

# **SÍNDROME DE HIPERINMUNOGLOBULINEMIA E: REPORTE DE CASO CLÍNICO**

**Universidad Católica de Cuenca – Ecuador, Carrera de Medicina Matriz**

## **Autores:**

María Vanessa Enderica Díaz

**Estudiante de la carrera de Medicina de la Universidad Católica de Cuenca**

[mvendericad29@est.ucacue.edu.ec](mailto:mvendericad29@est.ucacue.edu.ec)

**Orcid:** 0009-0009-6870-9183

Dr. Andrés Santiago Bueno Castro

**Docente Universidad Católica de Cuenca**

[andres.bueno@ucacue.edu.ec](mailto:andres.bueno@ucacue.edu.ec)

**Orcid:** 0009-0008-7581-4312

Dr. Pedro José Quizhpe Marín

**Hospital Vicente Corral Moscoso**

**Orcid:** 0000-0003-3337-7843

[pedroq\\_barcl@hotmail.com](mailto:pedroq_barcl@hotmail.com)

Dr. Francisco Faicán Benenaula

Instituto de Diagnostico por Imagen (IDI)

**Orcid:** 0000-0001-5339-7599

[franciscofaican@gmail.com](mailto:franciscofaican@gmail.com)

Juan Pablo Uyaguari

**Hospital San Juan de Dios**

**Orcid:** 0000-0001-5491-9782

[jpua0882@hotmail.com](mailto:jpua0882@hotmail.com)

## **RESUMEN**

El Síndrome de Hiperinmunoglobulinemia E (HIES) es una condición médica que puede ser esporádica o hereditaria. Consiste en múltiples inmunodeficiencia primarias superpuestas y se caracteriza por una tríada clásica de niveles elevados de

inmunoglobulina E (IgE), neumonías recurrentes y abscesos cutáneos. La prevalencia de esta patología es de 1/ 1.000.000 nacidos vivos.

#### **PALABRAS CLAVE**

Hiperinmunoglobulinemia/ Inmunoglobulina E/ pulmonar/ bronquiectasias

#### **ABSTRACT**

Hyperimmunoglobulinemia E Syndrome (HIES) is a medical condition that can be sporadic or inherited. It consists of multiple overlapping primary immunodeficiencies and is characterized by a classic triad of elevated immunoglobulin E (IgE) levels, recurrent pneumonias, and skin abscesses. The prevalence of this pathology is 1/1,000,000 live births.

#### **KEYWORDS**

Hyperimmunoglobulinemia/ Immunoglobulin E/ pulmonary/ bronchiectasis

**Objetivo:** Describir el caso clínico de un paciente con Síndrome de Hiper IgE que debutó en la adolescencia con afecciones cutáneas y respiratorias.

**Metodología:** estudio observacional – descriptivo con el reporte de un caso clínico cuya discusión se acompañó de bibliografía pertinente sobre el tema. Se realizaron búsquedas de artículos en bases científicas como PubMed, Elsevier y Springer, se tomaron en cuenta sólo aquellos artículos en idioma inglés y español, con años de edición posterior al 2018, y que pertenezcan a los cuartiles 1-4. En este trabajo se reporta el caso de un paciente masculino de 22 años de edad que ingresó por la consulta de neumología con un cuadro productiva de coloración amarillenta de un mes de evolución acompañada de disnea, después de realizarse pruebas diagnósticas de imagen, se obtuvieron como hallazgos bronquiectasias por lo que se inició la investigación etiológica de las mismas y posterior a esto se realizó el diagnóstico de Síndrome de Hiperinmunoglobulinemia E.

#### **INTRODUCCIÓN**

El síndrome de hiperinmunoglobulinemia E (HIES) fue descrito por primera vez por Davis y Wedgwood durante el año 1966 en dos niñas que padecían abscesos estafilocócicos recurrentes, neumonía y eccema de inicio neonatal, posterior a esto en el año 1972 fue caracterizado por Buckley quien encontró que estos abscesos y el eczema

crónico estaban asociados a concentraciones séricas excepcionalmente altas de IgE (1,2). Esta patología cuenta con una incidencia inferior al 0,001% y una prevalencia de 1 a 9 casos por cada 1.000.000 de habitantes, además, mantiene una relación hombre-mujer de 1:1, se ha reportado en distintos grupos étnicos y es susceptible de aparecer en generaciones subsecuentes dentro de una misma familia (1,3)

Esta inmunodeficiencia es de etiología desconocida, con impacto multisistémico, causada por mutaciones dominantes del gen que codifica la proteína transdutora y activadora de la transcripción (STAT-3), por lo que genera un déficit de células Th17, explicando así la susceptibilidad de estos pacientes a infecciones (4,5).

Este síndrome es un trastorno de inmunodeficiencia primaria caracterizado por una tríada de aumento de inmunoglobulina E, lesiones cutáneas e infecciones en el sistema respiratorio provocando neumatoceles y bronquiectasias, siendo estas las principales particularidades mediante las cuales se puede lograr un diagnóstico ya que la neumonía recurrente y la cicatrización anormal conducen a una destrucción severa del parénquima pulmonar (6,7). Se clasifica en dos tipos: I (autosómico dominante: irregularidad en diversos órganos) y II (autosómico recesivo: afecta directamente al sistema inmunitario, elevados niveles de IgE, infecciones en sistema respiratorio y piel) (8).

El HIES es difícil de diagnosticar puesto que no todos los pacientes muestran características evidentes, como resultado de esto, los médicos pueden llegar a confundir HIES con infecciones pulmonares comunes, es por esto que llegar al diagnóstico resulta en un reto, además, el tratamiento para estos pacientes en la actualidad requiere un manejo multidisciplinario y el pronóstico aún está por indagar en su totalidad.

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 25 años de edad con antecedentes de neumonía complicada con empiema a los 6 años, durante su niñez y adolescencia historia de eccemas en miembros superiores a repetición, forúnculos recurrentes en región frontal y abscesos submentonianos. A los 14 años presenta nuevo cuadro de neumonía complicada con empiema con requerimiento de ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y cuadro de osteomielitis de columna dorsal por *Staphylococcus aureus*.

Acude a consulta de Neumología referido desde el servicio de Medicina Interna por presentar tos productiva de coloración amarillenta de un mes de evolución acompañada de disnea MMRC 1. Al examen físico saturando 90% aire ambiente, a la auscultación sibilancias en campo pulmonar derecho y murmullo vesicular conservado en ambos campos pulmonares. Se realiza una radiografía de tórax en la misma que se observa lesión cavitaria en campo pulmonar derecho, por lo cual se solicita Tomografía Computarizada (TAC) de tórax (figura 1).



Fig 1: Tomografía Axial Computarizada (TAC) reconstrucción  
multiplanar sagital.  
Recuperada del Sistema de Imagenología del HVCM

En la tomografía se reporta: bronquiectasias cilíndricas y variaciones localizadas en el lóbulo superior derecho, lóbulo medio y lóbulos inferiores de predominio derecho; se aprecia marcado engrosamiento peribronquial. Pequeña área de condensación en el segmento anterior del lóbulo superior derecho. Imagen cavitaria con bronquio de drenaje en el lóbulo superior derecho. No adenopatías mediastinales.

Posterior a esto se decide su ingreso hospitalario y se realiza broncoscopia con lavado alveolar de segmento superior derecho. En cultivos del lavado broncoalveolar se observa crecimiento de *Serratia marcescens* y *Staphylococcus aureus* multisensibles. Se inició antibioticoterapia por 14 días con levofloxacina y clindamicina con buena respuesta clínica, finalmente debido a la tos persistente se añade a la medicación un corticoide inhalatorio (Fluticasona) a una dosis de 250 mcg 1 puff cada 12 horas.

Ante la duda diagnóstica y como parte de la investigación etiológica de bronquiectasias, fueron solicitadas pruebas serológicas, reumatograma, inmunoglobulinas, dentro de los cuales se obtuvo una IgE de 2500 UI/ml (rango normal  $\leq 100$  UI/ml)

Finalmente, por los antecedentes de infecciones a repetición, tanto de piel como a nivel respiratorio acompañado de niveles de IgE elevados se establece un diagnóstico de Síndrome de Hiperinmunoglobulinemia E como causa de bronquiectasia, por lo que se decide derivar al servicio de Hematología, posterior a la valoración del paciente por parte de este servicio, sugiere iniciar tratamiento con inmunoglobulina G a dosis de 30 gr cada 4 semanas y dosis profiláctica de cotrimoxazol 3 veces a la semana.

Al finalizar el manejo multidisciplinario establecido por los servicios de Neumología y Hematología, el paciente mostró una evidente mejoría tanto de la función pulmonar como de la función radiológica (figura 2) por lo que se decide alta médica con seguimiento por consulta externa.



Fig 2: Tomografía Axial Computarizada (TAC)  
Recuperada del Sistema de Imagenología del HVCM

En la tomografía se reporta: disminución del engrosamiento peribronquial manteniéndose en el lóbulo medio. No se aprecia el área de condensación descrita en el estudio previo. La cavidad en el lóbulo superior con disminución de su tamaño en el estudio contemporáneo.

### **EVOLUCIÓN**

Actualmente, a los 25 años, el paciente se encuentra en buenas condiciones generales, persiste con lesiones cutáneas, sin embargo, se mantiene sin presentar nuevas exacerbaciones respiratorias y continúa recibiendo inmunoglobulina G mensual a una dosis de 600 mg/kg y se mantiene en seguimiento por parte de los servicios correspondientes.

## DISCUSIÓN

El síndrome de hiperinmunoglobulinemia E es una inmunodeficiencia primaria infrecuente, la misma se caracteriza por una tríada de niveles elevados de IgE, eccema e infecciones cutáneas y pulmonares, las mismas que resultan en el daño estructural del pulmón y una función pulmonar disminuida, estas manifestaciones según Kasuga et al. (9) son bastante comunes durante la niñez, mencionando que, antes de los 18 meses prácticamente la totalidad de pacientes con esta patología tienen dermatitis eczematosa de morfología pápulo-pustulosa tipo foliculitis, con frecuencia impetiginizada por *Staphylococcus aureus*, en cara, cuello, hombros, axilas y tronco, por lo que, las manifestaciones cutáneas suelen ser el primer hallazgo clínico para establecer el diagnóstico de esta patología, que es lo que sucedió con el paciente del caso clínico quien a sus 6 años debutó con lesiones cutáneas y un cuadro de neumonía complicada (9,10).

Mayne et al. (11) en su estudio denominado Hyper IgE syndrome: atopic dermatitis as first manifestation: Case report, menciona la asociación a mutaciones dominantes negativas en el gen STAT3, que es el encargado de participar en la señalización de citoquinas, factores de crecimiento y hormonas, la consecuencia de la pérdida de la función de este gen concluye en la interrupción de la diferenciación de los linfocitos T helper 17 (11,12).

Cedano et al. (13) menciona que los queratinocitos humanos y las células epiteliales bronquiales dependen profundamente de la acción sinérgica de los linfocitos Th17 para la producción de factores antiestafilocócicos, incluidas las quimiocinas reclutadoras de neutrófilos y los péptidos antimicrobianos, perdiendo de esta manera la facultad de actuar contra bacterias como *Staphylococcus aureus* y hongos como *Candida albicans*, dando respuesta al porqué las infecciones bacterianas ocurren selectivamente en la piel y los pulmones de los pacientes con HIES (13).

El diagnóstico de esta patología se fundamenta en los hallazgos clínicos, pruebas de laboratorio que en la mayoría de casos incluyen niveles de eosinofilia elevados en aproximadamente el 90% de los pacientes y niveles marcadamente altos de IgE, que es lo que se pudo observar en los exámenes de laboratorio del paciente, además se puede hacer uso de pruebas genéticas para confirmar este síndrome en el caso de que estén

disponibles, Shimizu et al. (14) menciona que el diagnóstico suele ser tardío debido a que las infecciones suelen ser de curso afebril y sin signos de inflamación, sin embargo, Toribio et al (15) alega que la neumonía recurrente es la manifestación pulmonar más frecuente y con la que se puede iniciar un diagnóstico, ya que estas lesiones llegan a evolucionar con daño irreversible, causando lesiones como neumatoceles y bronquiectasias pulmonares, que es lo que sucedió con el paciente del caso clínico mencionado, donde observamos que la TAC de tórax reporta bronquiectasias que fueron la base para iniciar la investigación diagnóstica de HIES (14,15).

En la actualidad no existe un tratamiento específico para estos pacientes y solo se hace uso de tratamientos sintomáticos, sin embargo, el manejo de inicio es antibioticoterapia empírica de amplio espectro que cubra MRSA y reemplazo de inmunoglobulina intravenosa a altas dosis (IGIV) (15). Este tratamiento coincide con el manejo que se le dio al paciente ya que se inició de manera oportuna antibioticoterapia y posterior al diagnóstico se inició la terapia de inmunoglobulina intravenosa a dosis de 30 gr cada mes.

En cuanto al tratamiento profiláctico, es importante mencionar la adecuada humectación de la piel con cremas emolientes, antihistamínicos y corticoides tópicos; respecto a las infecciones cutáneas y respiratorias se puede hacer uso de cotrimoxazol (2,5 mg/kg del componente trimetoprima dos veces al día) ya que ha demostrado ser útil disminuyendo la incidencia anual de infecciones y a su vez, parece aumentar la supervivencia de los pacientes, no obstante, varios estudios mencionan que al no haber realizado ensayos controlados sobre la duración y la frecuencia del tratamiento profiláctico, esta depende del médico y el estado del paciente; al momento el paciente del caso clínico se ha mantenido usando cotrimoxazol 3 veces a la semana y no ha presentado nuevas lesiones cutáneas (15,16).

Finalmente, el manejo de estos pacientes se debe realizar en conjunto con un equipo multidisciplinario, ya que estos pacientes suelen presentar comorbilidades y pueden desarrollar múltiples complicaciones y causar la muerte, por lo que el pronóstico es incierto y es totalmente dependiente del diagnóstico temprano y el tratamiento adecuado y oportuno, como es el caso del paciente, quien se ha tenido una buena evolución y se mantiene cumpliendo su tratamiento. Actualmente, se han mencionado investigaciones

sobre el uso de trasplante de médula con el fin de que estos precursores hematopoyéticos regulen las alteraciones provocadas por la respuesta inmune alterada, además, otra opción terapéutica en estudio es el trasplante de pulmón, sin embargo, es factible sólo en aquellos casos en los que el paciente está estable inmunológicamente y no presente alguna infección (14,16).

## CONCLUSIÓN

En conclusión, el Síndrome de Hiperinmunoglobulinemia E es una inmunodeficiencia primaria poco común, se caracteriza por niveles elevados de IgE e infecciones cutáneas y pulmonares, las mismas que terminan tanto en daño funcional como estructural para los pulmones, resultado de una mutación asociada al gen STAT3.

Es importante tener en cuenta que esta patología es infrecuente por lo que es necesario determinar las distintas manifestaciones clínicas que presentan estos pacientes desde la niñez e incluso desde la lactancia, en algunos casos los pacientes no presentan sintomatología alguna y se llega al diagnóstico de manera incidental, sin embargo, la mayoría inician con manifestaciones cutáneas y respiratorias desde edades tempranas, como es la del caso reportado.

Por lo tanto, el HIES aún resulta un reto diagnóstico en el entorno de la salud debido a su alta complejidad, por lo que, se necesita establecer un manejo integral y multidisciplinario para tratar a los pacientes que padezcan de esta patología, por lo mencionado, es necesario que tanto el personal médico como investigadores continúen estudiando los distintos métodos diagnósticos y terapéuticos posibles para las distintas complicaciones que padecen estos pacientes, todo esto con la finalidad de mejorar la calidad de vida de los mismos.

## **Financiamiento**

La presente revision bibliografica fue autofinanciada por los autores de la misma.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Minegishi Y. Hyper-IgE syndrome, 2021 update. *Allergol Int.* 2021;70(4):407-14.
2. Peirola A, Verolet C, Ranza E, Rohr M, Laurent M, Ruchonnet-Metrailler I, et al. Hyper-IgE syndrome presenting with early life craniosynostosis in monozygotic twin sisters. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol.* 2023;34(4):e13944.
3. Gharehzadehshirazi A, Amini A, Rezaei N. Hyper IgE syndromes: A clinical approach. *Clin Immunol.* 2022;237:108988.
4. Tsilifis C, Freeman AF, Gennery AR. STAT3 Hyper-IgE Syndrome—an Update and Unanswered Questions. *J Clin Immunol.* 2021;41(5):864-80.
5. Zhao R, Wang C, Sun C, Jiang K, Wu S, Pan F, et al. A Novel STAT3 Mutation in a Patient with Hyper-IgE Syndrome Diagnosed with a Severe Necrotizing Pulmonary Infection. *J Asthma Allergy.* 2021;14:219-27.
6. Qiu MZ, Zhang H, Wu D, Chen RC, Chen SZ, Wang LW. [Hyper-IgE syndrome in adults characterized by disseminated mixed infection: a case report and literature review]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi Zhonghua Jiehe He Huxi Zazhi Chin J Tuberc Respir Dis.* 2022;45(6):546-51.
7. Romano R, Borrelli M, Cirillo E, Giardino G, Spadaro G, Crescenzi L, et al. Respiratory Manifestations in Primary Immunodeficiencies: Findings From a Pediatric and Adult Cohort. *Arch Bronconeumol.* 2021;57(11):712-4.
8. Bergerson JRE, Freeman AF. An Update on Syndromes with a Hyper-IgE Phenotype. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2019;39(1):49-61.
9. Kasuga K, Nakamoto K, Doi K, Kurokawa N, Saraya T, Ishii H. Chronic pulmonary aspergillosis in a patient with hyper-IgE syndrome. *Respirol Case Rep.* 2022;10(1):e0887.
10. Tavassoli M, Abolhassani H, Yazdani R, Ghadami M, Azizi G, Abdolrahim Poor Heravi S, et al. The first cohort of Iranian patients with hyper immunoglobulin E syndrome: A long-term follow-up and genetic analysis. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol.* 2019;30(4):469-78.
11. Mayne. [Hyper IgE syndrome: atopic dermatitis as first manifestation. Case report] - PubMed [Internet]. [citado 4 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34309321/>
12. Bhutani N, Sharma U, Kumar A, Kajal P. Pediatric hyperimmunoglobulin E syndrome (Job's syndrome) with STAT3 mutation: A case report. *Ann Med Surg.* 2021;66:102452.
13. Cedano J, Bendaram SR, Ejikeme C. HYPERIMMUNOGLOBULIN E SYNDROME ASSOCIATED WITH PULMONARY ABSCESS IN PATIENT

STATUS POST PNEUMONECTOMY: COMPLICATED “JOB”. CHEST. 2020;158(4):A1995.

14. Shimizu D, Otani S, Sugimoto S, Yamamoto H, Tomioka Y, Shiotani T, et al. Lung Transplantation for Bronchiectasis Due to Hyperimmunoglobulin E Syndrome. *Ann Thorac Surg.*2022;113(4):e251-3.
15. Toribio-Dionicio C, Cubas-Guzmán D, Guerra-Canchari P, García-Sánchez V, Córdova-Calderón W. Pulmonary Infections and Surgical Complications in a Young Girl with Signal Transducer and Activator of Transcription 3 Loss-of-Function Mutation Hyperimmunoglobulin E Syndrome: A Case Report. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2021;34(1):33-7.
16. Cruz-Portelles A, Estopiñan-Zuñiga D. A new case of Job’s syndrome at the clinic: A diagnostic challenge. *Pulmonology.* 2014;20(2):107-10.