



Enfermedad alérgica con hiperproducción de IgE. Propuesta de nueva denominación para una enfermedad alérgica confundida con inmunodeficiencia

Gerardo López Pérez,* Susana García-Pavón Osorio,** Adriana Morales Vásquez,** Marco Antonio Yamazaki Nakashimada***

RESUMEN

En las enfermedades sindrómicas que cursan con elevada producción de IgE debe realizarse el diagnóstico diferencial entre alergia, inmunodeficiencia e incluso autoinmunidad. Este artículo describe las manifestaciones clínicas de los pacientes alérgicos con concentraciones elevadas de IgE que se atendieron en el servicio de alergia del Instituto Nacional de Pediatría y que no cumplieron los criterios para diagnosticarles alguna enfermedad inmunológica no atópica, como el síndrome de hiper-IgE (síndrome de Job). Se describen, además, las características estructurales y los factores que participan en la regulación de la síntesis de la IgE. Finalmente, se propone que a la enfermedad alérgica con manifestaciones principalmente en la piel, donde las concentraciones de IgE son mayores a 2,000 UI/mL y no hay infecciones recurrentes o abscesos cutáneos, se le denomine *enfermedad alérgica con hiperproducción de IgE*.

Palabras clave: IgE, inmunorregulación de la IgE, enfermedad alérgica, hiperproducción de IgE, síndrome de hiper-IgE.

ABSTRACT

Within the variety of diseases in which there is an excessive production of immunoglobulin E (IgE), clinicians have the dilemma to establish a differential diagnosis between allergy, immunodeficiency and even autoimmunity. In the present study the clinical manifestations of allergic patients who presented very high levels of IgE and who were taken care of in the Allergy Service of the National Institute of Pediatrics and did not show criteria to be identified as carriers of some non-atopic immunological disease (eg. Hyper-IgE syndrome), are described. In addition, the regulation and synthesis of IgE is presented. The authors propose that the presence of an allergic entity with or without skin manifestations without any history of recurrent infections or cutaneous abscesses, should be named *allergic disease with hypersynthesis of IgE*, in which the levels of IgE are greater than 2,000 UI/mL.

Key words: Immunoglobulin E, allergic disease, hypersynthesis of IgE, hyper IgE syndrome.

El descubrimiento de la IgE se atribuye a Johanson e Ishizaka, quienes el trabajar separadamente describieron en 1967 un nuevo isotipo de anticuerpo.¹ Este anticuerpo tiene vida media muy corta (menos de un

día) y concentración sérica muy baja, pero es de gran importancia biológica. Se compone de dos cadenas ligeras (L) y dos cadenas pesadas (H); cada una está formada por unidades de 110 aminoácidos, denominados dominios de la inmunoglobulina, enlazadas de modo covalente mediante puentes disulfuro. Cada cadena L tiene un dominio terminal-N variable (V_L) y un dominio constante (C_L), mientras que las cadenas H tiene un dominio terminal-N variable (V_H) y cuatro dominios constantes (C_H) que diferencian a la IgE de otros isotipos de inmunoglobulinas. La clase de anticuerpo está determinada por la secuencia C_H , que se designa como C_{μ} , C_{δ} , C_{γ} , C_{α} y C_{ϵ} , para denominarlas IgM, IgD, IgG, IgA e IgE, respectivamente (figura 1).²⁻⁴

* Servicio de alergia.

** Alergóloga-inmunóloga, pediatra, egresada del Instituto Nacional de Pediatría.

*** Servicio de inmunología.
Instituto Nacional de Pediatría.

Correspondencia: Dr. Gerardo López Pérez. Av. Canal de Miramontes 2044, colonia Educación, CP 04400, delegación Coyoacán, México, DF, México. E-mail: apiger@prodigy.net.mx
Recibido: junio, 2007. Aceptado: junio, 2007.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicas.com.mx

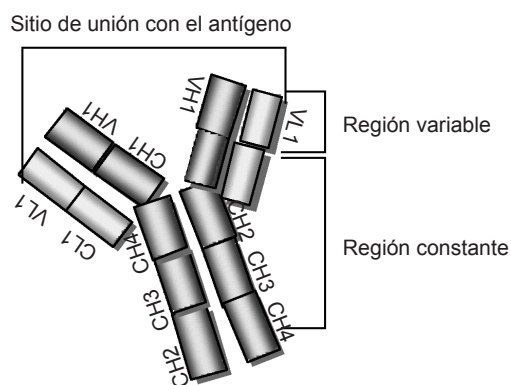


Figura 1. Estructura de la IgE.

SÍNTESIS E INMUNORREGULACIÓN DE LA IgE

Una vez que la célula presentadora de antígeno procesa un alérgeno y presenta su epítipo a un linfocito T, junto con el complejo principal de histocompatibilidad clase II (MHC II) a una célula T CD4⁺ con fenotipo Th₂, produce las citocinas IL-4 e IL-13.

La maduración del linfocito B y el cambio de isotipo de IgM a IgE se logra a través de la participación del receptor que liga a la IL-4 e IL-13. Éste es un receptor heterodímero compuesto por una cadena α y una cadena común γ . La primera tiene especificidad para ligar exclusivamente a la IL-4 (IL4R α) e independientemente a la IL-13 (IL-13R α); la segunda (cadena γ) también liga ambas citocinas. Éstas originan una señalización intracelular que se inicia a través de la *tirosincinasa de Janus*, que mediante la fosforilación produce señales transductoras y de activación de otra molécula conocida como STAT 6. Ésta penetra al núcleo y activa la transcripción germinal del dominio constante de la cadena ϵ y a la citidín-deaminasa que regula la modificación del ADN. Todo esto significa un paso crítico para el cambio del isotipo.²⁻⁷

Además de la participación de las citocinas producidas por el linfocito Th₂, son necesarias diversas señales que proceden de la interacción entre los linfocitos T y B, en donde intervienen el CD40 ligando del linfocito T y el CD40 de la superficie del linfocito B, entre otras moléculas coestimuladoras (figura 2).³⁻⁷

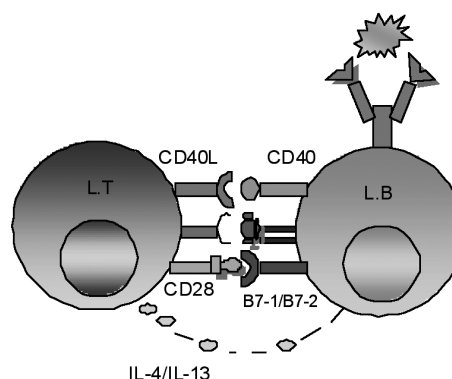


Figura 2. Cambio de isotipo de IgM a IgE.

RESPUESTA EFECTORA DE IgE

La unión de la IgE con el antígeno se realiza con la participación de los dominios terminales-N variables de las cadenas ligera y pesada (V_L y V_H), mientras que los sitios de unión a los receptores celulares (Fc ϵ RI y Fc ϵ RII) están constituidos por las regiones diméricas de las cadenas ϵ (Fc).^{5,6}

El fragmento Fc, de la molécula de IgE, puede ligarse con dos tipos de receptores de inmunoglobulinas: los receptores IgE de alta afinidad (Fc ϵ RI) y los de baja afinidad (Fc ϵ RII o CD23). El sitio de enlace para ambos está localizado en el dominio C ϵ 3 de la molécula de IgE.

La IgE se liga con el receptor de alta afinidad, localizado en los basófilos y las células cebadas, y desencadena la señal de transducción en cascada para liberar mediadores y citocinas, los cuales son responsables del cuadro de hipersensibilidad tipo I.^{1,7}

Los dos receptores para la IgE (alta y baja afinidad) se expresan en las células presentadoras de antígeno y facilitan la presentación de los alérgenos a las células T específicas.^{1,5,7} La primera demostración de que la IgE desempeña una función en la captura de antígenos, por las células presentadoras de antígeno, se encontró en los pacientes con dermatitis atópica: por un lado, la IgE podría unirse a las células epidérmicas de Langerhans mediante el receptor de alta afinidad y presentar el antígeno a los linfocitos T; y por otro, los linfocitos B expresan el receptor CD23

de modo constitutivo y éste puede ser inducido en la mayor parte de las células presentadoras de antígeno por la interleucina 4.⁵

Las concentraciones séricas de IgE son las más bajas de todas las inmunoglobulinas (50 a 200 ng/mL, en comparación con 10 mg/mL de la IgG de individuos sanos) y su vida media es de 1 a 5 días.^{4,5}

FACTORES DE REGULACIÓN EN LA SÍNTESIS DE IgE

Positivos

En algunos pacientes hay hiperproducción de IgE después de producirse alguna de las siguientes causas (cuadro 1).

Cuadro 1. Factores positivos de hiperproducción de IgE

<i>Causa</i>	<i>Mecanismo</i>
Polimorfismos en la vía IL-4/IL-13	Favorecen el cambio de isotipo
Corticoesteroides	Incrementan la expresión de CD40L
Participación de FALB y ligando inductor de proliferación	Favorecen el cambio de isotipo
EBV	Causa mimetismo de CD40 con la proteína 1 de la membrana del virus
C4	Mimetiza con CD40L en presencia de IL-4
Humo de cigarro	Estimulante policlonal de la IgE
<i>Staphylococcus aureus</i>	Superantígeno
Defecto en la respuesta del LT a la IL-12	Disminuyen la producción de IFN- γ con predominio de interleucinas Th ₂

1) Interacción entre los diferentes polimorfismos en la vía de interleucina 4-interleucina 13 compuesta de IL-4, IL-13, IL-4R α y STAT6. Estos polimorfismos pertenecen a un nucleótido simple aislado y se han observado en diferentes poblaciones. Los efectos combinados de los cuatro polimorfismos exceden el efecto de cada uno por separado.

2) La alteración en un aminoácido (Ile 50 Val), en la parte extracelular del receptor de IL-4R α , aumenta la activación de STAT6 y la producción de la IgE.^{2,3,8}

3) La administración de corticoesteroides puede inducir la síntesis de IgE, asociada con IL-4, por aumento en la expresión de CD40L en el linfocito T.

4) Cuando el factor activador del linfocito B (perteneciente a la familia TNF) y un ligando inductor de proliferación, expresado en los monocitos y en las células dendríticas, se ligan con sus receptores respectivos, en presencia de la interleucina 4, se favorece la producción de IgE.

5) El virus de Epstein Barr puede inducir de forma no específica un cambio de isotipo hacia la clase IgE, ya que existe un mimetismo de la molécula CD40 con la proteína 1 de la membrana del virus.

6) En la vía clásica del complemento (C4), una proteína reguladora liga proteínas que mimetizan CD40L en presencia de la IL-4. Esta interacción puede inducir la transcripción de C ϵ germinal y la expresión de activación inducida por citidin-diaminasa, causando un cambio de isotipo de clase hacia inmunoglobulina E.¹

7) Efecto de otros estimulantes policlonales de la IgE, como el humo del cigarro y las enterotoxinas de *Staphylococcus aureus* que participan algunas veces como superantígenos.⁹

8) Un defecto en la respuesta del linfocito T a la interleucina 12, que disminuye la producción del IFN- γ y, por consiguiente, un predominio de secreción de interleucinas Th₂. Este es uno de los múltiples defectos inmunológicos en el síndrome de hiper-IgE, distinguido por eccema, elevadas concentraciones de IgE, e infecciones recurrentes.

Negativos

El cambio de isotipo de clase de IgE se reduce por los siguientes factores (cuadro 2).

1) El IFN- γ y la IL-21 inhiben el cambio de isotipo de clase IgE, debido a la suspensión del desarrollo de células Th₂, la supresión en la transcripción del C ϵ germinal o ambos.

2) Los receptores de superficie del linfocito B (CD45, CTLA4 y CD23) inhiben el cambio de isotipo de IgE hacia diferentes mecanismos: alteran la cascada de transducción de señal que lleva a la recombinación para el cambio de isotipo hacia la

Cuadro 2. Factores negativos de hiperproducción de IgE

<i>Causa</i>	<i>Mecanismo</i>
Citocinas: IFN- γ e IL-21	Inhiben las células Th ₂ suprimen la transcripción del C ϵ germinal
Receptores de superficie del linfocito B (CD45, CTLA4 y CD23)	Alteran la vía de señalización y el control por retroalimentación en la síntesis de IgE
Precusores mieloides de células dendríticas	Producen IL-12
Autoanticuerpos frente a IgE	Inhiben la producción de IgE

IgE, y el control por retroalimentación en la síntesis del anticuerpo.²

3) Los precusores mieloides de las células dendríticas producen grandes concentraciones de IL-12 que inducen una respuesta Th₁, mientras las células dendríticas plasmocitoides ocasionan bajas concentraciones de ésta, e inducen respuesta Th₂. Ahora se sabe que algunos subtipos de las células dendríticas tienen una plasticidad impresionante para dirigirse hacia los diferentes tipos de respuesta de linfocito T.¹

4) Hace poco se sugirió la generación de autoanticuerpos hacia a la IgE. Éstos no reconocen el anticuerpo unido a su receptor de alta afinidad en las células efectoras, pero sí reconocen a la IgE de membrana (IgEm) de los linfocitos B y a la IgE soluble. Dado que estos anticuerpos pertenecen a una subclase de IgG, se unirán a la IgE de membrana a través de su sitio de unión al antígeno e interaccionarán al mismo tiempo por su porción Fc con el CD32 de los linfocitos B. Este entrecruzamiento del receptor del linfocito B y de CD32 paraliza la producción de anticuerpos y, por lo tanto, de la IgE.

ENFERMEDADES NO ALÉRGICAS CON HIPERPRODUCCIÓN DE IgE

En los padecimientos de origen inmunológico e infeccioso se ha establecido que la hiperproducción de IgE corresponde a valores mayores de 2,000 UI/mL. Ejemplo de ellos son:

1) Inmunodeficiencias primarias (síndrome de Di George, de Ommen, de Nezelof, de Wiskott Aldrich, deficiencia selectiva de IgA).

- 2) Enfermedad injerto contra huésped.
- 3) Enfermedad de Hodgkin.
- 4) Fibrosis quística.
- 5) Enfermedad de Kawasaki.
- 6) SIDA.
- 7) Infecciones parasitarias.

En estas enfermedades la deficiencia parcial o total de los linfocitos T indica la falta de inmunoregulación de la IgE.^{4,10,11}

A continuación se describe el síndrome de hiper-IgE como una referencia, ya que en la práctica clínica representa un mayor reto diagnóstico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL CON EL SÍNDROME DE HIPER-IgE

Davis, Schaller y Wedgwood describieron este síndrome que se caracteriza por sinusitis, ecema crónico y abscesos recurrentes. Buckley, Gras y Belmaker lo relacionaron con elevadas concentraciones de IgE y lo llamaron síndrome de hiper-IgE.

También se le conoce como síndrome de Job. Es una inmunodeficiencia primaria con patrón de herencia autosómica dominante, de penetrancia variable o autosómica recesiva. En la bibliografía se reportan pocos casos. Sus características sobresalientes son infecciones sinopulmonares frecuentes de origen bacteriano o micótico y anomalías faciales, dentales y esqueléticas. Las concentraciones séricas de IgE son elevadas (arriba de 2,000 UI/mL); sin embargo, en ocasiones existen cantidades menores o cambian con el tiempo, incluso se normalizan en edades avanzadas. Puede observarse eosinofilia periférica, tendencia a la formación de neumatoceles y "abscesos fríos", denominados así por la ausencia de calor, signo clásico de inflamación.^{10,12-15}

Entre las características inmunológicas de los pacientes con síndrome de hiper-IgE, aunque inconstantes, se encuentran las siguientes:

1) Defectos en los linfocitos T con una respuesta anormal a la IL-12, producción defectuosa de la ci-

tocina IFN- γ ¹⁶ y desviación de Th₂, lo que favorece la producción de las IL-4 y 5.

2) Defecto en el receptor de la IL-4.¹⁰

3) Deficiente respuesta proliferativa de los linfocitos ante los antígenos (candidina, toxoide tetánico).

4) Pruebas cutáneas negativas de hipersensibilidad retardada (candidina, PPD).

5) Concentraciones elevadas de IgD y normales de IgM, IgA, IgG y subclases.

6) Respuesta pobre de los anticuerpos específicos contra polisacáridos del neumococo.

7) Respuesta quimiotáctica variable, de normal a disminuida.

8) Anticuerpos de IgE contra *Staphylococcus aureus* y *Candida albicans*.

9) Disminución de receptores C3b en neutrófilos, moléculas de adhesión L-selectina y TGF- β .^{12,14}

En este síndrome se manifiesta una dermatitis pruriginosa, casi siempre desde los primeros días o semanas de vida, cuya localización no suele ser la típica del eccema atópico;¹² es intensa o moderada y se confunde con éste. El exantema se inicia en la cara y piel cabelluda, y posteriormente se puede generalizar; son características las lesiones acneiformes purulentas.¹⁷ En la dermatitis atópica hay liquenificación con escamas abundantes; esta característica no es común en el exantema del síndrome de hiper-IgE.¹⁸ Después del periodo neonatal, las manifestaciones cutáneas del síndrome incluyen fisuras retroauriculares, foliculitis grave en las axilas e ingles y foliculitis, quizás ocasionada por *Pityrosporum* en el dorso superior, los hombros y la cara.¹⁷ Debido al defecto inmunológico, los pacientes pueden padecer candidiasis crónica en las uñas y mucosas.¹⁸ Las infecciones de la piel no son superficiales, como es usual en los atópicos, sino abscesos o forúnculos. En general, en el síndrome de hiper-IgE no existe antecedente de atopía familiar.¹⁶

La diferenciación con la dermatitis atópica se hace porque el régimen antiestafilocócico, a largo plazo, no sólo reduce las lesiones cutáneas, sino que impide la recurrencia de los abscesos y neumatoceles.^{19,20}

REPORTES DE CASOS DE LA ENFERMEDAD ALÉRGICA CON HIPERPRODUCCIÓN DE IgE

Se describen los casos de 29 pacientes diagnosticados con alguna enfermedad alérgica, en el servicio de alergia del Instituto Nacional de Pediatría, que tuvieron concentraciones de IgE superiores a 2,000 UI/mL, sin características del síndrome de hiperproducción de IgE, alguna inmunodeficiencia u afección.

Se analizaron los expedientes clínicos mediante la tabla de puntaje diseñada en los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos por Grimbacher y colaboradores (cuadro 3). El resultado indicó que ningún paciente reunía las características suficientes para el diagnóstico citado o alguna enfermedad parecida.

No tuvieron infecciones graves recurrentes, facies tosca o abscesos cutáneos; sin embargo, manifestaron más de una enfermedad alérgica en la mayoría de los casos. Los pacientes se trataron con medidas ambientales, farmacológicas e inmunoterapia (cuadros 4 y 5).

DISCUSIÓN

En los pacientes con lesiones cutáneas y concentraciones elevadas de IgE se considera el diagnóstico de dermatitis atópica y el de síndrome de hiperproducción de IgE. En ambos casos suelen desarrollarse infecciones cutáneas recurrentes y difíciles de tratar, como el molusco contagioso, herpes simple y varicela.

Algunas alteraciones inmunológicas relacionadas con el síndrome de hiperproducción de IgE son inconstantes y pueden manifestarse en pacientes con atopía sin inmunodeficiencia. La falta de una prueba diagnóstica definitiva hace que muchos niños, en particular aquellos con una variante atípica o incompleta del síndrome, se diagnostiquen en forma tardía o que algunos pacientes con alergia se diagnostiquen como portadores del síndrome.

Para establecer el diagnóstico exacto se utiliza la tabla de Grimbacher y colaboradores, que puntualiza la coexistencia o aparición de distintos factores

Cuadro 3. Puntaje para el diagnóstico del síndrome de hiperproducción de IgE

Hallazgos	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
IgE	<200	200-500			501 a 1000				1001 a 2000	> 2000
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				Presente					
Infección fetal	Ausente				Presente					
Eosinófilos	< 700			700/ 800			>800			
Erupción neonatal	Ausente				Presente					
Eccema	Ausente	Leve	Moderado		Grave					
Sinusitis u otitis	1 a 2	3	4 a 6		> 6					
Candidiasis	No	Oral/vaginal	Ungueal		Sistémica					
Dientes primarios retenidos	0	1	2		3				> 3	
Escoliosis (ángulo)	< 10 grados		10 a 14 grados		15 a 20 grados				> 20 grados	
Fracturas patológicas	0				1 a 2				> 2	
Hiperextensibilidad	Ausente				Presente					
Facies	Ausente		Incompleta			Presente				
Ancho nasal interalar	< 1DE	1-2 DE		> 2 DE						
Paladar alto	Ausente		Presente							
Anomalías en línea media	Ausente					Presente				
Linfoma	Ausente				Presente					
Puntaje a agregar por edad	> 5 años			2 a 5 años		1 a 2 años		< 1 año		

Menos de 20 puntos: diagnóstico poco probable. Entre 20 y 40 puntos: dudoso. Más de 40 puntos: diagnóstico probable.

clínicos y de laboratorio que integran el síndrome. Ésta se ha utilizado en los familiares de pacientes con síndrome de hiperproducción de IgE y la propuesta de los autores para el diagnóstico de “probable síndrome de hiperproducción de IgE” (15 puntos o más) es rápidamente alcanzada en los niños con eccema atópico clásico, eosinofilia e hiperproducción de IgE, pero sin inmunodeficiencia.¹⁶

Esta enfermedad se distingue por ausencia de síntomas atópicos de las vías respiratorias y ausencia de atopía familiar; sin embargo, se han encontrado concentraciones elevadas de IgE específica positiva a diferentes alérgenos inhalables y alimentarios. Es difícil precisar la función que desempeña en estos

pacientes, pero quizá se deba a una producción policlonal inespecífica sin relación clínica;^{10,16} no obstante, en la bibliografía se reportó el caso de un paciente con síndrome de hiperproducción de IgE con alergia a las proteínas de la leche de vaca.²¹

La elevada concentración en los pacientes alérgicos tiene una base genética, con un desequilibrio en los mecanismos de producción de IgE y ciertos estímulos provocados por parásitos o una exposición a alérgenos.

La descripción de los casos citados se refiere a pacientes atópicos que no reunieron los criterios para el síndrome de hiperproducción de IgE, pero tuvieron concentraciones mayores a 2,000 UI/mL, por lo que

Cuadro 4. Condiciones clínicas de los 29 pacientes atendidos en el INP con hiperproducción de IgE

Paciente	Edad al diagnóstico	Sexo	Antecedente de atopía	IgE sérica U/ml (normal: < 100)	Eosinófilos/μL (normal: < 700)	Enfermedad alérgica	Diagnósticos no alérgicos	Pruebas cutáneas	CPS	IgE específica	Score HIES	Evolución
1	5 a 7 m	M	(+)	5,840	400	RA/DA		DPT+++ DF+++ Gato++ Perro++	(-)	N.R	9	1 crisis de asma moderada con ltx específica. Buena evolución.
2	15 a 6 m	M	(+)	2,435	200	RA/AMP/DA		DPT++++ DF++++ Timoty++	(-)	N.R	9	Concluyó ltx específica. Buena evolución. Alta 3 años después de su diagnóstico.
3	9 a 4 m	F	(+)	14,332	100	RA		(-)	(-)	N.R	17	Buena evolución. Alta dos años después de su diagnóstico.
4	11 a 11 m	M	(+)	2,027	100	RA/DA/AMP		(-)	(-)	N.R	9	Buena evolución 1 año después del diagnóstico. Posteriormente, sin seguimiento.
5	4 a 5 m	M	(-)	9,410	500	RA/DA	Criptorquidia bilateral/trisomía 9 mosaico/ RPM/ ERGE	N.R	(-)	MAST DPT >100 DF >100	9	Tratamiento anti ERGE. Factor de transferencia. 1 crisis de asma moderada. No ltx.
6	11 a 11 m	M	(+)	5,743	800	RA/AMP	Disquinesia pilórica/esofagitis GIII	DPT++++ DF++++	(-)	N.R	12	1 crisis de asma moderada. Concluyó ltx específica. Buena evolución.
7	2 a 8 m	F	(+)	5,889	1,800	DA/AMP		DPT+++ DF+++	(-)	N.R	15	Una crisis de asma moderada. Con ltx específica. Buena evolución.
8	9 a 5 m	M	(-)	4,623	700	RA/AMP		(-)	(-)	N.R	15	1 crisis de asma moderada. Buena evolución.
9	14 a 3 m	M	(-)	2,614	600	RA/CA/DA		DPT++++ DF++++	(-)	N.R	9	Con ltx específica. Buena evolución.
10	8 a 10 m	F	(-)	5,023	1,000	RA/ALI/DAS		DPT++++ DF++++ Encino+++	(-)	N.R	15	Con ltx específica. Buena evolución.
11	6 a 10 m	M	(+)	2,046	500	RA/AMP		N.R	N.R	N.R	9	Buena evolución a 1 año de su diagnóstico. Posteriormente, sin seguimiento.
12	6 a 10 m	M	(+)	5,546	300	RA/AMP		DPT++++ DF+++ Gato++ Perro++	(-)	N.R	9	Una crisis de asma moderada. Con ltx específica. Buena evolución.
13	11 a 6 m	F	(-)	3,792	500	RA/ALI/urticaria y angioedema		DPT+++ DF+++	(-)	N.R	9	Concluyó ltx específica. Buena evolución. Alta del servicio.

Cuadro 4. Continuación

14	3 a 6 m	M	(-)	3,747	1,300	RA/DA/ ALP	DPT++++ DF++++ Franseria +++ Heliantus +++	(-)	N.R	15	Con ltx específica. Buena evolución.
15	9 a 4 m	M	(-)	2,296	300	RA	Po timpanoplas- tia izquierda	(-)	N.R	11	Con ltx específica. Buena evolución.
16	10 a	F	(-)	3,149	300	RA	IRCT/Hemodía- lisis/miocardio- patia dilatada	(-)	DPT 3 DF3	9	Sin ltx específica. Buena evolución.
17	2 a	M	(-)	2,116	200	URTICA RIA		(-)	N.R	9	Buena evolución. Posteriormente, sin seguimiento.
18	8 a	F	(+)	12,574	500	RA/AMP/DAS		(-)	DPT > 100 Leche 1.0 Huevo 0.4	9	Tratamiento con paidosiquiatría. Tratamiento con talidomida y factor de transferencia. ltx específica. Buena evolución.
19	2 a 10 m	M	(+)	3,060	100	RA/prurigo por insectos.	Acropustulosis infantil	(-)	DPT negativo DF negativo	9	Tratamiento con vacuna bacteria- na por 1 año. Buena evolución.
20	5 a 3 m	M	(+)	3,484	200	RA/ALI		(-)	N.R	9	Con ltx específica. Buena evolución.
21	12 a 3 m	F	(+)	5,078	200	RA/ALI/ DA	Fibroadenosis mamaria	(-)	DPT 2192. DF 396	9	Con ltx específica. Buena evolución.
22	11 a	M	(+)	49,560	200	DAS		(-)	Aspergillus clase 4 Fraxinus clase 4 Perro clase 4 Gato clase 4	9	Con ltx específica Buena evolución. Sin seguimiento 5 meses des- pués del diagnóstico.
23	7 a 10 m	M	(+)	3,906	700	RA/DA	ERGE Gilli, gas- troenteritis, intolerancia a la lactosa, síndro- me dismorfoló- gico, probable Di George con respuesta alteración a polisacáridos	(-)	DPT Negati- vo DF Negati- vo	11	Con ltx específica. Inmunostimulantes orales Factor de transferencia. Buena evolución.

Cuadro 4. Continuación

24	3 a 3 m	F	(-)	4,162	900	RA/ALI/ DAS	Po frenilecto- mia. Hipotiroidismo.	DPT +++ DF+++	(-)	N.R	17	Con Itx específica. Buena evolución.
25	9 a 6 m	F	(+)	3,346	1,300	RA/CA	Po tetralogía de Fallot CIV	DPT++++ DF+++	(-)	N.R	15	Con Itx específica. Buena evolución.
26	16 a	M	(+)	11190	0	DA/RA/ SMA		DT+++ DF+++ Amar, Holc, Lol, Frax, Thy	(-)	DPT DF clase III	9	Con Itx específica. Buena evolución
27	6 a 7 m	F	(-)	2,851	300	RA/ALI		DPT +++ DF+++	(-)		9	Con Itx específica Buena evolución
28	8 a	M	(+)	100,000	5200	DAS		N.R	(-)	DPT > 100 DF > 100	15	Con Itx específica y factor de transferencia. Buena evolución
29	13 a 6 m	F	(+)	3,298	1,300	CA/RA/DA		DPT++++ DF+++	(-)	N.R	15	Con Itx específica Buena evolución

ICPS: Coproparasitoscópicos, HIES: síndrome de hiperproducción de IgE, N.R: no se realizó, RA: rinitis alérgica, ALI: asma leve intermitente, AMP: asma moderada persistente, DA: dermatitis atópica, DAS: dermatitis atópica severa, Itx: inmunoterapia subcutánea específica.

se descartó el síndrome. La tabla de puntaje se muestra en el análisis final, ya que la forma autosómica recesiva puede manifestarse sin un fenotipo facial característico o carecer de anomalías dentales y esqueléticas.²² Estos pacientes son más susceptibles a padecer enfermedades autoinmunitarias, a diferencia de la forma autosómica dominante.^{13,23,24}

La mitad de los pacientes alérgicos tenía antecedentes de atopia; evidentemente, el órgano blanco de la afectación es la piel. El asma grave no es un signo característico para identificar a estos pacientes.

El mecanismo fisiopatológico en ambas enfermedades (síndrome de hiperproducción de IgE y atopia) es la disfunción del linfocito-T, que disminuye las citocinas Th₁ e incrementa la actividad de las Th₂, específicamente las IL-4 y 5, lo que origina la producción exagerada de IgE por los linfocitos B. Estas enfermedades no pertenecen a un espectro común, como antes se pensaba, pues las enfermedades alérgicas con elevada concentración de inmunoglobulina E, aunque se acompañan de infecciones, no son graves. En las pacientes con dermatitis atópica, *Staphylococcus aureus* funciona como un superantígeno, pero los pacientes no desarrollan abscesos fríos, ni padecen neumatocelos u otras malformaciones óseas y morfológicas características del síndrome de hiperproducción de IgE.¹¹

Las opciones de tratamiento para los pacientes alérgicos con hiperproducción de IgE comprenden, además de la inmunoterapia⁷ y farmacoterapia con control ambiental, la administración de anticuerpos monoclonales anti IgE y anti IL-4. En el futuro se podrá optar por el tratamiento anti FcεRI y anti CD40 (cuadro 6).^{1,25}

CONCLUSIÓN

En los pacientes con enfermedad alérgica y elevada concentración de IgE el clínico debe realizar el diagnóstico diferencial con inmunodeficiencia. Si no hay un proceso infeccioso grave, sistémico, recurrente u otras manifestaciones que queden fuera del espectro clínico de una enfermedad alérgica, se establece el diagnóstico de *enfermedad alérgica*

Cuadro 5. Puntajes para diagnóstico del síndrome de Grimbacher

Pacientes	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29
IgE	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
Número de abscesos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Número de neumonías	0	0	4	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	0	0	0	0	0	0
Anomalías pulmonares	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Otras infecciones graves	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Infección fetal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eosinófilos	0	0	0	0	0	3	6	0	0	6	0	0	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	0	0	0	6	0
Erupción neonatal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eccema	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sinusitis/otitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Candidiasis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dientes primarios retenidos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Escoliosis (ángulo)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fracturas patológicas	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hiperextensibilidad	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Facies	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ancho nasal interalar	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Paladar alto	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anomalías línea media	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Linfoma	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Puntaje a agregar por edad	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Puntaje total	9	9	17	9	9	12	15	15	9	15	9	9	9	15	11	9	9	9	9	11	9	9	11	17	15	9	9	15	15

con hiperproducción de IgE, denominación que proponemos a partir de este momento.

REFERENCIAS

- Poole JA, Matangkasombut P, Rosenwasser LJ. Targeting the IgE molecule in allergic and asthmatic diseases: Review of the IgE molecule and clinical efficacy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;115(3):S375-85.
- Kabesch M, Schedel M, Carr D, Woitsch B, et al. IL-4/IL-13 pathway genetics strongly influenced serum IgE levels and childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:269-74.
- Yanagihara Y. Regulatory mechanisms of human IgE synthesis. *Allergology International* 2003;52:1-12.
- Metcalfe PC. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(2 Suppl):S450-6.
- Bruijnzeel-Koomen CAFM, VanWichen DF, Toonstra J, Berrens L, et al. The presence of IgE molecules of epidermal Langerhans cells from patients with atopic dermatitis. *Arch Derm Res*; 278:199-205.
- Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Activación de las células B y producción de anticuerpos. En: *Inmunología celular y molecular*. 5ª ed. México: McGraw Hill Interamericana 2004;pp:189-215.
- Wilcock LK, Francis NJ, Durham SR. IgE-facilitated antigen presentation: role in allergy and the influence of allergen immunotherapy. *Immunol Allergy Clin N Am* 2006;26:333-47.
- Mitsuyasu H, Izuhara K, Mao X-Q, Gao P-S, et al. Ile50 Val variant of IL4Ralpha upregulates IgE synthesis and associates with atopic asthma. *Nature Genetics* 1998;19:119-20.
- Johansson SGO, Haahtela T, O'Byrne PM. Omalizumab and the immune system: an overview of preclinical and clinical data. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:132-8.
- Rosas VMA, Castillo MA, Del Río NBE, Sierna MJL. Síndrome de hiper IgE y deficiencia de IgG1 e IgM. *Bol Méd Hosp Infant Méx* 2001;58:785-90.
- Covarrubias MG, Hernández BVM, Berrón PR, Rodríguez JR. Dermatitis atópica severa y síndrome de hiper IgE: espectro de una disregulación inmunológica. *Alergia Inmunol Pediatr* 1998;7:162-5.
- Montoya CJ, García de OD. Consenso LAGID. Síndrome de hiperinmunoglobulinemia E. *LAGID boletín* 1998. [online]

Cuadro 6. Enfoque terapéutico en la inmunorregulación de IgE

Tratamiento de inmunorregulación de IgE	
<i>Inmunoterapia</i>	Disminuye la IgE. Incrementa IgG4 por el cambio de isotipo mediado por IL-10. Bloquea la presentación de antígeno mediada por IgE. Induce células T reguladoras.
<i>Farmacoterapia</i>	
Estabilizadores de membrana	Disminuyen la liberación de mediadores.
Corticoesteroides	Disminuyen la producción de citocinas.
Control ambiental	Disminuye la concentración de alérgenos.
Anti IgE	Disminuye la concentración de IgE libre.
Anti IL-4	Afecta el cambio de isotipo del linfocito B.
Anti FcεRI	Impide el enlace de la IgE con su receptor de alta afinidad en los mastocitos y basófilos.
Anti CD40	Impide la interacción entre el linfocito T y el linfocito B.

available: <http://www.boletin-lagid.lsumc.edu/concenso/LAGID/984-003>

13. Renner E, Puck J, Holland S. Autosomal recessive hyperimmunoglobulin E syndrome: a distinct disease entity. *J Pediatr* 2004;144:93-99.
14. DeWitt CA, Bishop AB, Buescher LS, Stone SP. Hyperimmunoglobulin E syndrome: two cases and a review of the

literature. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:855-65.

15. Muhammed K. Hyper IgE síndrome: report of two cases with moderate elevation of IgE. *Indian J Dermatol Venerol Leprol* 2005;71:112-4.
16. D'Alessandro V, Pérez N. Diagnóstico temprano del síndrome de hiper IgE: un desafío. *Arch Argent Pediatr* 2004;102:290-5.
17. Eberting CLD, Davis J, Juck JM, Holland SM, Turner ML. Dermatitis and the newborn rash of hyper-IgE syndrome. *Arch Dermatol* 2004;140:1119-25.
18. Chamlin SL, McCalmont TH, Cunningham BB, Esterly NB, et al. Cutaneous manifestations of hyper-IgE syndrome in infants and children. *J Pediatr* 2002;141:572-5.
19. Erlewyn-Lajeunesse M. Hyperimmunoglobulin E syndrome with recurrent infection: a review of current opinion and treatment. *Pediatric Allergy Immunology* 2000;11:133-41.
20. Hochreutener H, Wuthrich B, Huwyler T, Seger R, et al. Variant of hiper-IgE syndrome: the differentiation from atopic dermatitis is important because of treatment and prognosis. *Dermatologica* 1991;182:7-11.
21. Hernández TV, Nguyen WT, Bellau JT. Cow's milk allergy in a patient with hyper-IgE syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:246-474.
22. Grimbacher B, Holland SM, Puck JM. Hyper-IgE syndrome. *Immun Rev* 2005;203:244-50.
23. Grimbacher B, Schaffer AA, Holland SM. Genetic linkage of hyper-IgE syndrome to chromosome 4. *Am J Hum Genet* 1999;65:735-44.
24. Yamazaki-Nakashimada M, Zaltzman GE, Garcia DS, De Leon BB, et al. Hyper-IgE syndrome and autoimmunity in mexican children. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1200-5.
25. Holgate S, Currie GP, Wenzel S, Lee DK, et al. The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:459-65.