



ANALES DE PEDIATRÍA

www.elsevier.es/anpediatr

CARTA AL EDITOR

Infección diseminada por micobacterias no tuberculosas en paciente con síndrome hiper-IgE

Disseminated non-tuberculous mycobacterial infection in a patient with hyper-IgE syndrome

Sr. Editor:

El síndrome de hiperinmunoglobulinemia E (*hyper-IgE syndrome*, HIES o síndrome de Job) es una inmunodeficiencia primaria que representa menos del 2% del registro de la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias¹, con una incidencia superior a 1:1.000.000² y menos de 300 casos comunicados³. La forma más habitual se caracteriza clínicamente por manifestaciones inmunológicas (elevación de IgE, eccema precoz, abscesos cutáneos estafilocócicos recurrentes, infecciones respiratorias con formación de neumatoceles y bronquiectasias) y no inmunológicas (retención de dentición primaria, escoliosis, fracturas patológicas y craneosinostosis, entre otros)^{4,5}. Son frecuentes las infecciones recurrentes por *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y otros patógenos oportunistas⁴. La infección por micobacterias no tuberculosas (MNTBC) es un poco habitual, con escasas referencias bibliográficas y en pacientes adultos⁶.

Presentamos un caso de HIES diagnosticado tras una infección diseminada por MNTBC con manifestaciones respiratorias y digestivas.

Niña de 6 años, remitida a consulta de Neumología por neumonía en lóbulo inferior derecho (LID) de evolución tórpida, que requirió ingreso durante 14 días. Antecedentes personales: fosita sacra y angioma espinal. Eccema neonatal refractario al tratamiento habitual, otitis medias supuradas y orzuelos-conjuntivitis de repetición durante primera infancia. Dos abscesos cutáneos en el muslo que requieren drenaje. Dos episodios de gastroenteritis por *Campylobacter* con ingreso a los 12 y 18 meses. Intervenido a los 19 meses por craneosinostosis y a los 28 meses por campodactilia de manos bilateral, en cuyo preoperatorio se observa incidentalmente un neumatocele en el lóbulo superior derecho (LSD). Ingreso por neumonía de LSD a los 2 años y 8 meses. Desde ese momento asocia estancamiento pondoestatural, iniciándose estudio incluyendo inmunoglo-

bulinas y test del sudor (normales) y cribado de celiaquía, con marcadores positivos y biopsia intestinal compatible. Recibe dieta sin gluten durante 2 años, que se interrumpe ante la ausencia de mejoría, sin otras intercurencias de interés hasta los 6 años.

En su primera visita a consulta presenta subcrepitantes en el plano posterior derecho, confirmándose bronquiectasias cilíndricas en LID en la tomografía pulmonar. Se realizan hemograma, química completa, alfa1-antitripsina, proteinograma, Mantoux, test del sudor, cultivo de esputo, aclaramiento mucociliar, serología habitual incluyendo VIH y estudio funcional con poblaciones linfocitarias, normales. Estudio de inmunoglobulinas normal, salvo elevación de IgE (> 2.000 UI/ml). Clínicamente asocia dolor abdominal cólico limitante, distensión abdominal, deposiciones diarreas, fractura de tibia y peroné tras mínimo traumatismo y cifoescoliosis toracolumbar que precisa tratamiento ortopédico. Ecografía abdominal y coproparasitológico de heces negativo. Se realiza nueva biopsia duodenal donde se observa una infiltración en lámina propia por macrófagos con inclusiones intracitoplásmicas positivas para Ziehl-Neelsen, descartando celiaquía. Dados sus antecedentes, ante la sospecha de inmunodeficiencia como origen del cuadro respiratorio y digestivo, se remite a unidad de referencia. Se realiza una fibrobroncoscopia con biopsia pulmonar, donde se identifica bacilos ácido-alcohol resistentes en el estudio microscópico. La secuenciación de PCR identifica *Mycobacterium genovense*. Ante la confirmación de infección diseminada por MNTBC, se inicia tratamiento con rifampicina, etambutol, ciprofloxacino y claritromicina, que tras 12 meses se mantiene en la actualidad. Presenta sobreinfección de bronquiectasias a las pocas semanas, con buena respuesta a antibióticos. Posteriormente presenta lenta pero buena evolución tanto respiratoria como digestiva.

La última clasificación internacional de inmunodeficiencias primarias divide al HIES en 2 formas⁷: a) autosómica dominante (HIES-AD), relacionada con mutaciones del gen *STAT3*, asociada a manifestaciones inmunológicas y extrainmunológicas^{3,4}, y b) autosómica recesiva (HIES-AR), en la que no hay neumatoceles ni alteraciones esquelético-conectivas. Esta se ha vinculado a mutaciones en 2 genes: *DOCK8* (predisposición a carcinomas escamosos y susceptibilidad a infecciones víricas extensas cutáneas)³⁻⁶ y *TYK2* (susceptibilidad a infecciones por micobacterias, hongos y virus)⁷.

Tabla 1 Score clínico para el diagnóstico de HIES-AD

Puntuación hallazgos	0	1	2	3	4	5	6	7	8	10
IgE (nivel más alto, UI/ml)	< 200	200-500			501-1000				1.001-2.000	> 2.000 ^a
Número de abscesos cutáneos	No		1-2 ^a		3-4				> 4	
Número de neumonías	0		1		2		3 ^a		> 3	
Anomalías pulmonares	Ausentes						Bronquiectasias		Neumatocele ^a	
Dientes primarios retenidos	0	1	2		3				> 3 ^a	
Escoliosis (ángulo)	< 10°		10-14°		15-20° ^a				> 20°	
Fracturas patológicas	0				1-2 ^a				>2	
Eosinófilos (nivel más alto)	< 700			700-800			> 800 ^a			
Facies característica (frente y raíz nasal ancha, extremo nasal carnososo)	Ausente		Incompleta			Presente ^a				
Anomalías línea media	Ausente					Presente ^a				
Erupción neonatal	Ausente				Presente ^a					
Eccema (peor momento)	Ausente	Leve	Moderado		Severo ^a					
Infecciones vía respiratoria superior (por año)	1-2	3	4-6 ^a		> 6					
Candidiasis	No ^a	Oral-vaginal	Ungueal		Sistémica					
Otras infecciones graves	Ausentes				Presentes ^a					
Infección fatal	Ausente ^a				Presente					
Hiperextensibilidad	Ausente ^a				Presente					
Linfoma	Ausente ^a				Presente					
Ancho nasal interalar	< 1DE	1-2 DE ^a		> 2 DE						
Paladar alto	Ausente		Presente ^a							
Corrección por edad (años)	> 5 ^a			2-5		1-2		< 1		

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

Fuente. Grimbacher et al.⁸.

^a Hallazgos en la paciente. Puntuación total: 75 puntos.

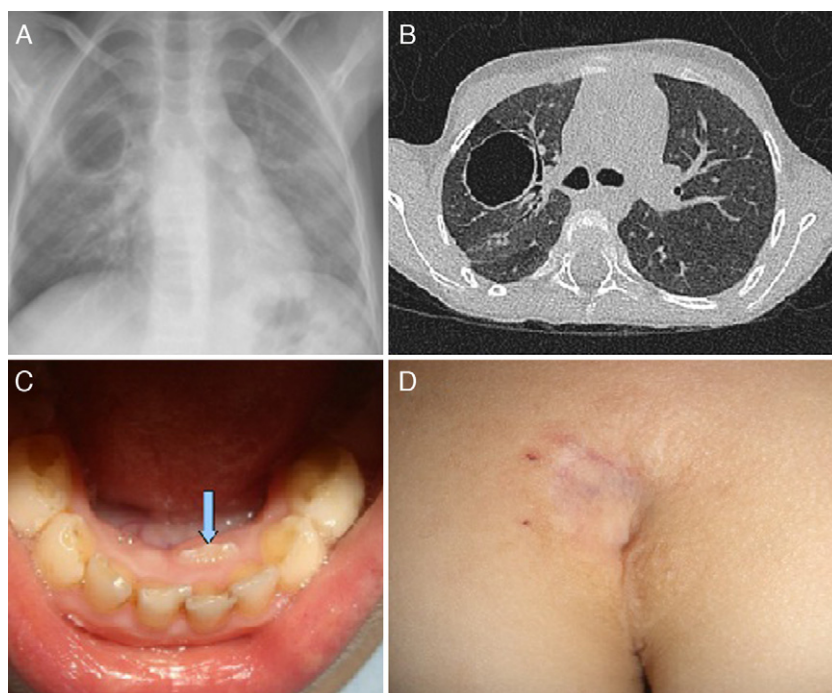


Figura 1 A y B) Neumatocele en el lóbulo superior derecho. C) Retraso en la caída de dentición caduca, con erupción de segunda dentición (dientes de tiburón). D) Fosita y angioma en la región sacra.

La evolución de nuestra paciente, sus características fenotípicas, con múltiples manifestaciones extraimunológicas (fig. 1), y la presencia de neumatocele orientan el caso como un HIES-AD. Grimbacher et al.⁸ desarrollaron en 1999 un score clínico, recientemente revisado y aceptado para su diagnóstico⁴. La obtención de > 40 puntos y aceptado el diagnóstico probable (en nuestro caso 75 puntos; tabla 1). Aproximadamente un 95% de estos pacientes presentan mutaciones en el gen *STAT3*⁴, siendo la mayoría de ellas *de novo*³⁻⁶. Aunque el estudio genético de nuestra paciente fue negativo, más de un 5% de los casos con elevada sospecha clínica de HIES-AD no presentan esta mutación⁴ y los últimos datos orientan a que este porcentaje podría ser mayor, por lo que otros *loci* aún desconocidos pueden estar implicados^{9,10}.

El tratamiento del HIES-AD es de sostén: profilaxis antiestafilocócica con trimetoprim-sulfametoxazol, suplementos por vía oral de calcio-vitamina D para prevenir la osteopenia y tratamiento precoz, intensivo y prolongado de las infecciones respiratorias. En el caso de infección diseminada por MNTBC, se recomienda tratamiento antibiótico en politerapia durante un mínimo de 12 meses³⁻⁵.

Bibliografía

1. Garcés P, Garcia-Martin F, Detkova D, Espanol T. Diagnosis of autosomal-dominant hyperimmunoglobulin E syndrome. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2012;22:149–52.
2. Jończyk-Potoczna K, Szczawińska-Popłonyk A, Warzywoda M, Bręborowicz A, Pawlak B. Hyper IgE syndrome (Job syndrome

HIES) - radiological images of pulmonary complications on the basis of three cases. *Pol J Radiol*. 2012;77:69–72.

3. Guisado Vasco P, Fraile Rodríguez G, Arechaga Uriarte S. Hyper-IgE recurrent infection syndrome: pathogenesis, diagnosis and therapeutic management. *Rev Clin Esp*. 2011;211:520–6.
4. Hsu AP, Davis J, Puck JM, Holland SM, Freeman AF. Autosomal dominant hyper IgE syndrome. En: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, Adam MP, editores. *GeneReviews™* [Internet] [actualizado 7 Jun 2012. Consultado 2 Oct 2012]. Seattle: University of Washington, Seattle; 1993. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK25507/>
5. Szczawińska-Popłonyk A, Kyrcer Z, Pietrucha B, Heropolitanska-Pliszka E, Bręborowicz A, Gerreth K. The hyperimmunoglobulin E syndrome—clinical manifestation diversity in primary immune deficiency. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:76.
6. Melia E, Freeman AF, Shea YR, Hsu AP, Holland SM, Olivier KN. Pulmonary nontuberculous mycobacterial infections in hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:617–8.
7. Chapel H. Classification of primary immunodeficiency diseases by the International Union of Immunological Societies (IUIS) Expert Committee on Primary Immunodeficiency 2011. *Clin Exp Immunol*. 2012;168:58–9.
8. 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.
9. Al Khatib S, Keles S, Garcia-Lloret M, Karakoc-Aydin E, Reisli I, Artac H, et al. Defects along the T(H)17 differentiation pathway underlie genetically distinct forms of the hyper IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:342–8.
10. Woellner C, Gertz EM, Schäffer AA, Lagos M, Perro M, Glocker EO, et al. Mutations in *STAT3* and diagnostic guidelines for hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:424–32, e8.

M.T. Romero Rubio^{a,*}, J. López Andreu^b,
X. Martín Benlloch^c, A. Ortí Martín^d,
M.C. Carreras Gil de Santivañes^e, M. Vaquero Pérez^f
y L. Santos Serrano^g

^a Sección de Neumología Pediátrica, Servicio de Pediatría,
Hospital de Denia, Alicante, España

^b Sección de Neumo-Alergia Pediátrica, Servicio de
Pediatría, Hospital Universitario y Politécnico La Fe,
Valencia, España

^c Servicio de Pediatría, Hospital Universitario y Politécnico
La Fe, Valencia, España

^d Sección de Infectología Pediátrica, Servicio de Pediatría,
Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

^e Sección de Pediatría General, Servicio de Pediatría,
Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

^f Servicio de Anatomía Patológica, Hospital de Denia,
Denia, Alicante, España

^g Sección de Gastroenterología Pediátrica, Servicio de
Pediatría, Hospital de Denia, Denia, Alicante, España

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: maria.romero@marinasalud.es,
teresaromerorubio@gmail.com (M.T. Romero Rubio).