



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



ACTUALIZACIÓN CLÍNICA

Síndrome de hipergammaglobulinemia IgE con infecciones recurrentes: patogénesis, diagnóstico y aproximación terapéutica

P. Guisado Vasco*, G. Fraile Rodríguez y S. Arechaga Uriarte

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

Recibido el 3 de julio de 2010; aceptado el 18 de abril de 2011

Disponible en Internet el 22 de junio de 2011

PALABRAS CLAVE

Síndrome de la hipergammaglobulinemia IgE;
Células Th17;
Proteína transductora de señal y activadora de la transcripción 3 (STAT3);
Gen tirosin-cinasa 2 (Tyk2);
Mutación de DOCK8;
HIES autosómico recesivo;
HIES autosómico dominante

KEYWORDS

Hyper-IgE syndrome;
Th17 cells;
Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3);
Tyrosine kinase 2 gene (Tyk2);

Resumen El síndrome de la hipergammaglobulinemia IgE con infecciones recurrentes es una inmunodeficiencia primaria poco frecuente, que se caracteriza por niveles elevados de IgE, dermatitis eccematoide, infecciones recurrentes de piel y pulmón por *Staphylococcus aureus*, y formación de abscesos con escasos signos inflamatorios. También produce alteraciones dentarias, esqueléticas y del tejido conjuntivo. La forma clásica (tipo 1) está causada por mutaciones dominantes del gen de la proteína transductora de señal y activadora de la transcripción 3. Se ha descrito una forma incompleta (tipo 2) solo con las manifestaciones de la inmunodeficiencia, pero sin manifestaciones mesenquimales. Esta forma incompleta se debe a la mutación recesiva del gen de la tirosin-cinasa 2. Ambas mutaciones condicionan un déficit en la generación de células Th17 a partir de células T CD4+. Estos avances en el conocimiento genético e inmunológico del síndrome de hipergammaglobulinemia IgE han permitido la mejor comprensión de los fenómenos clínicos de la enfermedad.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Hyper-IgE recurrent infection syndrome: pathogenesis, diagnosis and therapeutic management

Abstract Hyper-IgE recurrent infection syndrome is an uncommon primary immunodeficiency characterized by high serum levels of total IgE, eczema-like dermatitis, recurrent skin abscesses and staphylococci pneumonias, which can produce abscesses with mild inflammatory signs. It also causes dental, musculoskeletal and connective tissue abnormalities. The classical (type 1) variation is caused by autosomal-dominant mutations in signal transducer and activator of transcription 3. An incomplete form (type 2) has been described with only the immunological manifestations, but without the mesenchymal manifestations, has been described. This incomplete form is caused

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pg.vasco@yahoo.es (P. Guisado Vasco).

DOCK8 mutation;
Recessive autosomal
HIES;
Autosomal dominant
HIES

by recessive mutations in the tyrosine kinase 2 gene. Both kinds of mutations produce deficient formation of Th17-cells. These advances in the genetic and immunologic knowledge of hyper-IgE recurrent infection syndrome have allowed a better clinical comprehension of the clinical phenomena of the disease.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Un varón de 55 años de edad, caucásico, acudió a las consultas externas de medicina interna por furunculosis, fístulas cutáneas y abscesos en los glúteos de varios años de evolución. Tenía asma y dermatitis eczematoide desde su infancia. No tenía alteraciones fenotípicas. Con 38 años de edad se le realizó una hemicolectomía derecha de urgencias por dolor abdominal agudo. El examen anatómo-patológico describió una gran masa inflamatoria, que había causado una perforación colónica, compuesta por granulomas necrotizantes compatibles con colitis eosinofílica. El estudio posterior detectó niveles de IgE totales de 2000 UI/ml, sin eosinofilia periférica. El resto de las inmunoglobulinas presentaban valores normales (IgG 1200 UI/ml, IgA 400 UI/ml, IgM 105 UI/ml). El estudio del número y quimiotaxis de neutrófilos no mostró alteraciones. El paciente volvió a consultar por fístulas cutáneas recurrentes con escasos signos inflamatorios en la región glútea. En la resonancia magnética nuclear solicitada se observaron varias colecciones glúteas no adheridas a planos profundas. Los cultivos microbiológicos aislaron de forma secuencial *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp. y *Corynebacterium* spp. todos sensibles a meticilina. Los abscesos glúteos fueron curando lentamente después de varios ciclos de antibióticos sistémicos y cirugías locales.

¿Puede tener este paciente un síndrome de hipergammaglobulinemia IgE asociado a infecciones recurrentes (HIES)? ¿Qué es el síndrome HIES? ¿Qué actitud diagnóstica y terapéutica debemos seguir? ¿Qué pruebas inmunológicas y genéticas hay disponibles?

El problema clínico

El HIES es una inmunodeficiencia primaria multisistémica con manifestaciones inmunológicas y no inmunológicas (tabla 1). Produce dermatitis eczematoide³ e infecciones cutáneas recurrentes por bacterias extracelulares⁴⁻⁶, principalmente por *Staphylococcus aureus*. La incidencia real de HIES es desconocida; se han comunicado menos de 300 casos. Se ha descrito en varones y mujeres de distintas razas (ancestros de origen caucásico, asiático y africano) y aunque hay casos familiares, la mayoría son esporádicos. La expresión fenotípica es variable de un paciente a otro y la patocronia de las manifestaciones comienza desde pocas semanas después del parto con la presencia de dermatitis eczematoide, aumento de niveles séricos de IgE e infecciones cutáneas recurrentes. Hacia los 8 años el cuadro clínico suele estar bastante establecido, las manifestaciones no inmunes se intensifican a partir de la pubertad, y persisten las inmunes y sus secuelas toda la vida⁵. El HIES ha sido raramente descrito en la edad adulta.

Descripción histórica de HIES en el siglo xx

En 1966 Davis, Schaller y Wegwood describen⁷ los casos de dos niñas con abscesos recurrentes «fríos», neumonía y un rash eczematoide de aparición en el periodo neonatal. Los abscesos «fríos» cutáneos recurrentes por estafilococo, carentes de los signos típicos de la inflamación (calor, enrojecimiento), les recordaron la descripción bíblica del

Tabla 1 Frecuencia de las manifestaciones de AD-HIES o HIES clásico

Inmunológicas (% aproximado)	Somáticas o no inmunes (% aproximado)
Elevación IgE total > 2000 UI/ml (97) ^a	Facies característica (85)
Eosinofilia ≥700/mm ³ (90)	Hiperextensibilidad (70)
Eccema moderado-severo (95-100)	Retención de dentición primaria (70)
Furúnculos (87)	Fracturas frente traumatismo mínimo
Rash neonatal (80)	Escoliosis > 10 grados (dos tercios de los pacientes ≥16 años)
Otitis y/o sinusitis de repetición (80)	Malformación Arnold-Chiari grado I (20-40)
Neumonías recurrentes (87)	Anomalías vasculares coronarias (desconocido)
Alteraciones del parénquima pulmonar (pneumatocele y/o bronquiectasias) (70) ^b	Hiperintensidad focal cerebral en secuencia T2
Linfoma (5)	Degeneración articular.
Descenso de la células T y B de memoria. Ausencia de IL-17 y diferenciación de células Th17	Reducción densidad ósea (50)
Candidiasis muco-cutánea (83)	Disfunción esofágica

Fuente: Freeman AF et al¹ y Paulson ML et al².
^a Variables y pueden normalizarse en la edad adulta.
^b Especialmente tras episodios de neumonías recurrentes.

Libro de Job cap.2, (ver. 7): «Entonces salió Satanás de la presencia de Jehová e hirió a Job con una sarna maligna desde la planta del pie hasta la coronilla de la cabeza». Los autores propusieron que la patogenia podría estar en relación con un fallo de la inmunidad local bacteriana y, posiblemente, con alteraciones de los mediadores de la respuesta inflamatoria aguda. En 1972, Buckley et al⁸ son los primeros autores en comunicar en estos pacientes la existencia de unos niveles séricos de IgE excepcionalmente elevados. Los mismos autores señalan que las concentraciones del resto de inmunoglobulinas (IgA, IgM, IgG, IgD) estaban dentro de la normalidad. Estos datos son corroborados dos años después por Hill et al^{3,9} quienes, además, describen un defecto en la quimiotaxis de los neutrófilos. En 1999 se establece de forma definitiva por Grimbacher et al⁵ la forma de transmisión del HIES clásico. Realizaron un estudio detallado de 30 pacientes (incluyendo 6 casos familiares) y demostraron que existía una herencia autosómica dominante con penetrancia variable. En 2006, Minegishi et al¹⁰ identifican una mutación homocigota del gen de la tirosin-kinasa 2 (TyK2) en un paciente diagnosticado de HIES con un patrón inusual de susceptibilidad a infecciones por virus y bacterias intracelulares. En 2007, Minegishi et al¹¹ y Holland et al¹² describen las mutaciones heterocigotas del gen de la proteína transductora de señal y activadora de la transcripción 3 (STAT3). La mayoría de los pacientes con HIES tendrían una mutación en el dominio de unión al ADN o en el dominio SH2¹¹. Finalmente, en 2008 se demuestra que estas mutaciones en STAT3 producen un déficit en la diferenciación de las células Th17^{13,14}.

Diagnóstico

El diagnóstico clínico de HIES se establece mediante manifestaciones clínicas y parámetros de laboratorio compatibles. El diagnóstico de certeza se realiza con la detección de las mutaciones del gen de la proteína STAT3 y la cuantificación de las células Th17. Sin embargo estas técnicas solo están disponibles en centros de referencia. Se ha sugerido¹⁴ la cuantificación de la producción de interleucina 17 (IL-17) por las células T CD4⁺ y células T CCR6⁺ CD4⁺ (células Th17) como técnicas relativamente más rápidas y sencillas.

Manifestaciones infecciosas e inmunológicas

Se aceptan dos formas de HIES (tabla 2). La tipo 1 o HIES clásico tiene manifestaciones multisistémicas inmunes y otras epiteliales (dentarias) y mesenquimales (óseas y del tejido conjuntivo). La forma tipo 2 está limitada a las alteraciones del sistema inmune¹⁶.

En general, *Staphylococcus aureus* es la bacteria más frecuentemente aislada en las muestras microbiológicas de estos pacientes. Por tanto, la mayor parte de las infecciones piógenas pulmonares en HIES están producidas por esta bacteria. También *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza* o enterobacterias pueden ser aisladas durante los episodios infecciosos. Las infecciones tienen tendencia a formar abscesos y pneumatoceles o quistes pulmonares, que pueden sobreinfectarse por *Aspergillus fumigatus*, *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes o *Mycobacterium non-tuberculosis complex*¹⁷.

Los pacientes, además, sufren infecciones cutáneas, de curación lenta, recurrentes, con frecuencia periorales, con tendencia a la fistulización y formación de abscesos. También tienen infecciones fúngicas muco-cutáneas, principalmente por *Candida* spp., como vulvovaginitis, onicomicosis y aftas. Con menor frecuencia pueden padecer histoplasmosis diseminada y criptococosis, típicamente de localización en lengua o intestino. Las neumonías por *Pneumocystis jiroveci* también han sido descritas, tanto en niños de corta edad (de curso similar a los niños con infección congénita por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]) como en adultos¹. Ocasionalmente se han descrito infecciones por *Nocardia* spp. y el bacilo de Calmette-Guérin tras vacunación antituberculosa.

Con frecuencia, las infecciones tienen escasos signos inflamatorios tanto locales (calor, enrojecimiento...) como sistémicos (fiebre, niveles de proteína C reactiva no muy elevados...). Esta es la razón por la que a los abscesos cutáneos se les denomina «fríos».

Los niveles en sangre de IgE total están muy elevados (más de 2.000 UI/ml), con eosinofilia variable¹⁵. Sin embargo, algunos pacientes pueden presentar niveles de IgE total dentro de la normalidad tras varios años de evolución de la enfermedad¹. La eosinofilia es relativamente frecuente, pero no se correlaciona con los niveles séricos de IgE. Aunque los niveles del resto de las inmunoglobulinas suelen ser normales, algunos pacientes pueden presentar

Tabla 2 Principales características comparadas de las dos clases de HIES

Tipo	Mutación (tipo)	Citocina	Manifestaciones inmunes	Manifestaciones somáticas
HIES tipo 1	STAT3 (AD) Espontáneas (>90%)	IL-17, IL-22	Pneumatocele, abscesos cutáneos y pulmonares (principalmente <i>S. aureus</i>)	Alteraciones esqueléticas y del tejido conectivo
HIES tipo 2	Deficiencia TYK2 (AR) Familiar	IL-12 e IFN α	Infecciones virales (<i>Molluscum contagiosum</i> , herpes simples virus) Infecciones micobacterias Ausencia de pneumatocele	Ausentes

AD: autosómica dominante. AR: autosómica recesiva.

Fuente: Minegishi Y¹⁵.

déficits ligeros. El fenotipo de los linfocitos² muestra a menudo un disminución de las células T de memoria CD45RO+.

Los pacientes con HIES tienen una incidencia mayor de linfoma no Hodgkin, principalmente extranodal y B de células grandes^{2,18}. También se han comunicado casos de leucemia, cáncer de vagina, hígado y pulmón¹.

Manifestaciones no inmunológicas

El paciente tiene con frecuencia un aspecto característico: puente nasal ancho y asimétrico y ojos hundidos con frente prominente⁵. La piel de la cara tiene un aspecto poroso y tosco. Esto hace que los pacientes con HIES se parezcan más entre sí que a otros miembros no afectados de su misma familia. Entre las alteraciones dentales destaca la retención prolongada de la primera dentición, la depresión central de la lengua y la prominencia central y en banda del paladar. Las malformaciones músculo-esqueléticas incluyen la hiperextensión articular y escoliosis; osteopenia y osteoporosis; fracturas patológicas en huesos largos, costillas y pelvis; la craneosinostosis y malformación de Chiari tipo I (herniación de la tonsila cerebelosa en el agujero magno), que, en general, no requieren cirugía². Recientemente se ha descrito la presencia de aneurismas en las arterias coronarias¹⁹ en un paciente con HIES e infarto agudo de miocardio. Las dilataciones vasculares suelen ser asintomáticas en la edad adulta y también pueden afectar a otros territorios¹ (carótidas, arteria cerebral media, coronarias).

La disfunción esofágica está poco descrita en esta enfermedad¹. Los síntomas incluyen episodios de impacción y disfagia para pastillas o grandes cantidades de comida. Pueden desarrollarse divertículos esofágicos y estrechamientos que precisen procedimientos de dilatación.

Genética

Minegishi et al describen en 2006^{10,15} la deficiencia de TYK2 como la causa molecular de HIES tipo 2 (AR-HIES) en un paciente con especial susceptibilidad de las infecciones intracelulares. El paciente descrito era hijo de padres consanguíneos y homocigoto para la delección de 4 pares de bases en el codón del gen de TYK2 (locus 19p13.2). TYK2 es uno de los miembros principales de la familia de cinasas tipo Janus (JAK), que regulan la señalización de numerosas citocinas. La deficiencia de TYK2 es una mutación en heterozigosis con efecto dominante negativo y produce un defecto en la señal de transducción para interleucina 12 (IL-12) e IFN α . Experimentos de laboratorio indican que el déficit en la señalización de IL-12 altera la diferenciación de células Th1, produciéndose una tendencia dominante a la formación de células Th2. Esto produce una susceptibilidad especial a las infecciones por virus herpes simple tipo 1 (HSV-1), *Molluscum contagiosum* y por bacterias intracelulares. Esta puede ser la explicación más probable para la dermatitis atópica, el asma y los niveles elevados de IgE en los pacientes con déficit de TYK2¹⁵. Recientemente se ha descrito por Zhang et al²⁰ la mutación de DOCK8 (locus 9p24) como una nueva forma de transmisión de AR-HIES.

El estudio de Minegishi et al llevó, a través de estudios genéticos en pacientes con HIES clásico, a identificar

mutaciones autosómicas dominantes, negativas y heterozigóticas (AD-HIES) que afectaban al dominio de unión de STAT3 al ADN¹¹. No se han encontrado mutaciones de este gen en los padres de los casos esporádicos, lo que demuestra la relativa frecuencia de mutaciones de novo. Por tanto, la mayoría de los casos de HIES aparecen de forma espontánea: pueden existir mutaciones nuevas o aún no estudiadas. STAT3 se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma 17, en la posición 21 (17q21). Se han descrito más de cien mutaciones heterocigóticas de STAT3 que afectan tanto al dominio de unión al ADN como de transactivación¹⁵. Además, pueden existir pacientes que presenten características incompletas, e incluso un 5% de todos los casos que cumplen criterios de AD-HIES, no tienen mutaciones en loci de STAT3. Esto sugiere la presencia de otros loci genéticos aún no identificados.

Una de las dos pacientes de la descripción original del HIES por Davis et al⁷ permanecía viva en 2007, con 50 años de edad. Se le realizaron estudios genéticos tanto a ella como a uno de sus tres hijos y a un nieto de 8 meses. En todos se demostró la mutación R382W, una de las más frecuentes, del dominio de unión al ADN del gen STAT3²¹. El hijo afecto murió a los 29 años. El primer hijo de la paciente murió a los 3 días del parto de neumonía y sepsis por *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter*.

El periodo óptimo para la determinación del riesgo genético y la discusión de la viabilidad del feto es antes del embarazo. Si ninguno de los padres de un caso probado de AD-HIES con sintomatología clínica evidente está afectado, es probable que se trate de una mutación *de novo*. Se recomienda ofrecer consejo genético a los adultos jóvenes afectados de AD-HIES²².

Patogénesis

Las células Th17 son un subtipo de células T-helper recientemente identificado y asociadas con varias enfermedades autoinmunes¹⁵ (esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal). Ambos tipos de mutaciones genéticas (deficiencia de TYK2 y alteraciones en STAT3) producen una diferenciación insuficiente de células Th17. Las células Th17 desempeñan un papel central en el reclutamiento de neutrófilos y en la secreción de beta-defensinas por las células endoteliales y epiteliales¹⁵. La deficiencia de estas citocinas es, en parte, responsable de las manifestaciones del HIES. Estas alteraciones podrían explicar algunos de sus aspectos clínicos a la luz de algunos estudios *in vitro* e *in vivo* en ratones^{12,15}:

La deficiencia de STAT3 en el epitelio pulmonar del ratón expuesto a hiperoxia causa excesiva inflamación y ensanchamiento del espacio aéreo. La deficiencia de STAT3 específica mieloide produce aumento de la mielopoyesis y eosinofilia.

La delección de STAT3 se asocia a la generación de osteoclastos, osteopenia de fenotipo osteoporótico y niveles más elevados de reabsorción ósea.

La unión del ligando del receptor para la interleucina 22 (IL-22R), expresado en las células epiteliales, incluyendo las de la piel y el pulmón, genera la expresión de beta-defensinas mediada por STAT3. La disminución de la producción de defensinas en la piel y el pulmón puede explicar los abscesos en piel y pulmón característicos del

HIES. Además existe una alteración en la estimulación de la producción del factor antiestafilocócico del epitelio bronquial y los queratinocitos, lo que explicaría la restricción de las infecciones por *Staphylococcus aureus* a estos órganos.

Los ratones sin la cadena α del receptor IL-21 (IL-21R) tienen niveles séricos elevados de IgE, que pueden estar relacionados con el papel de STAT3 en la vía de señalización de IL-21R.

Las células Th17 expresan en su superficie el receptor CCR6 y secretan o inducen la producción de IL-17, IL-21, IL-22 y IL-23R. Todas estas moléculas han sido identificadas como claves en la inflamación y el daño tisular en varios modelos animales^{23,24}.

Diagnóstico diferencial

Algunas enfermedades presentan ciertas características clínicas y/o niveles elevados de IgE total, por lo que pueden ser confundidas con el HIES. Estas entidades son las siguientes:

Dermatitis atópica. Es el diagnóstico diferencial principal, ya que las lesiones cutáneas presentan un aspecto similar. Sin embargo, las lesiones de la dermatitis atópica son supurativas y, con frecuencia, están sobreinfectadas, mientras que en el HIES se observan forúnculos y abscesos cutáneos. Aunque algunos pacientes pueden tener cifras elevadas de IgE total y carecen del aspecto y las alteraciones músculo-esqueléticas del HIES.

Síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS). Es un trastorno asociado al cromosoma X que se produce por mutaciones en el gen WAS. Pueden tener eccema y cifras elevadas de IgE total. No suelen tener abscesos. Los pacientes con WAS tienen complicaciones hemorrágicas (diarrea sanguinolenta, sangrados en el sistema nervioso central...) secundarias a plaquetopenia y disfunción plaquetaria (típicamente trombocitopenia con plaquetas pequeñas). Tienen, además, mayor predisposición a padecer linfomas y enfermedades autoinmunes.

Enfermedades crónicas granulomatosas. Los pacientes no desarrollan quistes pulmonares, a pesar de la frecuencia elevada de infecciones por *Staphylococcus aureus*. Los granulomas afectan a diversos órganos de la economía del cuerpo.

Inmunodeficiencia combinada severa (SCID). Los pacientes pueden tener un rash cutáneo descamativo, aunque distinguible y de menor severidad que en el HIES. En general no presentan niveles séricos elevados de IgE total.

Síndrome de Omenn²⁵. Es una variante de SCID. Se trata de una enfermedad autonómica recesiva por mutaciones en los genes RAG1 o RAG2, DCLRE1C o IL2RG. Los niños presentan un eritroderma exudativo que semeja la enfermedad de injerto contra huésped observada en los trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas. Además tienen diarrea, retraso del crecimiento, adenopatías, hepatoesplenomegalia, hipereosinofilia periférica y niveles elevados de IgE total.

Síndrome de Netherton o Comèl-Netherton²⁶. Es una inmunodeficiencia primaria consecuencia de mutaciones autosómicas recesivas del gen SPINK-5. Se manifiesta por un eritroderma ictiosiforme, pelos en bambú (*tricorrhexis invaginata*), enteropatía con déficit de crecimiento, infecciones cutáneas recurrentes estafilocócicas y pulmonares y, a veces, eosinofilia periférica y cifras elevadas IgE total. El

diagnóstico se realiza con facilidad por microscopia capilar que demuestra la *tricorrhexis invaginata*.

Actitud terapéutica

Hoy en día no existe un tratamiento específico para el HIES. Se recomiendan medidas para el control y prevención de las infecciones.

1. Control de la dermatitis y el prurito. Baños frecuentes con cloro (de media a una taza de cloro por bañera de agua) o nadar frecuentemente en piscinas cloradas¹. También mantener una hidratación cutánea con aplicación de cremas emolientes. El uso de glucocorticoides sobre zonas inflamadas, pero no infectadas debe ser ponderado, pero nunca sistemático. Puede ser necesario la prescripción de antihistamínicos (antagonistas H1) para el control del prurito.
2. Tratamiento de las infecciones. Las infecciones bacterianas o fúngicas diseminadas se tratarán de forma agresiva, y siempre que sea posible, con estudios dirigidos a identificar el agente causal y su sensibilidad a los diferentes antimicrobianos. Ocasionalmente serán necesarios los drenajes o las resecciones quirúrgicas. En la prevención de las infecciones cutáneas estafilocócicas es útil una dosis única diaria de 400/80 mg de sulfametoxazol-trimetoprim (SMX-TMP): controla la aparición de abscesos cutáneos, sinusitis, otitis medias, infecciones respiratorias y neumonías. En general, el fluconazol es el agente de elección en las infecciones por *Candida* spp., debe utilizarse siguiendo las recomendaciones recogidas en las guías de práctica clínica de la infección por VIH. Las infecciones pulmonares por *Aspergillus* spp. precisan de una terapia intravenosa agresiva durante varios meses.
3. Control de las complicaciones pulmonares. La insuficiencia respiratoria se deberá manejar siguiendo las recomendaciones habituales para otras patologías. Los pacientes con quistes pulmonares deben ser monitorizados anualmente mediante estudios radiológicos y microbiológicos apropiados. Los pneumatoceles de gran tamaño deben de ser considerados como candidatos a cirugía programada de resección pulmonar.
4. Es importante controlar los niveles de calcio y vitamina D y usar suplementos orales ya que muchos pacientes presentan osteopenia y fracturas frente a traumatismos mínimos. El papel de los bifosfonatos está aún por explorar.
5. Antiagregación y/o anticoagulación. Se debe ofrecer a los pacientes con aneurismas significativos de arterias coronarias para prevenir eventos vasculares agudos. Se debe valorar el riesgo de hemoptisis en pacientes candidatos a anticoagulación oral.
6. Antagonistas de los receptores H2. Se han comunicado casos aislados de mejoría en pacientes tratados con cimetidina (modulación de la quimiotaxis). Este dato ha llevado a la realización de estudios randomizados con ranitidina.
7. Cromoglicato de sodio. Es capaz de inhibir la síntesis de IgE medida por células T. Existe escasa experiencia y la guías del *National Institute of Health* (NIH) no lo recomiendan en estos momentos.

8. Agentes biológicos. Se han utilizado en casos seleccionados los siguientes agentes: el IFN-gamma recombinante humano, rituximab y omalizumab. No se puede recomendar ninguno de estos agentes como tratamiento de primera línea del HIES. El papel del trasplante de médula ósea sigue siendo controvertido^{2,22}.
9. Inmunosupresores. El uso de ciclosporina A (3-5 mg/kg/día) no está actualmente recogido en las guías clínicas. Sin embargo, existen comunicaciones de casos con mejoría de quimiotaxis de los neutrófilos y descenso de las cifras de IgE sérica. Puede ser útil en pacientes con afectación muy severa que no responden a otras medidas.
10. Inmunoglobulinas. La infusión con inmunoglobulinas, tanto intravenosa como subcutánea, no ha demostrado ser efectiva. Existen comunicaciones esporádicas de mejoría de algunos pacientes, especialmente en aquellos que no alcanzaban niveles de anticuerpos tras vacunaciones específicas. No se han realizado estudios prospectivos y randomizados hasta la fecha.
11. El tratamiento de los linfomas de los pacientes afectados del HIES ha sido adecuado con las líneas de quimioterapia habituales.
12. Plasmaféresis. Su uso es anecdótico en casos aislados en los años ochenta del siglo xx. No está contemplada en las guías actualizadas del NIH.

La penetrancia de la enfermedad es completa y la variabilidad intrafamiliar es mínima. Por tanto, se debe ofrecer consejo genético a todos los pacientes. El riesgo de complicaciones durante embarazo debe ser informado a todas las pacientes con complicaciones pulmonares.

Áreas de incertidumbre

A pesar de la incidencia desconocida del HIES, en los últimos años se han producido espectaculares avances en el conocimiento inmunológico y genético de la enfermedad. Sin embargo, aparecen de forma aislada nuevos datos clínicos, que deben ser confirmados en estudios observacionales amplios. Por otra parte, la esperanza de vida ha aumentado en la población occidental, por lo que estos estudios pueden orientarnos hacia si un número mayor de pacientes (diagnosticados o no) llegan a la edad adulta (este punto es fundamental para la visión del internista dada la riqueza de la patología sistémica de estos pacientes). Aparte, no existe una terapia específica y desconocemos actualmente el papel de los anticuerpos monoclonales en esta enfermedad.

Actualmente existen en marcha 3 estudios registrados en Estados Unidos (www.clinicaltrials.gov) que pueden responder en los próximos años a estas preguntas. NCT00006150 es un estudio observacional sobre los aspectos clínicos y diagnósticos de HIES. NCT00260702 es un estudio fase I, intervencional, que ha completado el reclutamiento de pacientes en marzo de 2010, y que está diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de omalizumab (anticuerpo monoclonal dirigido frente a IgE) una vez cada 2 semanas hasta 6 dosis en pacientes con HIES. Actualmente los resultados se encuentran pendientes de publicación. El tercer estudio (NCT00527878) es un fase II, doble ciego, randomizado y cruzado, que trata de evaluar la eficacia de la

ranitidina para disminuir la frecuencia de infecciones en HIES a 5 años. Actualmente continúa en fase de reclutamiento y será evaluado en junio de 2011.

Guías clínicas

Grimbacher²⁷ desarrolló en 1999 un sistema de puntuación clínico (actualmente reconocido para AD-HIES). Con puntuaciones por encima de 14 puntos consideran al individuo como afectado. Esta escala ha sido recientemente revisada y validada por el grupo alemán de Schimke²⁸, señalando que una puntuación igual o superior a 40 tiene una elevada correlación con las alteraciones inmunológicas y genéticas descritas en pacientes con AD-HIES.

La guía clínica principal recoge las recomendaciones del grupo de trabajo del NIH en colaboración con la universidad de Washington, (GeneReviews: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=genet&part=higes>).

Existen enlaces, que se actualizan periódicamente, con la descripción de las mutaciones genéticas y las características clínicas, accesibles en PubMed y desarrollados en colaboración con la universidad John Hopkins:

1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/147060> (STAT3).
2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/611521> (TYK2).
3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/243700> (DOCK8).

Los laboratorios de referencia que ofrecen análisis genéticos para el HIES se encuentran en la siguiente dirección web: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests/lab/clinical_disease_id/298736?db=genetests. En Europa existen dos centros: Amsterdam (Países Bajos), Brno (República Checa), Unidad de inmunología del hospital Vall d'Hebron (Barcelona) y en el Royal Free Hospital de Londres (Gran Bretaña).

Conclusiones

Las mutaciones de STAT3 (OMIM 102582)²⁹ y el déficit de TYK2 (OMIM 611521)³⁰ y la mutación de DOK8 (OMIM 611432)²⁰ producen una incapacidad para generar suficientes células Th17 y, por tanto, secretar IL-17 e IL-22, que son esenciales en la producción de beta-defensinas por las células epiteliales y endoteliales.

Los pacientes con HIES tienen una esperanza de vida acortada. La causa principal de muerte en estos pacientes sigue siendo la insuficiencia respiratoria secundaria a las complicaciones de las infecciones pulmonares recurrentes, principalmente por *Pseudomonas* y *Aspergillus* spp.

El nuevo conocimiento de las mutaciones de la proteína STAT3 y las células Th17 ha permitido una mayor comprensión de la patogénesis, manifestaciones clínicas del HIES, así como la búsqueda de métodos diagnósticos y tratamientos para estos pacientes. Sin embargo, hoy en día, no existe una terapia génica dirigida para HIES. El diagnóstico de sospecha del HIES se debe basar en datos clínicos y en los niveles elevados de IgE total y, si es posible, realizar posteriormente la confirmación genética en centros de referencia. TMP-SMX es actualmente el agente de primera línea para el control de las infecciones pulmonares y cutáneas. Los agentes biológicos no deben utilizarse de forma rutinaria. Se recomienda

ofrecer consejo genético a los adultos jóvenes afectados de AD-HIES. Si ninguno de los padres tiene manifestaciones clínicas compatibles con HIES, puede que se trate de una mutación *de novo*.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Freeman AF, Holland SM. Clinical manifestations, etiology, and pathogenesis of the hyper-IgE syndromes. *Pediatr Res*. 2009;65:32R-7R.
- Paulson ML, Freeman AF, Holland SM. Hyper IgE syndrome: an update on clinical aspects and the role of signal transducer and activator of transcription 3. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008;8:527-33.
- Hill HR, Quie PG. Raised serum-IgE levels and defective neutrophil chemotaxis in three children with eczema and recurrent bacterial infections. *Lancet*. 1974;1:183-7.
- Donabedian H, Gallin JI. The hyperimmunoglobulin E recurrent-infection (Job's) syndrome: a review of the NIH experience and the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1983;62:195-208.
- Grimbacher B, Holland SM, Gallin JI, Greenberg F, Hill SC, Malech HL, et al. Hyper-IgE syndrome with recurrent infections - an autosomal dominant multisystem disorder. *N Engl J Med*. 1999;340:692-702.
- Van Scoy RE, Hill HR, Ritts RE, Quie PG. Familial neutrophil chemotaxis defect, recurrent bacterial infections, mucocutaneous candidiasis and hyperimmunoglobulinemia E. *Ann Intern Med*. 1975;82:766-71.
- Davis SD, Schaller J, Wedgwood RJ. Job's syndrome: recurrent, "cold", staphylococcal abscesses. *Lancet*. 1966;1:1013-5.
- Buckley RH, Wray BB, Belmaker EZ. Extreme Hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infection. *Pediatrics*. 1972;49:59-70.
- Hill HR, Ochs HD, Quie PG, Clark RA, Pabst HF, Klebanoff SJ, et al. Defect in neutrophil granulocyte chemotaxis in Job's syndrome of recurrent "cold" staphylococcal abscesses. *Lancet*. 1974;2:617-9.
- Minegishi Y, Saito M, Morio T, Watanabe K, Agematsu K, Tsuchiya S, et al. Human Tyrosine Kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity. *Immunity*. 2006;25:745-55.
- Minegishi Y, Saito M, Tsuchiya S, Tsuge I, Takada H, Hara T, et al. Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. *Nature*. 2007;448:1058-62.
- Holland SM, DeLeo FR, Eloumi HZ, Hsu AP, Uzel G, Brodsky N, et al. STAT3 mutations in the Hyper-IgE syndrome. *N Engl J Med*. 2007;357:1608-19.
- Milner JD, Brechley JM, Laurence A, Freeman AF, Hill BJ, Ellas KM, et al. Impaired T(H)17 cell differentiation in subjects with autosomal dominant hyper-IgE syndrome. *Nature*. 2008;452:773-6.
- Ma CS, Chew GYJ, Simpson N, Priyadarshi A, Wong M, Grimbacher B, et al. Deficiency of Th17 cells in hyper IgE syndrome due to mutations in STAT3. *J Exp Med*. 2008;205:1551-7.
- Minegishi Y. Hyper-IgE syndrome. *Curr Opin Immunol*. 2009;21:487-92.
- Brenner ED, Puck JM, Holland SM, Schmitt M, Weiss M, Frosch M, et al. Autosomal recessive hyperimmunoglobulin E syndrome: a distinct disease entity. *J Pediatr*. 2004;144:93-9.
- Merten DF, Buckley RH, Pratt PC, Effmann EL, Grossman H. Hyperimmunoglobulinemia E syndrome: radiographic observations. *Radiology*. 1979;132:71-8.
- Leonard GD, Posadas E, Herrmann PC, Anderson VL, Jaffe ES, Holland SM, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in Job's syndrome: a case report and literature review. *Leuk Lymphoma*. 2004;45:2521-5.
- Ling JC, Freeman AF, Gharib AM, Arai AE, Lederman RJ, Rosing DR, et al. Coronary artery aneurysms in patients with hyper IgE recurrent infection syndrome. *Clin Immunol*. 2007;12:255-8.
- Zhang Q, Davis JC, Lamborn IT, Freeman AF, Jing H, Favreau AJ, et al. Combined immunodeficiency associated with DOCK8 mutations. *N Engl J Med*. 2009;361:2046-55.
- Renner ED, Torgerson TR, Rylaarsdam S, Añover-Sombke S, Golob K, LaFlam T, et al. STAT3 mutation in the original patient with Job's syndrome. *N Engl J Med*. 2007;357:1667-8.
- Freeman AF, Davis J, Hsu AP, Holland SM, Puck JM. In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, editores. *Autosomal dominant hyper IgE syndrome*. *GeneReviews [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2010 Feb 23.
- Weaver CT, Hatton RD, Mangan PR, Harrington LE. IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages. *Annu Rev Immunol*. 2007;25:821-52.
- Bettelli E, Korn T, Kuchroo VK. Th17: the third member of the effector T cell trilogy. *Curr Opin Immunol*. 2007;19:652-7.
- Cassani B, Poliani PL, Moratto D, Sobacchi C, Marrella V, Imperatori L, et al. Defect of regulatory T cell in patients with Omenn syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:209-16.
- Renner ED, Hartl D, Rylaarsdam S, Young ML, Monaco-Shawver L, Kleiner G, et al. Comèl-Netherton syndrome defined as primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:536-43.
- Grimbacher B, Schäffer AA, Holland SM, Davis J, Gallin JI, Malech HL, et al. Genetic linkage of hyper-IgE syndrome to chromosome 4. *Am J Hum Genet*. 1999;65:735-44.
- Schimke LF, Sawalle-Belohradsky J, Roesler J, Wollenberg A, Rack A, Borte M, et al. Diagnostic approach to the hyper-IgE syndromes: immunologic and clinical key findings to differentiate hyper-IgE syndromes from atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:611-7.
- Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: 611521: 10/11/2007. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/611521>.
- Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: 147060: 01/07/2010. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/147060>.