

Síndrome de Hiper IgE

- HIES -

Dr. Matías Oleastro

Servicio de Inmunología y Reumatología

Hospital Nacional de Pediatría "Prof Dr Juan P Garrahan"

CABA

Síndrome de Hiper IgE HIES

1999 Davis y col (*Lancet* 1: 1013-1015)

2 niñas Abscesos cutáneos “fríos” recurrentes
Neumonías
Rash de comienzo neonatal
“Síndrome de Job”

1972 Buckley y col (*Pediatrics* 49: 59-70)

Abscesos recurrentes por *Staphylococcus*
Eccema crónico
Altos niveles de IgE
IgG, IgA, IgM e IgD normales
“Síndrome de Buckley”

1999 Grimbacher y col (*NEJM* 340: 692-702)

Manifestaciones multisistémicas
“HIES”

2004 Renner y col (*J Pediatrics* 144: 93-99)

Familias consanguíneas – HIES Autosómico Recesivo

2006 Minegishi y col (*Immunity* 25: 745-755)

Mutaciones en TYK2 en HIES AR

2007 Minegishi y col (*Nature* 448: 1058-1062)
Holland y col (*NEJM* 357: 1608-1619)

Mutaciones heterocigotas en gen STAT3 en HIES AD

Síndrome de Hiper IgE

Clasificación IUIS 2009
Comité de Expertos en IDP

Incidencia: 1 en 500.000 – 1.000.000

Relación F:M = 2:1

□ SÍNDROMES DE INMUNODEFICIENCIAS BIEN DEFINIDOS

▪ Síndrome de Hiper IgE (HIES)

- a) HIES Autosómico Dominante (Síndrome de Job)
- b) HIES Autosómico Recesivo
 - Mutación TYK2
 - Mutación DOCK8
 - Mutaciones desconocidas

Síndrome de Hiper IgE Categorías#

TIPO 1 ⇒ *HIES con compromiso Multisistémico*

TIPO 2 ⇒ *HIES con compromiso sólo inmune*

Minegishi Y y col *Current Opinion Immunol* 2009; 21: 487-492

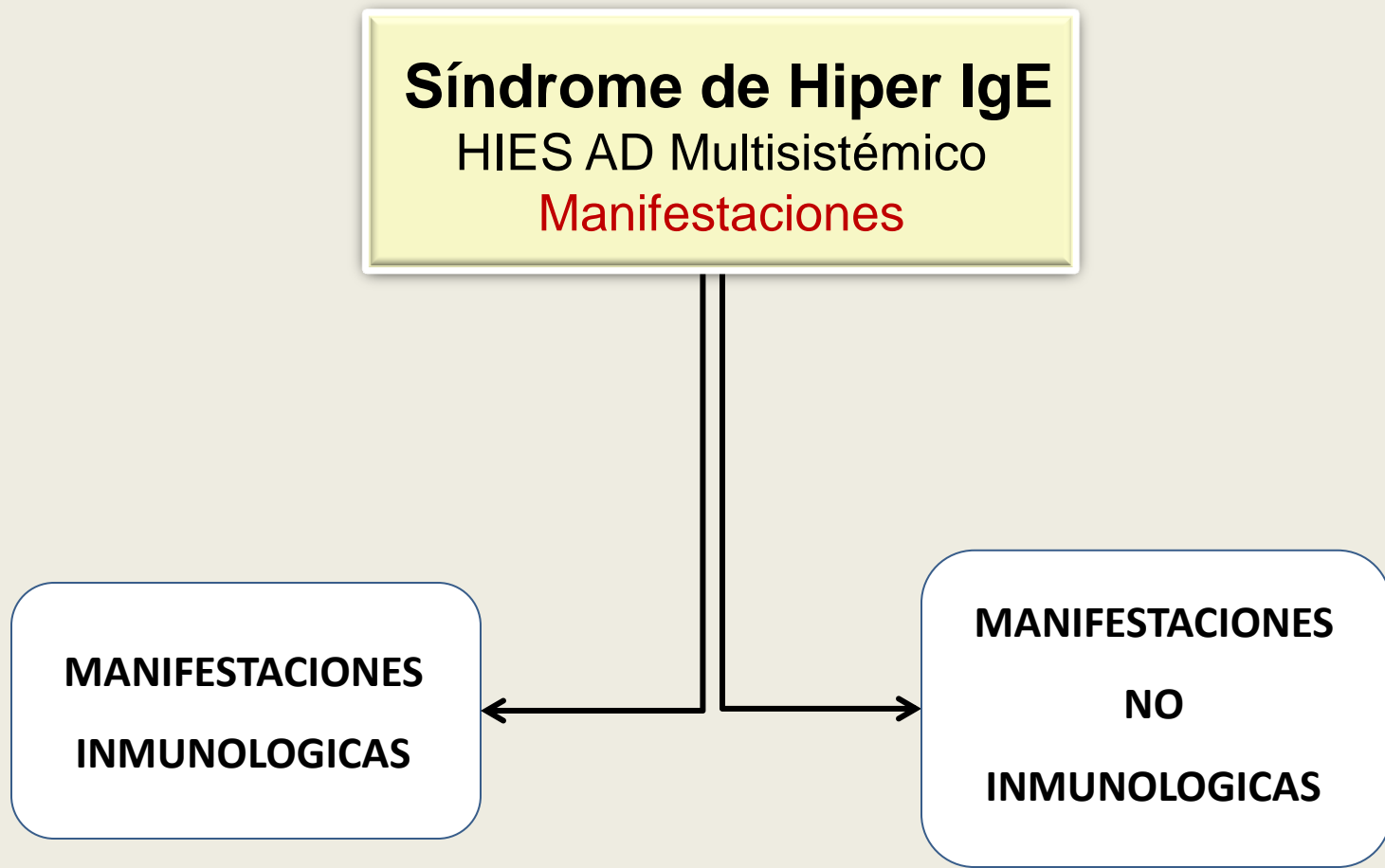
Síndrome de Hiper IgE

HIES AD Multisistémico

Manifestaciones

MANIFESTACIONES
INMUNOLOGICAS

MANIFESTACIONES
NO
INMUNOLOGICAS



Síndrome de Hiper IgE

HIES AD Multisistémico

MANIFESTACIONES INMUNOLOGICAS

✓ **RASH / ECCEMA** Comienzo neonatal / crónico



Síndrome de Hiper IgE

HIES AD Multisistémico

MANIFESTACIONES INMUNOLOGICAS

✓ **RASH / ECCEMA** Comienzo neonatal / crónico

✓ **INFECCIONES** - *St aureus* ▶ Piel → Piodermitis / celulitis / abscesos



Síndrome de Hiper IgE

HIES AD Multisistémico

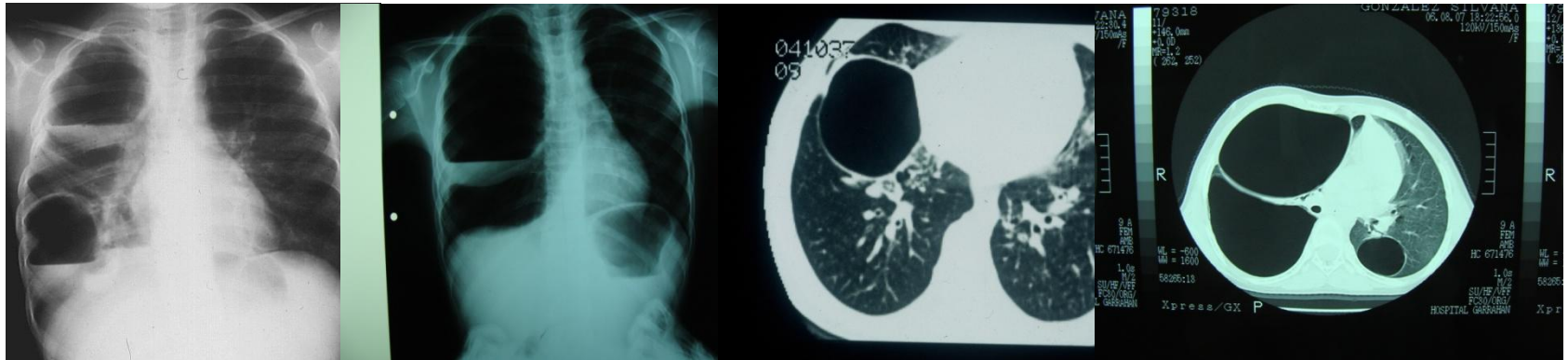
MANIFESTACIONES INMUNOLOGICAS

✓ **RASH / ECCEMA** Comienzo neonatal / crónico

✓ **INFECCIONES** - *St aureus*

▶ Piel → Piodermitis / celulitis / abscesos

▶ Pulmón → Neumatoceles



Síndrome de Hiper IgE

HIES AD Multisistémico

MANIFESTACIONES INMUNOLOGICAS

✓ **RASH / ECCEMA** Comienzo neonatal / crónico

✓ **INFECCIONES** - *St aureus* ▶ Piel → Piodermatitis / celulitis / abscesos

▶ Pulmón → Neumatoceles

- *Candida*

- *Otros*

Str pneumoniae, St epidermidis, H Influenzae
Bacilos Gram negativos (Pseudomona, E coli)
Aspergillus

✓ **EOSINIFILIA**

✓ **IgE elevada** > 1000 UI/ μ L

✓ **LINFOMA mayor incidencia**

NO

Urticaria / rinitis / asma / anafilaxia

Síndrome de Hiper IgE

HIES AD Multisistémico

MANIFESTACIONES NO INMUNOLOGICAS

Anormalidades esqueléticas y del tejido conectivo

- ✓ **FACIE CARACTERÍSTICA**
 - Asimetría facial
 - Frente prominente
 - Ojos hundidos
 - Puente nasal ancho
 - Punta nasal prominente
 - Prognatismo
 - Piel áspera
 - Distancia interalar aumentada

Síndrome de Hiper IgE

HIES AD Multisistémico

MANIFESTACIONES NO INMUNOLOGICAS

- ✓ **FACIE CARACTERÍSTICA**
- ✓ **RETENCIÓN DIENTES PRIMARIOS**



Síndrome de Hiper IgE

HIES AD Multisistémico

MANIFESTACIONES NO INMUNOLOGICAS

- ✓ **FACIE CARACTERÍSTICA**
- ✓ **RETENCIÓN DIENTES PRIMARIOS**
- ✓ **HIPERLAXITUD LIGAMENTARIA**



Síndrome de Hiper IgE

HIES AD Multisistémico

MANIFESTACIONES NO INMUNOLOGICAS

- ✓ **FACIE CARACTERÍSTICA**
- ✓ **RETENCIÓN DIENTES PRIMARIOS**
- ✓ **HIPERLAXITUD LIGAMENTARIA**
- ✓ **FRACTURAS PATOLÓGICAS (osteopenia)**



Síndrome de Hiper IgE

HIES AD Multisistémico

MANIFESTACIONES NO INMUNOLOGICAS

- ✓ **FACIE CARACTERÍSTICA**
- ✓ **RETENCIÓN DIENTES PRIMARIOS**
- ✓ **HIPERLAXITUD LIGAMENTARIA**
- ✓ **FRACTURAS PATOLÓGICAS (osteopenia)**
- ✓ **ESCOLIOSIS**



Síndrome de Hiper IgE

HIES AD Multisistémico

MANIFESTACIONES NO INMUNOLOGICAS

- ✓ **FACIE CARACTERÍSTICA**
- ✓ **RETENCIÓN DIENTES PRIMARIOS**
- ✓ **HIPERLAXITUD LIGAMENTARIA**
- ✓ **FRACTURAS PATOLÓGICAS** (osteope
- ✓ **ESCOLIOSIS**
- ✓ **ANOMALIAS DE LA LÍNEA MEDIA**

Paladar ojival
Fisuras línea media
Úvula bífida



Síndrome de Hiper IgE

HIES AD Multisistémico

MANIFESTACIONES NO INMUNOLOGICAS

- ✓ **FACIE CARACTERÍSTICA**
- ✓ **RETENCIÓN DIENTES PRIMARIOS**
- ✓ **HIPERLAXITUD LIGAMENTARIA**
- ✓ **FRACTURAS PATOLÓGICAS (osteopenia)**
- ✓ **ESCOLIOSIS**
- ✓ **ANOMALIAS DE LA LÍNEA MEDIA**
- ✓ **CRANEOSINOSTOSIS**

Síndrome de Hiper IgE

HIES AD Multisistémico

❑ DEFECTOS MOLECULARES

Mutaciones en STAT3

Sin mutaciones en STAT3

❑ PATRÓN DE HERENCIA

Esporádico

Autosómico dominante

Síndrome de Hiper IgE

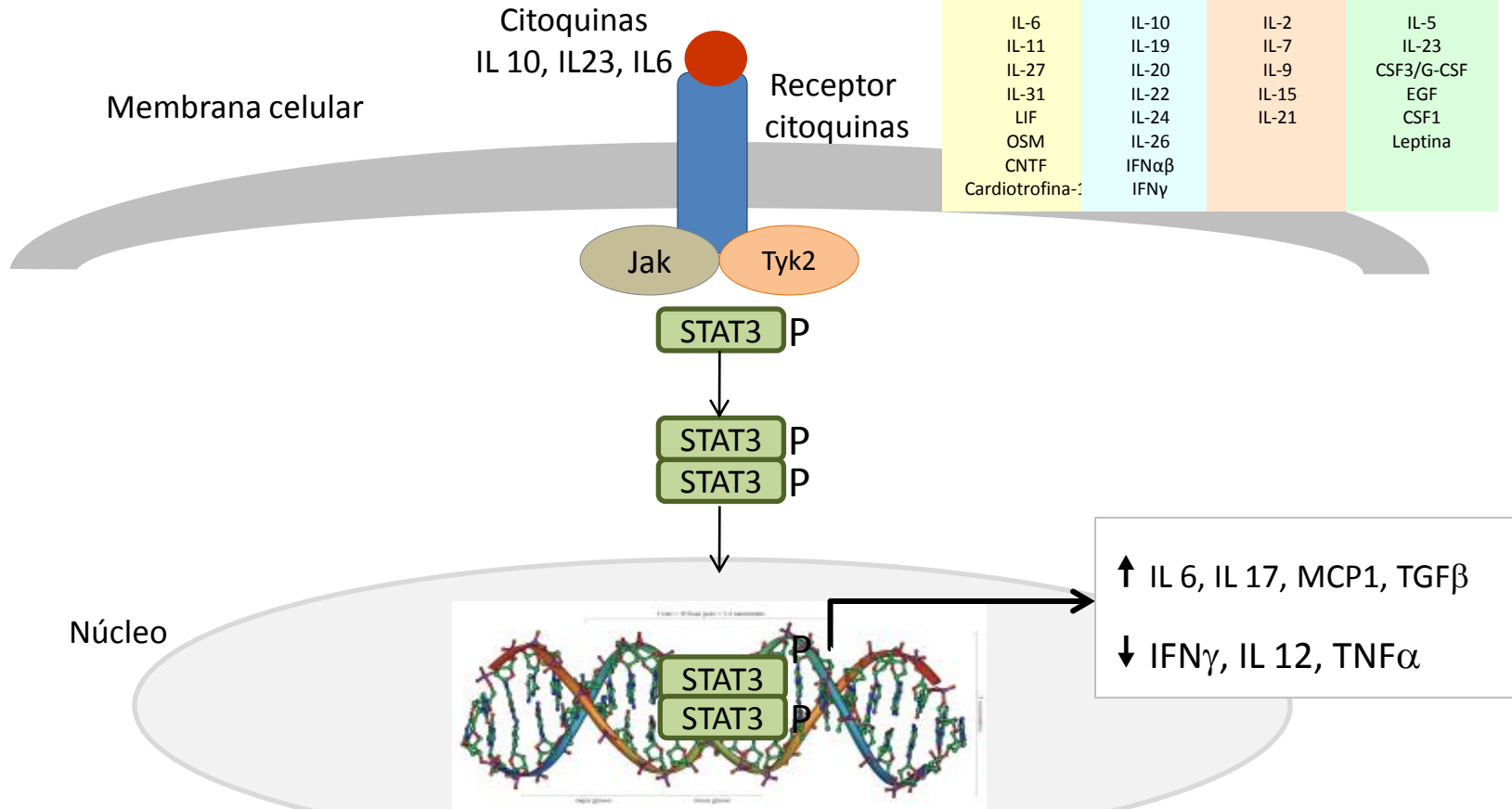
HIES AD Multisistémico

DEFECTO MOLECULAR EN STAT3

STAT3 (Signal Transducer and Activation of Transcription 3)

STAT3 – Vías de Señalización

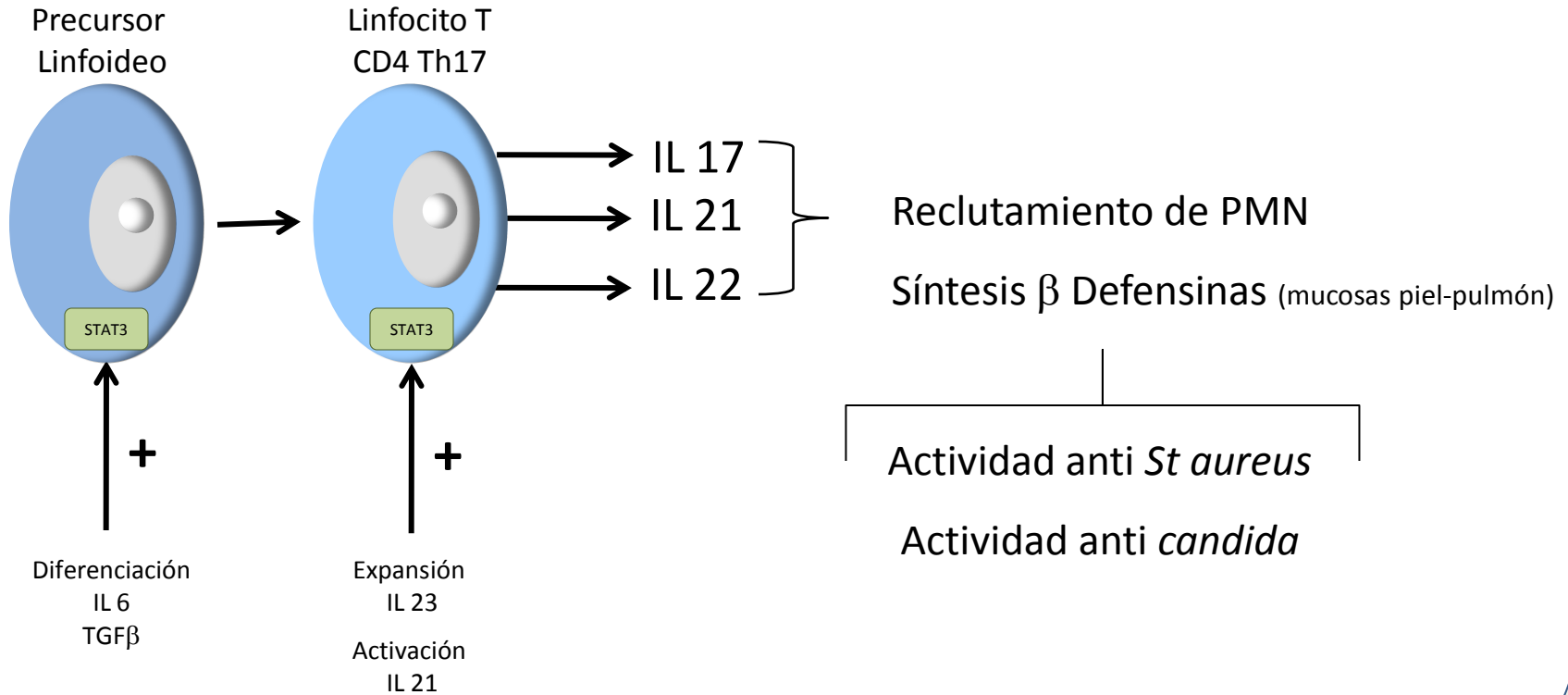
Familia IL-6	Familia IFN	Familia IL-2	Otros
IL-6	IL-10	IL-2	IL-5
IL-11	IL-19	IL-7	IL-23
IL-27	IL-20	IL-9	CSF3/G-CSF
IL-31	IL-22	IL-15	EGF
LIF	IL-24	IL-21	CSF1
OSM	IL-26		Leptina
CNTF	IFN $\alpha\beta$		
Cardiotrofina-1	IFN γ		



Síndrome de Hiper IgE

HIES AD Multisistémico

INFECCIONES por *St aureus*
INFECCIONES por *Candida*



Síndrome de Hiper IgE

HIES AD Multisistémico

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Sistema de puntuación NIH 1999 (ante la ausencia de Diagnóstico de certeza)

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.

Síndrome de Hiper IgE

HIES AD Multisistémico

DIAGNÓSTICO Sistema de puntuación HIES con mutación en STAT3 - GUÍA CLÍNICA
Woellner C y col. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125 (2): 424

► Ayuda a predecir en paciente con IgE > 1000 UI/ml **posible mutación en STAT3**

	<u>Clinical findings</u>	<u>Points</u>					
		0	2	4	5	6	8
1.	Pneumonias (X-ray proven, total #)	none	1	2	-	3	>3
2.	Newborn rash	absent	-	present	-	-	-
3.	Pathologic bone fractures	none	-	1-2	-	-	>2
4.	Characteristic face for Job syndrome	absent	mild	-	present	-	-
5.	Cathedral palate	absent	present	-	-	-	-

► Puntuación global > 30 p = posible mutación en STAT3

Síndrome de Hiper IgE

HIES AD Multisistémico

Estudios complementarios

- IgE > 1000 UI/ μ L
- HEMOGRANA Recuento normal o PMN
Eosinofilia
- INMUNOGLOBULINAS IgG Normal / Hipergamaglobulinemia
IgA Normal
IgM Normal
- LINFOCITOS T Normales
- Th17 Ausentes / disminuidos < 0,5 % (HIES Deficiencia en STAT3)
Normales / bajos (HIES sin deficiencia en STAT3)
- LINFOCITOS B Deficiente producción Ac específicos
Disminución linfocitos B memoria

Síndrome de Hiper IgE

HIES AD Multisistémico con mutación STAT3

Diagnóstico

- IgE > 1000 UI/ μ L
- Puntuación > 30 puntos
 1. Neumonías
 2. Rash neonatal
 3. Fracturas patológicas
 4. Facie característica
 5. Paladar hojival
- Ausencia de Th17
Historia Familiar HIES definitivo
- Mutación heterocigota en STAT3

P
O
S
I
B
L
E

P
R
O
B
A
B
L
E

D
E
F
I
N
I
T
I
V
O

Síndrome de Hiper IgE

HIES AR

Manifestaciones

MANIFESTACIONES INMUNOLOGICAS

✓ **RASH / ECCEMA** Comienzo neonatal / crónico

✓ **INFECCIONES** - *St aureus* ▶ Piel → Piodermatitis / celulitis / abscesos

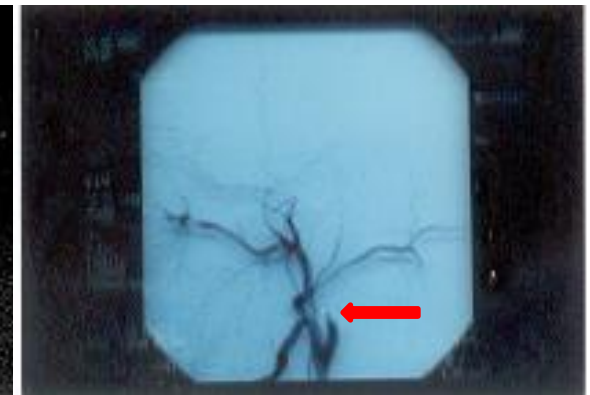
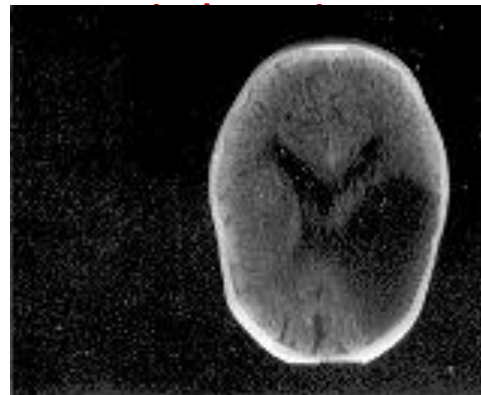
▶ Vías aéreas superiores e inferiores

- *Candida*

- **Otros**

Molluscum contagiosum
Herpesvirus

✓ **± ALTERACIONES VASCULARES**



Síndrome de Hiper IgE

HIES AR

Manifestaciones

MANIFESTACIONES INMUNOLOGICAS

- ✓ **RASH / ECCEMA** Comienzo neonatal / crónico
- ✓ **INFECCIONES**
 - *St aureus*
 - ▶ Piel → Piodermatitis / celulitis / abscesos
 - ▶ Vías aéreas superiores e inferiores
 - *Candida*
 - **Otros**
 - Molluscum contagiosum*
 - Herpesvirus*
 - Micobacterias*
- ✓ **± ALTERACIONES VASCULARES**
- ✓ **EOSINIFILIA**
- ✓ **IgE elevada** > 1000 UI/ μ L

Síndrome de Hiper IgE

HIES AR

Fisiopatogenia

DIAGNÓSTICO MOLECULAR

HIES AR Por mutación homocigota en *TYK2* (Tirosina quinasa 2)

HIES AR Por mutación homocigota en *DOCK8*

HIES AR De causa aún no caracterizada

Tyk2: Proteína involucrada en la señalización intracelular de ciertas citoquinas: IFN α , IL 6, IL 10, IL 12, otras

Dock 8: : Proteína involucrada en la señalización intracelular activadora de pequeñas G proteínas

Síndrome de Hiper IgE

HIES AD Multisistémico

Pautas de Tratamiento

Cuidados dermatológicos (cremas, humectación, antisépticos, etc)

Contraindicación de vacunación BCG

Drenajes de abscesos

Medidas para osteopenia (dieta, Vit D, Calcio, Alendronatos, etc)

Profilaxis antibacteriana con TMS

Profilaxis antimicótica con Fluconazol / Itraconazol

Suplemento con GEV (si deficiencia de Ac)

Cuidados neumonológicos