportes con intenso contacto físico. El conocimiento de la amplia gama de manifestaciones precoces y evolutivas de este síndrome debería ayudar a una sospecha precoz, un diagnóstico riguroso y un manejo oportuno.

### Agradecimiento

Agradecemos a los miembros del Servicio de Neumonología y a la Dra. R. Cagnoli del HIAEP "Sor María Ludovica" de La Plata quienes nos refirieron a los pacientes y participaron en su atención, diagnóstico y tratamiento. ■

### BIBLIOGRAFÍA

1. Buckley R. Disorders of the IgE system. En: Stiehm ER, ed. Immunologic disorders in infants and children. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1996; 409-22.
2. Geha R, Leung D. Hyper immunoglobulin E syndrome. Immunodef Rev 1989; 1:155-72.
3. Pham Huu Trung, Oury C, Daumling S, Buriot D, Belohradsky B, Griscelli C. Syndrome de susceptibilité aux infections avec hiper-IgE. Arch Pediatr 1982; 39: 353-58.
4. Grimbacher B, Holland S, Gallin J, et al. Hyper-IgE syndrome with recurrent infections: an autosomal dominant multisystem disorder. N Engl J Med 1999; 340:692-702.
5. Hill H, Quie P, Pabst H, et al. Defect in neutrophil granocyte chemotaxis in Job's syndrome of recurrent "cold" staphylococcal abscesses. Lancet 1974; 2:617-9.
6. Buckley R, Schiff S, Hayward A. Reduced frequency of CD45RO+T lymphocytes in blood of Hyper-IgE syndrome patients. J Allergy Clin Immunol 1991; 87:313.
7. Geha R, Reinherz E, Leung D, McKee K, Schlossman S, Rosen F. Deficiency of suppressor T cells in the hyperimmunoglobulin E syndrome. J Clin Invest 1981; 68:783-91.
8. Wellington G, Borges M, Nancy H, Augustine B, Hill H. Defective interleukin-12/interferon- $\gamma$  pathway in patients with hyperimmunoglobulinemia E syndrome. J Pediatr 2000; 136:176-177.
9. Stiehm R. Cytokine dysregulation in the hyperimmunoglobulinemia E syndrome. J Pediatr 2000; 136:141-3.
10. Grimbacher B, Schäffer A, Holland S, et al. Genetic linkage of Hyper-IgE syndrome to chromosome 4. Am J Hum Genet 1999; 735-44.
11. Fontan F, Lorente M, Garcia Rodríguez C, Ojeda J. Defective neutrophil chemotaxis and Hyperimmunoglobulinemia E- A reversible defect? Acta Paediatr Scand 1976; 65:509-11.
12. Pasic S, Lalic D, Pejnovik N, Vojvodic D, Simic R, Abinun M. Disseminated bacillus Calmette-Guérin infection in a girl with hiperimmunoglobulin E syndrome. Acta Paediatr 1998; 87:702-4.
13. Pasic S. Local bacillus Calmette-Guérin infection in hyperimmunoglobulin-E syndrome. Acta Paediatr 2002; 1271-2.
14. Borges W, Hensley T, Carey J, Petrak B, Hill H. The face of Job. J Pediatr 1998; 133:303-5.
15. Casanova JL, Jouanguy E, Lamhamedi S, Blanche S, Fischer A. Immunological conditions of children with disseminated BCG infection. Lancet 1995; 346:581.