

## SÍNDROME DE JOB. CARACTERÍSTICAS Y MANEJO EN ATENCIÓN PRIMARIA

Dr. Joan Izquierdo Alabau<sup>1</sup> / Dra. Laura Sánchez Tormos<sup>2</sup> / Dra. Sandra Jiménez García<sup>3</sup> / Dr. Alejandro Monge Illanes<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Médico Interno Residente de Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Teruel Ensanche. Teruel

<sup>2</sup> Diplomada en Enfermería. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia

<sup>3</sup> Médico Interno Residente de Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Teruel Ensanche. Teruel

<sup>4</sup> Médico adjunto de Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Teruel Ensanche. Teruel

### RESUMEN

El síndrome de hiper IgE (inmunoglobulina E) o síndrome de Job se trata de una inmunodeficiencia primaria rara que se caracteriza principalmente por infecciones recurrentes de la piel, anomalías faciales, infecciones respiratorias, eccema y sobre todo niveles elevados de IgE. Tratándose de una enfermedad rara con infecciones respiratorias recurrentes, es de vital importancia su seguimiento en atención primaria; ya que un control estricto puede evitar ingresos innecesarios mejorando la salud de los pacientes. Los autores estudian un caso atendido en Teruel, y diagnosticado previamente en su país de origen, en el que se ven numerosos ingresos a lo largo de su infancia siendo el principal diagnóstico de infección respiratoria, atendiendo en múltiples ocasiones en Atención Primaria.

### PALABRAS CLAVE

Síndrome de Job, Síndrome de Hiper IgE, atención primaria.

### INTRODUCCIÓN

Cuando tratamos con pacientes jóvenes a diario ya sea en pediatría o en atención primaria en los lugares más rurales donde no se dispone de pediatra se puede llegar a la necesidad de descartar algún déficit del estado inmunitario del paciente con infecciones recurrentes. Para descartar este tipo de enfermedades muchas veces solo es necesario cuantificar las inmunoglobulinas séricas del paciente. Esta cuantificación es más relevante si cabe en pacientes con infecciones recurrentes o con antecedentes familiares de inmunodeficiencia por lo que orientar la historia clínica tiene especial importancia<sup>1</sup>.

La prevalencia de las inmunodeficiencias primarias esta infraestimada a lo largo del mundo calculando una prevalencia en Estados Unidos de 1 casa cada 1200 siendo el síndrome de Hiper IgE la que tiene un diagnóstico más precoz debido a sus principales características como son las infecciones recurrentes de la piel, las infecciones respiratorias, el eccema, los niveles elevados de inmunoglobulina E (IgE) y la facies tosca. A parte de estas patologías también se han asociado múltiples anomalías como la candidiasis, anomalías esqueléticas, osteoporosis, fracturas o retraso en la caída de los dientes<sup>1-3</sup>.

Este síndrome fue descrito por primera vez en 1966 por Davis y col. al comentar el caso de dos niñas con dermatitis crónica, neumonías recurrentes, abscesos fríos, la denominó síndrome de Job ya que el

### ABSTRACT

Hyperimmunoglobulin E syndrome or Job's syndrome is a rare primary immunodeficiency characterized by skin and pulmonary infections, facial anomalies, eczema and high levels of Immunoglobulin E. It's a rare disease with recurrent respiratory infections, it has a lot of importance to follow-up in primary care with a strict control where we can avoid unnecessary admissions improving the health of the patients. The authors studied a case in the province of Teruel already diagnosed in her country of origin; they can see numerous admissions while the patient is growing up being the main diagnosis of respiratory infection, consulting numerous times to the primary care service where they were following the episodes.

### KEY WORDS

Job's syndrome, Hyperimmunoglobulin E syndrome, primary care.

# Notas Clínicas

personaje bíblico del mismo nombre para probar su fe tuvo que soportar úlceras en la piel de por vida. Más adelante, Buckley y col. describieron a unos pacientes similares, pero con retraso en el crecimiento, facies tosca y una hipersensibilidad asociando títulos altos de IgE denominándolo como síndrome de Buckley. Actualmente se aboga por sustituir los epónimos por lo que el término síndrome de Hiper IgE es el término más correcto<sup>4</sup>.

Para diagnosticar el síndrome de Job en fases tempranas es importante la sospecha precoz para poder confirmarlo ya que un diagnóstico precoz interfiere en su pronóstico.

## CASO CLINICO

Mujer diagnosticada de síndrome de Job (síndrome de hiper IgE) a los pocos meses de nacer y de retraso psicomotor. Ha presentado durante los primeros años de vida neumonías de repetición por *Estafilococo Aureus*, así como varios brotes de accesos cutáneos fríos y también infecciones por herpes. Presenta un retraso psicomotor importante desde su infancia. Al parecer comenzó a hablar a los tres años y actualmente presenta trastornos del lenguaje. Controla esfínteres desde hace poco tiempo. Va a un colegio de educación especial.

Dado sus antecedentes al acudir desde su país se decide realizar un estudio completo.

Nos encontramos a una niña con un peso de 24,2kg (por debajo del P3) y una talla de 120,5cm (muy por debajo del P3), desarrollo psicomotor alterado, facies tosca, nariz en silla de montar, ojos separados y con epicantus, piel seca, basta, con lesiones más oscuras en codos, rodillas, tobillos y pliegues, huesos de pies y manos alargados, pies como en ráfaga, dedos de los pies desviados, presenta un hallux valgus, pequeñas lesiones de tipo pecosas en tórax, auscultación cardio-pulmonar normal abdomen blando y depresible presentando una hernia umbilical.

Analítica con hemograma y bioquímica dentro de la normalidad con IgE mayor de 3500 UI/ml.

Al realizar las siguientes pruebas complementarias nos encontramos con que en la

radiografía de tórax destaca un aumento de densidad con borramiento de borde cardíaco izquierdo que impresiona de afectación intersticial; en la radiografía de senos paranasales destaca una disminución de la aireación de seno maxilar izquierdo con engrosamiento de las mucosas, aumento de las impresiones digitiformes en el cráneo; en la radiografía de columna completa destaca Escoliosis dorsolumbar, cresta iliaca izquierda de situación más baja (aproximadamente 1,2cm); en la radiografía de manos destaca una osteoporosis con una curvatura del radio; y por último, en la radiografía de pies destaca un hallux valgus bilateral. Por lo que en un primer momento fue diagnosticada de síndrome Hiper IgE, dermatitis atópica, escoliosis y retraso psicomotor.

Más adelante acude de nuevo al hospital por presentar en su domicilio y mientras dormía un episodio de hipertonía de cuello y extremidades superiores con desviación de la mirada, pero sin relajación de esfínteres. Episodio de corta duración pero que al recuperarse se encuentra cansada y con sueño. Presentaba en ese momento una congestión nasal importante que mejora al incorporarse facilitando así la entrada de aire. Diagnosticándose a partir de este ingreso de una hipertrofia adenoidea pendiente de intervención por apneas obstructivas nocturnas, crisis de hipertonía nocturna coincidente con obstrucción nasal y una cardiomegalía donde hay que descartar cor pulmonare secundario a apneas del sueño.

A partir de este momento se documentan varios episodios de cianosis por la noche por lo que se decide instaurar una BIPAP nocturna que tolera correctamente.

Conforme la paciente va creciendo presenta cuadros de infección respiratoria tanto de vías altas como de vías bajas; como por ejemplo una neumonía en el lóbulo superior izquierdo como otra en el lóbulo medio del pulmón derecho.

## DISCUSIÓN

El síndrome de hiper IgE se trata de una inmunodeficiencia sistémica catalogada dentro de las llamadas enfermedades raras cuyas principales características serían los niveles altos

## Notas Clínicas

de IgE, infecciones recurrentes y eccema. Este síndrome presenta una incidencia de 1/500000 nacidos vivos<sup>4</sup>.

Hay dos formas del síndrome de Hiper IgE o síndrome de Job: una autosómica dominante que es más frecuente con mutaciones en el gen STAT ubicado en 17q21 y otra forma recesiva que afecta a DOCK ubicado en 9p24.

La forma dominante se caracteriza por afectar principalmente al sistema esquelético, al tejido conectivo y de producir infecciones pulmonares frecuentes, así como eccema.

Por otra parte, la forma recesiva de este síndrome produce infecciones en la piel tanto viral como estafilocócicas, anormalidades en el sistema nervioso central y vasculitis. Esta forma se asocia a un aumento de la mortalidad y un descenso en la tendencia de formar neumatoceles<sup>2</sup>.

El Síndrome de Job o Síndrome de Hiper IgE está caracterizado por unas manifestaciones clínicas como bien se resume en el artículo de Noriega y en el de Orozco et al.<sup>5,6</sup>.

Las Manifestaciones cutáneas son rash neonatal el cual se da precozmente y diagnóstica de forma errónea a los pacientes como acné neonatal ya que también se trata de una erupción con pápulas eritematosas que en su interior presenta pústulas y se distribuye fundamentalmente por el cuero cabelludo y cara; eccema el cual aparece de forma temprana aproximadamente durante el primer mes de vida y se trata de un eccema crónico y que recidiva independientemente de los factores ambientales; forúnculos, celulitis, abscesos serían las principales infecciones recurrentes que se dan en la piel de estos pacientes; fascitis necrotizante. Esta sería la infección que tiene más repercusión sistémica ya que se trata de una infección severa que puede producir gangrena gaseosa incluso llegar hasta necrosis del tejido; micosis donde lo más común en estos casos es la afectación de las uñas siendo estas amarillentas y con aspecto hiperqueratósico y apollillado. También es muy frecuente la afectación mucocutánea y esofágica.

Las manifestaciones pulmonares se caracterizan por ser una de las principales caracte-

terísticas del Síndrome de Job y que nos ayudan a un diagnóstico precoz. Nos encontramos con neumonías frecuentes y alteraciones del parénquima pulmonar ayudando a la aparición de bullas, neumatoceles e incluso llegando a producir empiemas o neumotórax.

Los microorganismos principales que causan las neumonías en estos pacientes son *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. Los neumatoceles sin embargo se sobre infectan principalmente por *Pseudomonas aeruginosa* y *Aspergillus sp.*

Las manifestaciones esqueléticas están claramente relacionadas con el síndrome de Hiper IgE tales como la craneosinostosis, anormalidades dentarias, hixtensibilidad de las articulaciones, escoliosis, osteoporosis, fracturas patológicas.

El fenotipo típico es como hemos comentado anteriormente que los pacientes con síndrome de Hiper IgE se caracterizan por lo que denominamos facies tosca. De esta forma alrededor de los 16 años de edad la mayoría de los pacientes con Síndrome de Job cumplen estas características. Se trata de una facies asimétrica, frente olímpica, hipertelorismo, prognatismo leve, puente nasal ancho y piel áspera.

Para el diagnóstico se propusieron los criterios de Grimbacher, pero el diagnóstico de poco probable puede ser alcanzado por los pacientes que padecen Hiper IgE y por los pacientes con eccema atópico clásico. Estos criterios se acumulan con el tiempo por lo que es de vital importancia realizar un seguimiento estrecho para tratar las complicaciones que van sucediendo<sup>3,6</sup>. Los marcadores del laboratorio suelen aparecer en la infancia con la elevación de IgE pero el diagnóstico no se hace aparente hasta la infancia o adolescencia cuando se ponen de manifiesto las principales características como la facies tosca o las infecciones recurrente<sup>7</sup>. Por lo tanto, tener un alto nivel de presunción de la enfermedad y titular los niveles de IgE en estos casos sería la opción diagnóstica de preferencia en nuestros pacientes de atención primaria. Al tratarse de una mutación genética es posible que el diagnóstico en el futuro vaya encaminado a estudiar las mismas.

# Notas Clínicas

En cuanto al tratamiento todavía no existe un tratamiento específico, por lo que éste se basa en recomendar penicilinas resistentes a penicilinasas de larga vida media además de antifúngicos y profilaxis antiviral ya que las principales complicaciones de estos pacientes se deben a infecciones causadas por estafilococos multirresistentes. Cuidar la piel también es importante y se puede llevar a cabo con cremas emolientes, corticoides tópicos de baja potencia durante pequeños periodos de tiempo e incluso medidas para disminuir la carga bacteriana que se localiza en la piel mediante baños con cloro diluido<sup>3,6</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. D'Alessandro Virginia, Pérez Néstor. Diagnóstico temprano del síndrome de hiper IgE: un desafío. Arch Argent Pediatr. 102(4):290-5.
2. Cruz-Portelles A, Estopiñan-Zuñiga D. A new case of Job's syndrome at the clinic: A diagnostic challenge. Rev Port Pneumol. marzo de 2014;20(2):107-10.
3. Rodríguez-Zúñiga MJM, Cortez-Franco F, Quijiano-gomero E. Síndrome de hiperinmunoglobulina E: un desafío diagnóstico. Dermatol Rev Mex. 2017;61(6):506-13.
4. Puebla-Miranda M. Síndrome de hiperinmunoglobulinemia E. Reporte de dos casos. Bol Med Hosp Infant Mex. 2009;66:545-52.
5. Noriega A. Síndrome de Hiper IgE: sus manifestaciones cutáneas. Arch Argent Dermatol. 2013;63(4):125-36.
6. Orozco CV, Velásquez LH, Méndez NHS, Augusto B, Salazar T. Síndrome de hiper IgE. Diagnóstico y manejo oportunos. Rev Alerg México. 2008;55(1):38-45.
7. Chen-Tong Hsu, Yu-Tsan Lin, Yao-Hsu Yang, Bor-Luen Chiang. The hyperimmunoglobulin E syndrome. J Microbiol Immunol Infect. 2004;37:121-3.