



Síndrome de hiper IgE. Diagnóstico y manejo oportunos

Celia Vega Orozco,* Luiana Hernández Velásquez,** Nora Hilda Segura Méndez,*** Bernardo Augusto Torres Salazar****

RESUMEN

El síndrome de hiper IgE fue descrito inicialmente por Buckley y se conoce también como síndrome de Job. Se han descrito dos tipos: autosómico dominante y autosómico recesivo. Es una inmunodeficiencia primaria, rara y compleja que se distingue por abscesos recurrentes en la piel, causados por *Staphylococcus aureus*, neumonías recurrentes con formación de neumatoceles, eosinofilia y concentraciones séricas de inmunoglobulina E > 2,000 UI/mL. Se ha descrito una mutación en el STAT3 de pacientes con síndrome de hiper IgE autosómico dominante (SHIGE-AD); eccema temprano y retardo en la caída de la dentición primaria principalmente. De 1972 a la fecha se han reportado aproximadamente 250 casos en todo el mundo. Su diagnóstico clínico se establece a través de los criterios de Grimbacher, y su pronóstico depende del diagnóstico y tratamiento oportunos. Tiene una incidencia similar en hombres y mujeres. Su diagnóstico diferencial incluye aspergilosis broncopulmonar alérgica, enfermedad granulomatosa crónica, linfoma de células T y dermatitis atópica. Para su tratamiento se recomienda el uso profiláctico de antibióticos y la administración de inmunoglobulina intravenosa o interferón gamma recombinante.

Palabras clave: síndrome de hiper IgE, Job, Buckley, Grimbacher, IgE, INF gamma, eosinofilia, neumatoceles, neumonía recurrente, abscesos cutáneos recurrentes.

ABSTRACT

The hyperimmunoglobulin E syndrome was described for Buckley, and it also called the Job syndrome. There are two types: dominant autosomal and recessive autosomal. It is a primary, rare and complex immunodeficiency, characterized clinically by recurrent skin abscesses for *Staphylococcus aureus*, recurrent pneumonia, and pneumatoceles, hypereosinophilia, high serum levels of immunoglobulin E (> 2,000 UI/mL), early eczema and late loss of primary dentition. Recently a STAT3 mutation has been described as origin of dominant autosomal hyperimmunoglobulin E syndrome. Since 1972, 250 cases have been reported around the world. The diagnosis is done with the Grimbacher criteria and the prognosis depends on the opportune diagnosis and treatment. The incidence is same in women and men. The differential diagnosis is with allergic bronchopulmonary aspergillosis, chronic granulomatous disease, T cell lymphoma, and atopic dermatitis. The treatment is with prophylactic antibiotic, intravenous immunoglobulin or recombinant INF gamma.

Keys word: hyper IgE syndrome, Job, Buckley, Grimbacher, IgE, INF gamma, eosinophilia, pneumatoceles, recurrent pneumonia, recurrent skin abscess.

*“Salió Satán en la presencia de Yahvé e hirió a Job con una llaga incurable de la punta de los pies hasta la coronilla de la cabeza”
Job 2:7*

* Residente de tercer año, Medicina Familiar, Unidad de Medicina Familiar número 28, Gabriel Mancera.

** Residente del cuarto año, Alergia e Inmunología.

*** Médico adscrito al Servicio de Alergia e Inmunología Clínica. Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

**** Coordinador de Enseñanza e Investigación en Salud. Unidad de Medicina Familiar número 28, IMSS.

Correspondencia: Dra. Celia Vega O. Guadalupe Victoria 11, colonia San Pedro Atocpan, CP 12200, México, DF.
E-mail: veoce2110@yahoo.com.es y norasegura@yahoo.com.
Recibido: noviembre, 2007. Aceptado: enero, 2008.

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

Basados en la interpretación de este relato bíblico,¹ Davis y su grupo en 1966 usaron el término de síndrome de Job para describir a pacientes con deficiencia en la fagocitosis, dermatitis similar a la atópica, abscesos dérmicos fríos diseminados, neumonía recurrente, neumatoceles y anomalías craneofaciales. Burckley en 1971 describió dos casos de niños con dermatitis severa, facies caracterizada por frente alta, puente nasal ancho, craneosinostosis y prognatismo; además, concentraciones elevadas (> 2,000 UI/mL) de

IgE.² En 1974, al revisar nuevamente los casos se encontraron similitudes y defectos en la quimiotaxis de neutrófilos, por lo que se decidió agruparlos con el término de síndrome de hiper IgE.³

DEFINICIÓN

El síndrome de hiper IgE, síndrome de Burckley o síndrome de Job es una inmunodeficiencia primaria de fagocitos que se manifiesta además con abscesos recurrentes por *Staphylococcus aureus*, neumonías de repetición con formación de neumatoceles y concentraciones séricas de inmunoglobulina E (IgE) mayores a 2,000 UI/mL.³ Se han descrito dos variedades: dominante y recesivo.⁴

EPIDEMIOLOGÍA

Desde 1972 se han reportado poco más de 250 casos en todo el mundo, 50 de ellos en Japón. Inicia sus manifestaciones clínicas en las primeras semanas de vida. No tiene predilección por sexo, grupo étnico, zona geográfica o condición socioeconómica, aunque Shemes y su grupo refieren mayor frecuencia en mujeres.⁵

PATOGENIA

Se han descrito alteraciones en el cromosoma 4q, asociadas con haplotipos HLA B12, así como disminución de la quimiotaxis de neutrófilos. Existen genéticamente dos variantes: autosómica recesiva (AR), relacionada con una alteración de IL-4 y quimiotaxis, y otra variedad autosómica dominante (AD), inherente a la eliminación del cromosoma 22q11.⁶

Recientemente se describió una mutación en el gen STAT3 de pacientes con síndrome de hiper IgE autosómico dominante (SHIGE-AD), 17 de 50 pacientes estudiados mostraron una transmisión familiar de la mutación del STAT3, 7 *de novo* y 26 esporádicas, sin encontrar ninguna mutación de este tipo en el grupo control.⁷

La IgE es un monómero con peso molecular de 190,000 kDa, su concentración sérica es de 0.0003

mg/dL y tiene una vida media de 2.5 días, su producción en pacientes no atópicos es generada por los linfocitos B hacia una respuesta Th1; citocinas como IFN- γ inhiben su producción, pero moléculas como la IgG 2 la inducen. En individuos atópicos la IgE es producida por el linfocito B, pero genera una respuesta tipoTh2 ante el estímulo de IL-4.⁸

En pacientes con síndrome de hiper IgE autosómico dominante se propuso recientemente que el origen puede ser una deficiencia en la producción de IFN- γ , secundario a mutación de STAT3; por lo que no puede inhibirse la producción de IgE, lo que genera un incremento de la misma y altera la actividad de las células mononucleares; además, dado que el INF- γ es el principal activador de los neutrófilos, la supervivencia y acción de éstos se ven alteradas.^{7,9}

El factor de crecimiento beta (TGF- β) es otra citocina que se encuentra disminuida en pacientes con síndrome de hiper IgE, al igual que el IFN- γ , a diferencia de la granulomatosis crónica y la dermatitis atópica, en las que las concentraciones séricas de estas citocinas no se alteran.

Los pacientes con síndrome de hiper IgE muestran además una reducción en la expresión de L-selectina, indispensable en la activación y producción de radicales libres de oxígeno como parte de la respuesta inflamatoria de los neutrófilos. La producción del factor estimulador de colonias de granulocitos y monocitos se ha encontrado elevada, lo que explica, en parte, la eosinofilia. Recientemente se estudió que la mutación de STAT3 mieloespecífico de igual forma incrementa la mielopoyesis, aunque sólo se ha confirmado en ratones, al igual que la osteopenia secundaria al aumento de osteoclastos por esta misma mutación.⁹

Además, el STAT3 ejerce una regulación, aumentando la expresión de gránulos secundarios en los neutrófilos, el receptor de la IL-23, la generación de IL-17 y los efectos antiinflamatorios de la IL-10; sin embargo, también disminuye la expresión de factores de transcripción T-bet y GATA3, IL12Rb2 e IFN- γ ; en conjunto esta disregulación genera una inadecuada y retardada respuesta inflamatoria en la piel, produciendo abscesos fríos y una destructiva

Cuadro 1. Características inmunológicas del síndrome de hiper IgE

<i>Incremento de IgE</i>	<i>IL-4 normal</i>
Quimiotaxis anormal de neutrófilos	Disminución de receptores de C3 en neutrófilos Disminución de moléculas de adhesión L-selectina
Producción de IFN- γ disminuida	Baja a respuesta la estimulación de IL-2
Eosinofilia	Incremento en la producción de GM-CSF
Disminución de TGF-B	Deficiencia de INF γ , elevación de IgE subsecuente
Mutación del STAT 3	Aumento en la expresión de gránulos secundarios en neutrófilos, IL-23, IL-10, IL-17 IL12Rb2 Disminución de expresión T-bet, GATA 3, desregulación de la respuesta inflamatoria con formación de abscesos fríos en la piel

inflamación pulmonar, lo que provoca en el paciente la formación de neumatoceles.⁷

Asimismo, existe deficiencia de receptores para C3b en los neutrófilos, el cual es un importante factor promotor de la quimiotaxis y fagocitosis⁹ (cuadro 1).

Se han descrito pacientes con síndrome de hiper IgE autosómico recesivo con alteraciones neurológicas secundarias a vasculitis en el sistema nervioso central, que pueden sugerir una enfermedad de los pequeños vasos no reconocida previamente, o anomalías autoinmunitarias.¹⁰

CUADRO CLÍNICO

El síndrome de hiper IgE autosómico dominante (SHIGE-AD) está asociado con alteraciones musculoesqueléticas como: fracturas, deformaciones, remodelación ósea, retardo en la caída de dentición primaria, hiperextensibilidad, escoliosis, osteoporosis, además de las infecciosas como neumonías con formación de neumatoceles y abscesos en la piel y otros órganos.

El síndrome de hiper IgE autosómico recesivo (SHIGE-AR) se manifiesta con anomalías en el desarrollo de las estructuras de la línea media, cursando con asimetrías faciales y defectos cardíacos. Además de las infecciones por *Staphylococcus aureus*, las micóticas y virales son muy frecuentes, con afección del sistema nervioso central, además de otras enfermedades como: isquemia, infarto, hemorragia subaracnoidea, vasculitis propia del sistema nervioso central, parálisis facial y hemiplejía. Entre las manifestaciones hematológicas del síndrome de

hiper IgE autosómico recesivo existe una eosinofilia mayor que la encontrada en pacientes con síndrome de hiper IgE autosómico dominante.^{3,6,9}

A continuación se describen algunas características clínicas importantes del síndrome de hiper IgE.

Piel

Eritema en recién nacidos hasta los 35 días de vida posnatal, similar a la dermatitis atópica pero, a diferencia de ésta, los pacientes tienen fisuras retroauriculares, otitis externa, dermatitis infectada en la axila, foliculitis en la espalda alta y los hombros, cicatrices hundidas en la cara, así como erupción pustular en la cara y la espalda. Inclusive se han descrito lesiones vesiculares clínicamente indistinguibles de lesiones herpéticas en recién nacidos. También se ha descrito desde el punto de vista histológico: espongiosis, dermatitis perivascular o foliculitis con gran infiltrado eosinofílico.^{1,5,6,9}

Sistema musculoesquelético

Los pacientes con síndrome de hiper IgE manifiestan facies que se distinguen por asimetría facial, hemihipertrofia, frente prominente, ojos hundidos, puente nasal amplio, distancia interalar y entre cantos externos aumentada. También se observa retardo en la pérdida de la dentición primaria y erupción normal de la dentición permanente, lo que provoca doble dentición. Se han reportado fracturas frecuentes asociadas con traumatismos menores, poco dolor y densidad ósea normal en la pelvis, los huesos largos y las costillas. Hay osteopenia,

hiper-extensibilidad articular, escoliosis, genu valgo, deformidades articulares, anormalidades espinales congénitas y resorción ósea acelerada con pérdida de hueso cortical similar a la que padecen las mujeres posmenopáusicas, asociada con altas concentraciones de prostaglandinas E-2 secretadas por células mononucleares. También hay aplastamiento de vértebras lumbosacras en adultos o niños mayores, prognatismo y craneosinostosis.^{1,4,9}

Sistema nervioso central

Puede haber desde hemiplejía hasta parálisis del nervio facial en quienes tienen síndrome de hiper IgE autosómico recesivo, además de enfermedad vascular cerebral, aneurismas, encefalitis necrosante, vasculitis aislada del sistema nervioso central, micosis cerebral, malformaciones de Chiari tipo I, oclusión de la arteria central de la retina y focos de hiperintensidad en la tomografía computada. El 70% de estas lesiones cerebrales con focos de hiperintensidad son similares a las que tienen pacientes ancianos y con neurofibromatosis tipo I y manifestaciones de enfermedad en vasos pequeños con diversos estadios de evolución, estas lesiones suelen asociarse con disminución de las funciones cognitivas.¹⁰

Infecciones

Los abscesos cutáneos, que pueden ser fríos o no, y la candidiasis mucocutánea son las lesiones más comunes por su respuesta inmunodeficiente contra *Staphylococcus aureus*. Los pacientes con síndrome de hiper IgE tienen afección neumónica, abscesos pulmonares y formación de neumatocelos, causados por *Staphylococcus aureus*-*Haemophilus influenzae* en el caso de neumonías, y *Aspergillus fumigatus* y *Pseudomonas aeruginosa* como agentes que frecuentemente complican los neumatocelos. También se ha descrito la existencia de nocardiosis, *Pneumocystis carinii* como causante de neumonías, y candidiasis pulmonar diseminada, que pueden causar síndrome de dificultad respiratoria, coagulación intravascular diseminada y sepsis. Algunos pacientes pueden llegar a padecer otitis externa crónica, fascitis necrosante por crecimiento de anaerobios e, incluso,

choque tóxico.⁹

Aparato digestivo

El conducto digestivo es otro órgano afectado en el síndrome de hiper IgE. Se describió la existencia de criptococosis e histoplasmosis en el colon y el recto, que simulaba enfermedad de Crohn, los pacientes pueden complicarse con perforación y peritonitis. Los pacientes con síndrome de hiper IgE pueden manifestar infecciones poco comunes, herpes simple periauricular y perinasal, candidiasis sistémica manifestada como endocarditis con grandes crecimientos fúngicos en la válvula tricúspide, meningitis criptocócica, neumonía por *Pneumocystis carinii* y linfedema por tricosporonosis.^{4,9}

DATOS ADICIONALES

Se han reportado casos de pacientes con síndrome de hiper IgE que tienen aneurismas de carótida, doble hilera de pestañas, linfedema, carcinoma de lengua, lupus eritematoso, vasculitis autoinmunitaria y linfomas.³

La prevalencia de enfermedades autoinmunitarias en estos pacientes es alta y pueden tener además deficiencia del complemento e IgA, calaciones gigantes, queratocono bilateral, aneurisma ventricular con miocarditis, autismo, retraso mental y síndrome nefrótico.^{3,9}

En el cuadro 2 se describen a manera de resumen las principales diferencias clínicas entre síndrome de hiper IgE autosómico dominante y recesivo.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico puede establecerse con relativa facilidad cuando los pacientes tienen síndrome de hiper IgE de tipo recesivo, es indispensable que se haga temprano, pues de ello depende su pronóstico. Los criterios de Grimbacher apoyan el diagnóstico^{1,3,4} (cuadro 3).

Debemos recordar, sin embargo, que los criterios de Grimbacher se propusieron para su aplicación en familiares de pacientes con síndrome de hiper IgE y que el punto de corte propuesto para establecer

Cuadro 2. Características clínicas de los tipos de síndrome de hiper IgE

Característica	Síndrome de hiper IgE dominante	Síndrome de hiper IgE recesivo
Sistema esquelético	Fracturas múltiples en huesos largos, costillas y vértebras. Escoliosis, craneosinostosis, hiperlaxitud articular	No hay
Ojo	Xantelasma. Calaciones gigantes, tumores en los párpados y estrabismo	No hay
Malignidades	Linfoma. Adenocarcinoma pulmonar	No hay
Dentición	Retraso en la caída de la primera dentición y retraso en la aparición de los permanentes	No hay
Faciales	Frente prominente, ojos hundidos, puente nasal ancho, prognatismo	No característica
Piel	Eccema, abscesos recurrentes cutáneos, neumonía con formación de neumatoceles, candidiasis mucocutánea	Exantema desde el nacimiento. Eccema, abscesos
Neurológicas		Enfermedad vascular cerebral, encefalitis necrosante, vasculitis del sistema nervioso central, micosis cerebral, malformaciones tipo Chiari I, oclusión de la arteria central de la retina, hiperintensidad
Infecciones	Superinfecciones Infecciones por oportunistas	Infección recurrente de las vías respiratorias sin formación de neumatoceles o abscesos pulmonares

el diagnóstico de poco probable es de 15 puntos, y puede ser alcanzado por pacientes con eccema atópico clásico e hiper IgE; pacientes con eccema atópico severo pueden alcanzar 30 puntos. Es probable que en el futuro el diagnóstico definitivo deba realizarse de acuerdo con las mutaciones genéticas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La baja incidencia del síndrome de hiper IgE puede complicar su diagnóstico y existen diversas enfermedades con las cuales realizar diagnóstico diferencial^{3-5,11} (cuadro 4). Algunas de éstas se mencionan a continuación.

Dermatitis atópica. Los síntomas empiezan alrededor de los dos a cuatro meses de vida, con eccema más severo que se acompaña de otras comorbilidades alérgicas, como: rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica y asma. Las infecciones por *Staphylococcus aureus* en dermatitis atópica suelen afectar la piel superficial⁶ (cuadro 4).

Enfermedad granulomatosa crónica. También provoca neumonías y, a diferencia del síndrome

de hiper IgE recesivo, no forma neumatoceles; con frecuencia provoca osteomielitis e infecciones gastrointestinales y urinarias.

Candidiasis mucocutánea. Los niños pueden tener concentraciones elevadas de IgE sérica, pero rara vez tienen infecciones pulmonares graves y no tienden a padecer neumatocele ni fracturas. En la mayor parte de los casos se asocia con endocrinopatías, que no se encuentran en síndrome de hiper IgE autosómico recesivo. Aunque ambas enfermedades manifiestan infecciones piógenas en los oídos, los senos paranasales y los bronquios, en la candidiasis mucocutánea no se observan infecciones bacterianas de piel severas, abscesos fríos ni neuropatía supurativa con neumatoceles.

Aspergilosis broncopulmonar alérgica. Ep-pinger y su grupo sugieren descartar primero esta enfermedad, pues su manejo inicial es con esteroides, que podrían propiciar infección fúngica severa en un paciente con síndrome de hiper IgE.

Linfoma de células T, con alteración en la activación de células NK y respuesta mutagénica de células

Cuadro 3. Criterios de Grimbacher

Hallazgos	Puntaje									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	10
IgE (nivel más alto)	< 200	299 a 500			501 a 1,000				1,001 a 2,000	> 2,000
Número de abscesos	No		1 a 2		3 a 4				> 4	
Número de neumonías	0		1		2		3		> 3	
Anomalías pulmonares	Ausentes						Bronquiectasias			Neumatocele
Otras infecciones graves	Ausentes				Presentes					
Infección fetal	Ausente				Presente					
Eosinófilos (nivel más alto)	< 700			700/800			> 800			
Erupción neonatal	Ausente				Presente					
Ecema (peor momento)	Ausente	Leve	Moderado		Severo					
Sinusitis/otitis (peor año)	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 años		10 a 14 años		15 a 20 años				> 20 años	
Fracturas patológicas	0				1 a 2				> 2	
Hiperextensibilidad	Ausente				Presente					
Facies	Ausente		Incompleta			Presente				
Ancho nasal interalar	< 1 DE	1-2 DE		> 2 DE						
Paladar alto	Ausente		Presente							
Anomalías línea media	Ausentes					Presentes				
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.

Cuadro 4. Diagnóstico diferencial de síndrome de hiper IgE y dermatitis atópica

	<i>Hiper IgE clásico autosómico dominante</i>	<i>Hiper IgE autosómico recesivo</i>	<i>Dermatitis atópica</i>
Patrón de herencia	Autosómico dominante	Autosómico recesivo	Predisposición familiar
Eccema crónico	Sí	Sí	Sí
Neumonía recurrente	Sí	Sí	No
Neumatoceles	Sí	No	No
IgE (UI/mL)	1,875-58,200	1,700-45,000	< 2,000
IgE <i>Staphylococcus</i> específica	Elevada	-	Normal
IgA <i>Staphylococcus</i> específica	Disminuida	-	Normal
IgG <i>Staphylococcus</i> específica	Aumentada	-	Normal
IgG total	Aumentada	-	Normal
IgG2 total	Normal o disminuida	-	Normal
Estimulación de linfocitos	Normal o disminuida	-	Normal
CD8 + subpoblación	Normal o disminuida	-	Normal o disminuida
Función y quimiotaxis de fagocitos	Transitoria y localmente disminuidas	-	Normales
Eosinófilos absolutos	726-2,034/UL	2,500-18,000/UL	
Síntomas cerebrales	Sí	Sí	No
Vasculitis	No	Sí	No
Molusco contagioso	No	Sí	No
Complicaciones por herpes virus	No	Frecuentes	No
Fracturas recurrentes	Sí	No	No
Escoliosis	Sí	No	No
Hiperextensibilidad	Sí	No	No
Retardo en la caída de la dentición primaria	Sí	No	No
Manifestaciones atópicas	No	-	Sí
Mortalidad	Adultos	Niños	No

T, eosinofilia, hiper IgE e IgA.

Enfermedades que originan eosinofilia como: parasitosis, enfermedades atópicas, reacción a medicamentos.⁹

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento específico para los pacientes con síndrome de hiper IgE, se recomienda el uso de penicilinas resistentes a penicilinasas de vida media larga, dada la frecuencia de infecciones originadas por estafilococos y la multirresistencia antibiótica además de antifúngicos.^{2,4,5,9,11}

Cuando se trata de un agente como *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, se recomienda administrar trimetoprima-sulfametoxazol, con buena respuesta a largo plazo y sin toxicidad con resolución clínica de las infecciones y disminución sérica de IgE.¹²

También se reporta el uso de ácido ascórbico, 2-4 g/día, y cimetidina, que podrían incrementar la quimiotaxis del neutrófilo.^{2,9}

La administración de inmunoglobulina intravenosa (a dosis de 2 mg/kg durante 30 días, por medio de infusiones, siete en total) disminuye la producción de IgE, el eccema, las infecciones por *Staphylococcus aureus*

así como la incidencia de neumonía hasta en 80% de los casos. Para lograr mejor respuesta se combina con ácido ascórbico, cimetidina o antibióticos.⁹

Se ha reportado el uso de cromoglicato de sodio, isotretinoína, plasmáfesis y factor estimulante de crecimiento de colonias de granulocitos, con resultados controvertidos.^{1,2,4,6,9,12}

El IFN- γ recombinante induce reducción de hasta 50% de la producción de IgE cuando se administran dosis de 0.05 mg/m², tres veces por semana, durante dos semanas; sin embargo, se ha reportado trombocitopenia autoinmunitaria y algunos autores sugieren que su uso combinado con inmunoglobulina intravenosa y antibiótico profiláctico puede ser útil.⁹

REFERENCIAS

1. Cheng-Tong-Hsu. The hyperimmunoglobulin E syndrome. *J Microbiol Immunol Infect* 2004;37:121-3.
2. Erlewyn-Lajeunesse MD. Hyperimmunoglobulin-E syndrome with recurrent infection: a review of current opinion and treatment. *Paediatric Allergy Immunology* 2000;11:133-41.
3. Grimbacher B. Hyper IgE syndrome. *Immunol Rev* 2005;203:244-50.
4. D'Alessandro V. Diagnóstico temprano del síndrome de hiper IgE: un desafío. *Arch Argent Pediat* 2004;102(4):294-5.
5. Shemer MD A. The hyper-IgE syndrome. Two cases and review of the literature. *Int J Dermatol* 2001;40:622-8.
6. Grimbacher B. Hyper IgE syndrome with recurrent infections and autosomal dominant multisystem disorder. *N Engl J Med* 1999;4:692-702.
7. Holland S. STAT 3 mutations in the hyper IgE syndrome. *N Engl J Med* 2007;19(357):1-12.
8. Pearlman DS. Pathophysiology of the inflammatory response. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:132.
9. DeWitt CA. Hyper immunoglobulin E syndrome: two cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:855-65.
10. Alexandra F. Brain abnormalities in patients with hyper immunoglobulin IgE syndrome. *Paediatrics* 2007;119(5):1121-6.
11. López Pérez G. Enfermedad alérgica con hiperproducción de IgE. Propuesta de nueva denominación para una enfermedad alérgica confundida con inmunodeficiencia. *Revista Alergia México* 2007;54(4):123-33.
12. Tanaka H. Efficacy of long-term sulfamethoxazole-trimethoprim therapy in a boy with hyperimmunoglobulin E syndrome. *Tohoku J Exp Med* 1998;186:161-6.

Lamentamos la muerte del Dr. Efraín Dávalos
acaecida en diciembre del 2007.

El Dr. Efraín Dávalos fue uno de los primeros
alumnos del Maestro Salazar Mallén.