
Hiperinmunoglobulinemia E

Una inmunodeficiencia primaria con compromiso de varios mecanismos de la respuesta inmune

CARLOS J. MONTOYA, DIANA GARCÍA,
PABLO J. PATIÑO, JUAN E. PÉREZ,
FERNANDO MONTOYA

El síndrome de hiperinmunoglobulinemia E (SHIE) es una Inmunodeficiencia Primaria (IDP) de origen desconocido, cuya fisiopatología no ha sido esclarecida. Sus manifestaciones comienzan en las primeras semanas de vida. Es característico en su expresión clínica el desarrollo de un síndrome de infección recurrente patológica, con neumopatía supurativa y neumatoceles perennes principalmente producidos por *Staphylococcus aureus*; se encuentran niveles séricos muy elevados de IgE. En nuestras investigaciones sobre la patogénesis del SHIE, la hipótesis propone varias alteraciones como causas importantes para su presentación: Trastornos en la activación y generación de memoria de los linfocitos T, posiblemente debida a una expresión e interacción inadecuadas de las moléculas de superficie involucradas en este fenómeno (CD40L, CD80, CD86, CTLA-4); un patrón de citoquinas diferente, con producción incrementada de IL-13 que sería la responsable del exceso de síntesis de la IgE y del factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos GM-CSF (GM-CSF= *Granulocyte-Monocyte Colony Stimulating Factor*) el cual modularía la alteración en la función de las células fagocíticas.

PALABRAS CLAVE
HIPERINMUNOGLOBULINEMIA E
LINFOCITO T
ACTIVACIÓN Y MEMORIA
CÉLULAS FAGOCÍTICAS

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Hiperinmunoglobulinemia E (SHIE) es una Inmunodeficiencia Primaria (IDP) de origen desconocido, cuya fisiopatología permanece aún sin definir. Se caracteriza por su inicio en las primeras semanas de vida, con una susceptibilidad notoria a las infecciones recurrentes severas por diferentes gérmenes (bacterias y hongos), compromiso cutáneo, presencia de neumatoceles perennes y altos niveles séricos de inmunoglobulina E (IgE).

DOCTOR CARLOS J. MONTOYA, Estudiante de Maestría, Ciencias Básicas Biomédicas; **DOCTORA DIANA GARCÍA DE OLARTE**, Directora, Grupo Inmunodeficiencia Primaria; **DOCTOR PABLO J. PATIÑO**, Profesor, Grupo Inmunodeficiencia Primaria; **DOCTOR JUAN E. PÉREZ**, Médico Veterinario, Grupo Inmunodeficiencia Primaria, **DOCTOR FERNANDO MONTOYA**, Profesor Titular, Centro de Investigaciones Médicas; todos de la Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Si bien no se ha logrado establecer los mecanismos patológicos involucrados en el SHIE, en los últimos años hemos realizado investigaciones tendientes a analizar el comportamiento de la respuesta inmune en los pacientes, y de esos estudios se han obtenido resultados que orientan a pensar sobre la existencia de alteraciones en la activación linfocitaria y en el desarrollo de la memoria de los linfocitos T, así como en defectos en el funcionamiento de los neutrófilos.

Nuestra hipótesis sostiene que en la respuesta inmune de los pacientes con SHIE, la alteración en la activación de los linfocitos T se basa en una inadecuada expresión e interacción de las moléculas de superficie involucradas en este fenómeno (CD40L, CD80, CD86, CTLA-4) y en un patrón de citoquinas característico, con producción aumentada de IL-13 y GM-CSF, que alterarían la respuesta de las células fagocíticas y llevarían a un incremento en la síntesis de IgE.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El SHIE es un desorden inmunológico complejo caracterizado por niveles séricos muy altos de IgE, dermatitis crónica y un Síndrome de Infección Recurrente Patológica (SIRP), con desarrollo de neumopatía supurativa y neumatoceles perennes (1).

La enfermedad presenta un inicio temprano (primeras semanas de vida) y compromete ambos sexos, así como diferentes razas.

Los primeros pacientes con un cuadro clínico similar fueron descritos en 1966 por Davis y col. (2), quienes reportaron dos mujeres con piel frágil, cabello de color rojo, eczema severo, infecciones recurrentes del aparato respiratorio y abscesos por *Staphylococcus aureus*; los abscesos se caracterizaban por la ausencia de signos inflamatorios, por lo que se denominaron «abscesos fríos». En ese

entonces se llamó a este cuadro clínico «Síndrome de Job».

Los primeros casos de Hiperinmunoglobulinemia E asociada con infección recurrente severa fueron descritos en el año de 1972 por Buckley y col (3), en dos adolescentes que presentaban dermatitis crónica, infecciones piógenas recurrentes de la piel y los pulmones, retardo en el crecimiento y facies tosca.

En 1989, Geha y Leung (4) publicaron una revisión sobre el SHIE en la que describen las principales características asociadas con él. Destacan que en la mayoría de los casos no existen antecedentes familiares de infección recurrente o SHIE, y la expresión de la entidad sugiere un patrón de herencia autosómico dominante de penetrancia incompleta. El inicio del compromiso cutáneo y las infecciones es temprano (en general en la primera semana de vida). El germen más frecuentemente aislado es el *Staphylococcus aureus*; en algunos pacientes también hay desarrollo de infecciones mucocutáneas por *Candida albicans*. En algunos casos se pueden presentar infecciones cutáneas por *Herpes simplex* o por varicela, lo que indica que el SHIE es una enfermedad con compromiso de varios compartimentos de la respuesta inmune.

Las infecciones bacterianas profundas comienzan alrededor del sexto mes de edad; en los primeros años de vida ya tienen historia de neumonías recurrentes con desarrollo de neumatoceles, otitis media crónica, sinusitis, celulitis, artritis séptica y osteomielitis. Además del *S.aureus*, también son frecuentes las infecciones por bacterias como *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus* del grupo A, *S. pneumoniae*, *E. coli* y *Pseudomonas spp.*

No existen en los pacientes ni en sus familiares antecedentes de alergia respiratoria. En todos los afectados las manifestaciones cutáneas se caracterizan por un eczema crónico, papular y muy

pruriginoso; sus características y distribución difieren de las de la dermatitis atópica, ya que en los pacientes con SHIE el compromiso es mayor en la cara y en las superficies de extensión y tiene poca base eritematosa. También se debe tener en cuenta que en pacientes con dermatitis atópica hay asociación con otras alergias y las infecciones por bacterias generalmente son superficiales. Otro aspecto importante para el diagnóstico diferencial es la edad de iniciación (2 a 4 meses en la dermatitis atópica). Más características asociadas a los pacientes con SHIE son: La facies tosca, el retardo en el crecimiento pondoestatural, osteoporosis de curso temprano con fracturas anormalmente frecuentes (en algunos casos) y el desarrollo de conjuntivitis vernal que puede llevar a la ulceración corneal.

Ring y Landthales, en 1989 (5), analizaron el espectro de entidades patológicas que deben distinguirse en los «síndromes de hiper-IgE», destacando al menos seis: El eczema atópico severo (y en general las alergias), el síndrome de Buckley (Síndrome de Job), las neoplasias linfocíticas, inmunodeficiencias primarias con alteración en la función del linfocito T, las infecciones parasitarias y la hiperinmunoglobulinemia E idiopática.

HALLAZGOS DE LABORATORIO

En los primeros casos de Hiperinmunoglobulinemia E asociada con infección recurrente severa, descritos en el año de 1972 por Buckley y col (3), en los análisis de laboratorio se logró determinar una alta concentración sérica de IgE, eosinofilia, deficiencias en la respuesta inmune celular y en la formación de anticuerpos. No existían evidencias o antecedentes de enfermedad alérgica o parasitaria. Los niveles séricos de inmunoglobulinas A, M y G fueron normales. La respuesta de anticuerpos posterior a la vacunación con toxoides de difteria y tétanos fue baja comparada con la obtenida en individuos normales; la respuesta a la revacunación fue también inadecuada.

Las pruebas de hipersensibilidad inmediata fueron positivas para múltiples antígenos, pero la respuesta en la hipersensibilidad retardada fue notoriamente deficiente. La blastogénesis de los linfocitos, posterior a la estimulación, fue normal cuando se utilizaba Fitoheماغlutinina A (PHA), pero no se detectó cuando las células eran estimuladas con antígenos (PPD, *Candida albicans*). En un paciente se detectó la presencia de un «factor sérico inhibidor de la migración de los granulocitos». La evaluación del complemento sérico fue normal, así como los estudios realizados con las células fagocíticas (reducción del NBT, oxidación de la C glucosa y capacidad bactericida).

Con los anteriores resultados se concluyó que los individuos con este síndrome presentan una respuesta *in vivo* anormal en la inmunidad mediada por células y una alteración en la formación de anticuerpos específicos.

En 1974, Hill y col (6) realizaron una investigación en granulocitos de pacientes con abscesos fríos recurrentes (Síndrome de Job), para evaluar su función; los resultados mostraron un profundo defecto en la quimiotaxis de los neutrófilos, pero la fagocitosis y la actividad bactericida de esas células eran normales. El plasma de los pacientes no presentó un efecto inhibitorio sobre la quimiotaxis de neutrófilos de individuos sanos.

En 1978 Buckley y Becker (7) publicaron las características de otros dieciocho pacientes con SHIE estudiados; en ellos se halló una alteración en la respuesta quimiotáctica de los PMN de carácter variable en el tiempo. La evaluación de la fagocitosis y la lisis realizadas por las células fagocíticas fue normal. Los títulos de isohemaglutininas fueron normales, pero las respuestas ante un primer reto antigénico y de memoria de anticuerpos fueron deficientes.

En los cultivos de linfocitos, la blastogénesis con mitógenos (PHA, ConA y PWM) fue normal, pero con

antígenos (*Candida albicans* y toxoide tetánico) fue nula o muy baja. También se encontró una incapacidad de los linfocitos para proliferar cuando eran estimulados con células mononucleares tratadas con Mitomicina C. La arquitectura del timo y la morfología de los corpúsculos de Hassal fueron normales.

La producción de factores humorales por las células mononucleares de sangre periférica (CMSP) que alteraban la quimiotaxis de los neutrófilos en los pacientes con SHIE, fue reportada por Donabedian y Gallin en 1982 (8). Ellos aislaron una sustancia proteica en cultivos *in vitro* de CMSP que ocasionaba un defecto en la quimiotaxis de los neutrófilos; la producción de este factor era variable en el tiempo. Estos autores postularon que una alteración en la inmunorregulación de las CMSP podría estar explicando la producción de ese factor inhibitorio y por lo tanto el SHIE. Los mismos investigadores en 1983 (9) publicaron un trabajo en el que informaron el aislamiento de dos factores inhibidores de la quimiotaxis de los neutrófilos, producidos por células mononucleares de pacientes con SHIE. Los dos factores, uno de 35 a 45 KD y otro de 61 KD, reducían pero no eliminaban completamente la quimiotaxis de los PMN.

Además de los defectos en la inmunidad celular y de la alteración variable en la quimiotaxis de los PMN en los pacientes con SHIE, se han encontrado defectos en la producción de anticuerpos contra polisacáridos bacterianos, que podrían explicar mejor la susceptibilidad a las infecciones por estos gérmenes, observada en dichos pacientes. Leung y col (10) en 1988 publicaron resultados que demostraban en los pacientes con SHIE una deficiencia en la producción de anticuerpos IgG contra el polisacárido capsular de *Haemophilus influenzae* tipo b y contra el ácido teicoico del *Staphylococcus aureus*; adicionalmente, hallaron una deficiente respuesta de anticuerpos contra un antígeno proteico.

En 1989, Geha y Leung (4) publicaron una revisión sobre el SHIE en la que describen sus principales características de laboratorio: Los niveles séricos de IgE extremadamente altos, IgE específica contra *Staphylococcus aureus* y *Candida albicans*, complejos inmunes con IgE, anticuerpos tipo IgG contra IgE, eosinofilia local y periférica, deficiencia en la quimiotaxis de PMN y monocitos, ausencia de hipersensibilidad retardada para antígenos *in vivo*, deficiente respuesta proliferativa de los linfocitos ante los antígenos solubles *in vivo*, y niveles de IgG, IgA, IgM, C3, C4 y CH50 normales.

Los pacientes no son leucopénicos; los PMN y los macrófagos tienen actividad fagocítica y lítica normales para las bacterias. La reducción del NBT por los PMN es normal. En los pacientes se presenta una mala respuesta de memoria y producción de anticuerpos contra diferentes antígenos bacterianos, y un porcentaje de ellos tiene una deficiencia de anticuerpos de la subclase IgG2, predisponiendo aún más a la infección sinopulmonar recurrente.

La respuesta proliferativa de los linfocitos T es normal para el estímulo con Concanavalina A (ConA), Fitoheماغlutinina (PHA) y anticuerpos anti-CD3, pero es deficiente o nula para los antígenos como *Candida albicans* y toxoide tetánico. La expresión de TCR es normal, así como la función de los monocitos y la presentación antigénica (4).

Claasen y col en 1991 (11) reportaron nueve pacientes con SHIE, cuyas CMSP fallaron en producir IgE cuando eran estimuladas con IL-4 recombinante a diferentes dosis; la adición de un anticuerpo monoclonal anti-CD40 llevó a un incremento en la producción de IgE mediada por la IL-4 recombinante, pero a unas dosis muy altas. Con esos resultados sugirieron que los linfocitos B de los pacientes con SHIE habían sido estimulados *in vivo* intensamente por la IL-4 endógena, para reali-

zar un cambio de isotipo hacia IgE, y por ello tenían una muy baja respuesta adicional a la IL-4 *in vitro*.

En 1994, Curnutte (12) estableció como límite para los niveles de hiperinmunoglobulinemia E la cifra de 2.000 UI/mL. Relata que hasta la fecha se han reportado en la literatura cerca de 50 casos de SHIE. Se refiere a la importancia de un defecto en los LT y la disminución en los niveles de IFN gamma y TNF; además, destaca en la patogénesis de esta entidad la presencia de factores inhibidores de la quimiotaxis producidos por las células mononucleares.

En una revisión sobre los desórdenes en la producción de IgE, Buckley (1) analizó el espectro de la hiperinmunoglobulinemia E que comprende las enfermedades atópicas y parasitarias, la enfermedad de injerto contra huésped, la infección por HIV y varias inmunodeficiencias primarias. Con relación al SHIE, describió las diferentes características clínicas y de laboratorio, de las cuales destacó: Niveles de IgE sérica desde 2.150 UI/mL en adelante; poblaciones normales de linfocitos CD3+, CD4+ y CD8+ en sangre periférica; número normal de linfocitos B que expresan IgE; deficiencia en el número de células T CD3+ que expresan la isoforma CD45RO (fenotipo de células T de memoria) y producción defectuosa de IFN gamma y TNF alfa por los LT.

En los estudios realizados en pacientes con diagnóstico de SHIE por nuestro grupo de Inmunodeficiencias Primarias de la Universidad de Antioquia, se han encontrado las siguientes alteraciones: Defectos en el funcionamiento de los neutrófilos, con una disminución variable de la quimiotaxis y un incremento en la generación de moléculas reactivas del oxígeno; disminución de la expresión de la L-selectina en los linfocitos y granulocitos de sangre venosa periférica; en los linfocitos T, una disminución en la respuesta

blastogénica para antígenos específicos (toxoides tetánico, *Candida albicans*) y ausencia de hipersensibilidad retardada para *Candida albicans*; en los linfocitos B, un notable aumento en la síntesis de IgE no relacionada con exceso en la actividad de los linfocitos T CD4+ Th2+, y deficiencia en la producción de anticuerpos antipolisacáridos capsulares del *S. pneumoniae* (serotipos 1, 3, 4, 6, 9, 14, 18, 19); transcripción y síntesis normal de citoquinas (IL-2, IL-4, IL-10, IL-12, TNF alfa, IFN gamma), pero exceso en la producción de GM-CSF.

HIPÓTESIS

La expresión clínica del SHIE y los resultados de laboratorio obtenidos en las investigaciones realizadas en pacientes afectados por esta entidad, indican que en ellos existe una inadecuada activación de los linfocitos T, con una alteración en la función normal de las células fagocíticas y un cambio anormal de isotipo de inmunoglobulinas polarizado hacia la síntesis de IgE.

En el desarrollo de la respuesta inmune primaria se podría estar presentando una inadecuada interacción entre el linfocito T y las células presentadoras de antígenos, debida a una incorrecta generación de señales coestimuladoras que impiden la inducción de la expresión del CD40L sobre el linfocito T, el diálogo recíproco a través de otras moléculas de superficie (ausencia o alteración en la expresión de CD80-CD86 y CTLA-4), y la producción de un patrón normal de citoquinas necesario para la activación linfocitaria. Todo lo anterior llevaría a un trastorno en la activación linfocitaria, que se ha documentado en pacientes con SHIE por una disminución en el número de linfocitos que expresan el fenotipo de activación y memoria CD45RO+.

Los LT no activados serían responsables de la secreción de un patrón anormal de citoquinas (GM-CSF), con una producción normal de IL-4 e IFN gamma y con la secreción de otras citoquinas como

la IL-13, que estimularía la respuesta inmune humoral, con un cambio de isotipo para IgE, pero sin efectos sobre los LT. Los procesos infecciosos crónicos originarían una estimulación permanente de las células fagocíticas, que llevaría a la producción exagerada de GM-CSF, citoquina que altera la actividad quimiotáctica de los granulocitos y estimula la producción y actividad de los eosinófilos. La presencia persistente de estas células en los sitios de infección podría ser uno de los factores que más inciden en el daño tisular.

La interacción anormal en la presentación antigénica, así como un patrón patológico en la producción de citoquinas, serían los responsables de un cambio de isotipo polarizado hacia IgE y alterado para otras subclases de IgG como la IgG2.

BIBLIOGRAFÍA

1. BUCKLEY R. IgE Disorders. En: *Clinical Immunology. Principles and Practice*. RICH RR, FLEISHER TA, SCHWARTZ BP, SHEARER WT, STROBER W. Eds. St Louis Mo: Mosby - Year Book Inc., 1996; 695-706.
2. DAVIS SD, SCHALLER J, WEDGWOOD RJ. Job's Syndrome: Recurrent, «cold», staphylococcal abscesses. *Lancet* 1966;1: 1013.
3. BUCKLEY R, WRAY B, BELMAKER E. Extreme hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infection. *Pediatrics* 1972; 49: 59-70.
4. GEHA R, LEUNG DY. Hyperimmunoglobulin E syndrome. *Immunodef Rev* 1989; 1: 155-172.
5. RING J, LANDTHALER M. Hyper-IgE syndromes. *Curr Probl Dermatol* 1989; 18: 79-88.
6. HILL H, OCHS H, QUIE P, et al. Defect in neutrophil granulocyte chemotaxis in Job's syndrome of recurrent «cold» staphylococcal abscesses. *Lancet* 1974; 2: 617-619.
7. BUCKLEY R, BECKER G. Abnormalities in the regulation of human IgE synthesis. *Immunol Rev* 1978; 41: 288-314.
8. DONABEDIAN H, GALLIN J. Mononuclear cells from patients with the hyperimmunoglobulin E-recurrent infection syndrome produce an inhibitor of leukocyte chemotaxis. *J Clin Invest* 1982; 69: 1155-1163.
9. DONABEDIAN H, GALLIN J. Two inhibitors of neutrophil chemotaxis are produced by hyperimmunoglobulin E recurrent infection syndrome mononuclear cells exposed to heat-killed *Staphylococci*. *Infect Immun* 1983; 40: 1030-1037.
10. LEUNG DY, AMBROSINO DM, ARBEIT RD, NEWTON JL, GEHA RS. Impaired antibody responses in the hyperimmunoglobulin E syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 1082-1087.
11. CLAASSEN JJ, LEVINE AD, SCHIFF S, BUCKLEY R. Mononuclear cells from patients with the hyper-IgE syndrome produce little IgE when they are stimulated with recombinant human interleukin-4. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 8: 713-721.
12. CURNUTTE JT. Disorders of granulocyte function and granulopoiesis. *Hematol Inf Child* 1994;1: 912-913.