

Caso clínico de inmunodeficiencia primaria infrecuente de hiper IgE con mutación de novo de la línea germinal de ganancia de función de STAT3

DOI: 10.5281/zenodo.13458800

Dussan-Gutiérrez, O.A. Klinger-Hernández, J.C. Jiménez-Díaz, E. Lugo-Sánchez, Y. C. Bastidas-Mora, A.L. Oswaldo-Urbano, K. Saavedra-Torres, J.S.

“Caso clínico de inmunodeficiencia primaria infrecuente de hiper IgE con mutación de Novo de la línea germinal de ganancia de función de STAT3”

SANUM 2024, 8(SUPLEMENTO) 82-87

AUTORES

Oscar Andrés Dussan Gutiérrez. Especialista en Cirugía Oncológica de la Pontificia Universidad Javeriana Cali. Colombia.

Julio Cesar Klinger Hernández, Médico Internista Inmunólogo, Universidad del Cauca, inmunólogo de la Universidad de Louisville (USA). Profesor de cátedra en posgrado Medicina Interna en el Hospital Universitario San José, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia.

Edward Jiménez Díaz. Especialista en Pediatría, Especialidades complementarias: Pediatría Social y Puericultura; Fundación Clínica Infantil Club Noel – Adscrito a la Universidad Libre Seccional Cali - Grupo de Investigación GRINPED, Cali, Colombia.

Ylanith Camila Lugo Sánchez. Fundación Universitaria San Martín sede Cali- Integrante del departamento de medicina interna de la Clínica Nuestra Señora de Los Remedios- Valle del Cauca- Colombia.

Aura Lizeth Bastidas Mora. Departamento de Ginecología Clínica; Clínica Nuestra Señora de Los Remedios- Valle del Cauca- Universidad Libre seccional Cali, Colombia.

Kevin Oswaldo Urbano. Departamento de Ginecología Clínica; Clínica Nuestra Señora de Los Remedios- Valle del Cauca- Universidad Libre seccional Cali, Colombia.

Jhan Sebastian Saavedra Torres. Cuidados paliativos- Universidad de Nebrija (Madrid- España). Residente de Medicina Familiar – Departamento de Clínicas Médicas- Pontificia Universidad Javeriana de Cali, Colombia.

Resumen

El síndrome hiper-IgE puede ser transmitido hereditariamente en forma autosómica dominante o autosómica recesiva. En la Clasificación de las Inmunodeficiencias Primarias, el síndrome hiper-IgE, identificado con el código OMIM #147060 en el Catálogo Online Mendelian Inheritance in Man, pertenece al grupo de las inmunodeficiencias combinadas asociadas a síndromes. Se caracteriza por elevación de la concentración de IgE, eosinofilia, abscesos recurrentes en piel, neumonías, lesiones en parénquima pulmonar, infecciones recurrentes, erupciones en el recién nacido, eccema, sinusitis, otitis y candidiasis mucocutáneas.

Cuando se concomita con mutaciones de la línea germinal de ganancia de función de STAT3, logramos ver que existe la posibilidad de presentarse como en los pacientes que tienen síndrome de superposición autoinmune, patologías de difícil manejo para el personal interdisciplinar. Este caso clínico, revela lo mucho que hay que aprender sobre la biología celular y molecular del desarrollo humano, cuando sus líneas son afectadas.

Palabras clave:

Enfermedades de Inmunodeficiencia Primaria;
Dermatitis Eccematosa;
Citocinas.

Clinical case of rare primary immunodeficiency with hyper ige and de novo germline gain-of-function mutation of STAT3

Abstract

Hyper-IgE syndrome can be hereditarily transmitted in an autosomal dominant or autosomal recessive manner. In the Classification of Primary Immunodeficiencies, hyper-IgE syndrome, identified with the OMIM code #147060 in the Online Catalog Mendelian Inheritance in Man, belongs to the group of combined immunodeficiencies associated with syndromes. It is characterized by increased IgE concentration, eosinophilia, recurrent skin abscesses, pneumonia, lesions in the lung parenchyma, recurrent infections, rashes in the newborn, eczema, sinusitis, otitis and mucocutaneous candidiasis.

When combined with STAT3 gain-of-function germline mutations, we see that there is a possibility of presenting as in patients who have autoimmune overlap syndrome, pathologies that are difficult to manage for interdisciplinary personnel. This clinical case reveals how much there is to learn about the cell and molecular biology of human development, when its lines are affected.

Key words:

Primary Immunodeficiency Diseases;
Dermatitides, Eczematous;
Cytokines.

Autor de Correspondencia:

Jhan Sebastian Saavedra Torres

✉ jhansaavedra2020@gmail.com

Tipo de artículo:

Caso clínico.

Sección:

Inmunología y Medicina de Familia

F. recepción: 03-06-2024

F. aceptación: 15-07-2024

DOI: 10.5281/zenodo.13458800

Introducción

PROTEÍNAS STAT

La familia de proteínas STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription), son un grupo de proteínas que actúan principalmente como transductoras de señales y activadoras de la transcripción (1,2). Participan en procesos de proliferación, inmunidad, apoptosis, y diferenciación celular (2,3).

El transductor de señal y activador de la transcripción 3, también conocido como STAT3, es un factor de transcripción codificado en humanos por el gen STAT3 (3,4). Esta proteína es activada mediante la fosforilación de dos residuos, la tirosina 705 y la serina 727, en respuesta a citoquinas y factores de crecimiento tales como el interferón, el factor de crecimiento epidérmico, IL-5, IL-6, factor de crecimiento de hepatocitos, factor inhibidor de leucemia y BMP2 (1-4). STAT3 actúa como mediador en la expresión de diversos genes en respuesta a determinados estímulos celulares y así juega un importante papel en multitud de procesos celulares como la proliferación celular y la apoptosis (2,3).

La STAT3 es una oncoproteína que se encuentra activa de manera constitutiva en cerca del 70 % de los tumores sólidos y hematológicos, incluidos el mieloma múltiple, varios tipos de linfoma y leucemia, el cáncer de seno, cabeza y cuello, el cáncer de próstata, el carcinoma de ovario, el melanoma, el carcinoma renal. Recientemente, se ha descrito un nuevo papel de STAT3 en la supresión de tumores (1-5).

INMUNODEFICIENCIA CON HIPER IGE

El trastorno a menudo se denomina síndrome de Job. Porque los afectados sufren forúnculos recurrentes como el personaje bíblico atormentado (5,6). La descripción inicial de este trastorno de inmunodeficiencia se llevo a cabo en dos niñas de absceso cutáneo "Fríos" estafilococos recurrentes, relacionados a forunculosis, celulitis, otitis recurrente, sinusitis, neumatocele, y un aspecto facial tosco (6,7). El microorganismo predominante aislado a partir de sitios de infección es el Staphylococcus aureus, aunque también puede identificarse otros microorganismos como Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, neumococos, microorganismos gram negativos, aspergillus spp, Candida albicans (8-11). Es característico de que haya dermatitis eczematoide prurítica crónica, retraso en el crecimiento, facies toscas, osteopenia, hiperqueratosis en las uñas de las manos, también concentraciones de IgE mayores de 3.000. UI/mL en el suero de los pacientes (8,9).

ASPECTOS CLÍNICOS DE LAS MUTACIONES DE LA LÍNEA GERMINAL DE GANANCIA DE FUNCIÓN DE STAT3

Recientemente se han descrito mutaciones de la línea germinal de ganancia de función (GOF) del transductor de señal y del activador de la transcripción 3 (STAT3). Aún no se ha compilado una descripción completa de esta enfermedad autoinmune y linfoproliferativa multiorgánica de aparición temprana (1,2).

Las mutaciones de ganancia de función (GOF) de STAT3 pueden ser responsables de un fenotipo incompleto caracterizado principalmente por autoinmunidad hematológica, incluso en ausencia de autoinmunidad de otros órganos, deterioro del crecimiento o infecciones graves (1-3).

El síndrome STAT3 GOF es una nueva entidad clínica a considerar ante un paciente con poliautoinmunidad de aparición temprana, linfoproliferación y retraso del crecimiento. En este momento, faltan pautas terapéuticas precisas, pero el uso de productos biológicos anti-receptor de IL-6 e inhibidores de JAK es una posibilidad atractiva (1,2).

Puntos de aprendizaje:

- Familia de proteínas STAT: Participan en procesos de proliferación, inmunidad, apoptosis, y diferenciación celular.
- La STAT3 es una oncoproteína que se encuentra activa de manera constitutiva en cerca del 70 % de los tumores sólidos y hematológicos.
- Síndrome de hiper-IgE autosómico dominante por deficiencia de STAT3: Es una inmunodeficiencia primaria extremadamente poco frecuente caracterizada por la tríada clínica de IgE sérica elevada (> 2000 UI/ml), abscesos estafilocócicos cutáneos recurrentes y neumonía recurrente con formación de neumatoceles.
- La etiología en el 30% restante es desconocida Síndrome de hiper-IgE.
- La característica diagnóstica (Síndrome de hiper-IgE) más clara es un incremento en suero de los niveles de inmunoglobulina E (IgE) por encima de 2.000 U / ml, y a menudo superior a 5.000 U / ml.

Presentación del caso

Paciente de 22 meses de edad, procedente de padre nativo de familia de países bajos el cual tía paterna y su hermana padecen síndrome de hiper-IgE con

la misma mutación. Su madre colombiana no tiene historia clínica familiar o personal de auto inmunidad, pero su motivo de consulta es por el número de hospitalizaciones por forunculosis y celulitis en su larga historia clínica y un episodio de neumonía mixta. El cual se tiene referencia de colonización de bacterias en los tejidos de la piel. Sin embargo, al interrogatorio clínico, se decide enviar a dermatología clínica y tomar biopsia de piel, concomitante con apoyo por genética y endocrinología pediátrica.

Reportando diagnóstico de dermatitis eczematoide prurítica crónica y se tiene reporte por pediatría de retaso en el crecimiento. Se realiza exámenes de extensión metabólicos, endocrinológicos, hormonales, marcadores autoinmunes negativos. Excepto Coombs directa altamente positiva, se descarta infecciones virales y bacterianas, pero hay una condición excepcional de repetición en todos los hemogramas, se tiene evidencia de eosinofilia en dos veces su valor de referencia, con grados de anemia leve, el cual posterior a ello se decide tomar, dos exámenes de repetición intercalada entre 3 meses cada uno, demostrando concentraciones de IgE mayor de 3780 UI/ mL en suero.

La especialidad de genética valora caso, en donde se sospechó que la paciente tenía un trastorno regulador inmunológico primario. Ante esta sospecha, se realizó una secuenciación completa del exoma para análisis de genes asociados a la desregulación inmunitaria, que reveló una mutación STAT3 de la línea germinal heterocigótica de novo (c.2144C>T, p.P715L).

Sin embargo, este caso termina con dos eventos de neumonía de pobre respuesta y estados de anemia y un segundo diagnóstico de esferocitosis hereditaria, dando como cuadro de anemia hemolítica refractaria grave, llevando al fallecimiento de la paciente a sus 2 años de vida. Previamente tenía seguimiento clínico transdisciplinar por hemato oncología, pediatría clínica, infectología, endocrinología y medicina familiar. Anotación: La respuesta a múltiples tratamientos inmunosupresores fue ineficaz. Dejando como diagnóstico Inmunodeficiencia con Hiper IgE superpuesto con trastorno inmunológico primario de mutación STAT3.

RESULTADOS MUTACIONES DE LA LÍNEA GERMINAL DE GANANCIA DE FUNCIÓN DE STAT3

La presentación clínica de la enfermedad es heterogénea ya que no existe una correlación obvia entre genotipo y fenotipo, y puede ser difícil lograr un diagnóstico diferencial con otras causas de tras-

tornos de la regulación inmunitaria (1,2). La actividad mejorada de STAT3 se refleja en una alteración de la señalización de citoquinas y la regulación de otras moléculas STAT, altos niveles de IL-6, disminución del número y función de las células T reguladoras y un mayor número de células T auxiliares 17 (1-3).

RESULTADO DE INMUNODEFICIENCIA POR IGE

En este caso clínico se suma las cifras de IgE son consecuencia de desregulación de la capacidad de respuesta inmunitaria a citocinas, aunque no está claro si contribuye a la susceptibilidad observada a infección (7,8). Otros estados inmunológicos pueden mostrar vínculo con concentraciones altas de IgE, entre ellos la enfermedad de injerto contra huésped, paciente con VIH avanzado, síndrome de Wiskott Aldrich. Se han descrito varios defectos inmunitarios, pero aún se desconoce el defecto primario (7,9). La inmunodeficiencia humoral es sugerida por respuestas de anticuerpos inadecuadas a neoantígenos deficiencia de anticuerpos IgA contra *Staphylococcus aureus* y cifras bajas de anticuerpos contra antígenos carbohidrato (7,10).

Las anormalidades funcionales de linfocitos son sugeridas por números absolutos, reducidos de linfocitos T supresores, respuestas proliferativas in vitro inadecuadas y defectos de la producción de citocina (8,9). En varios informes se han reportado anormalidades muy variables de la quimiotaxis de neutrófilos (9,10).

Metodología

En el presente reporte de caso se realizó un seguimiento intra y extra hospitalario, en donde se desarrolló la anamnesis y el examen físico al paciente, con previo consentimiento informado. Se ha realizado una revisión bibliografía a partir de datos y referencias bibliográficas con investigación reproducible. Referenciando un total de 11 referencias de alta calidad. La estrategia de búsqueda fue a partir de las palabras clave- términos MeSH. Se detalla todo lo encontrado acerca de Inmunodeficiencia primaria; Síndrome hiper-IgE; STAT-3; infección de piel y partes blandas, Manifestaciones cutáneas en lactante. Enumeramos las bases de datos y motores de búsqueda que acudimos a la hora de realizar el presente documento: Scielo, NEJM, Elsevier, Pubmed. Para el manejo y organización de la información se utilizó el programa de libre acceso Mendeley.

Discusión

Al ser una enfermedad genética, no existe un tratamiento específico y su enfoque será llevado a evitar complicaciones y manejo de cada una de las susceptibilidades y patologías que desarrolle heterogéneamente, y con un equipo interdisciplinario para las alteraciones hematológicas, cutáneas, inmunológicas e infecciosas (11).

Discussion

As it is a genetic disease, there is no specific treatment and its focus will be on avoiding complications and managing each of the susceptibilities and pathologies that develop heterogeneously, and with an interdisciplinary team for hematological, cutaneous, immunological and infectious disorders (11).

Conclusión

Esta rara enfermedad puede aparecer muy temprano en la infancia y se hace el diagnóstico tras la valoración interdisciplinaria en especialistas que usualmente tengan experiencia trastornos genéticos tempranos.

Conclusion

This rare disease can appear very early in childhood and the diagnosis is made after interdisciplinary assessment by specialists who usually have experience with early genetic disorders.

Publicación

El presente artículo no ha sido presentado como comunicación oral-escrita en ningún congreso.

Declaración ética

Según la ley colombiana, los informes de casos no necesitan ser aprobados por el Comité de Ética; sin embargo, el trabajo cumple con los lineamientos éticos de la declaración de Helsinki y el convenio de Oviedo, así como con los estándares éticos de la Universidad (Pontificia Universidad Javeriana de Cali-Colombia).

Declaración de transparencia

Según la ley colombiana, los informes de casos no necesitan ser aprobados por el Comité de Ética; sin embargo, el trabajo cumple con los lineamientos éticos de la declaración de Helsinki y el convenio de Oviedo, así como con los estándares éticos de la Universidad (Pontificia Universidad Javeriana de Cali-Colombia).

Consentimiento informado

Los autores confirman que se ha obtenido del paciente el consentimiento por escrito para el envío y la publicación del texto asociado al informe de caso de acuerdo con la guía COPE.

Financiación

No se obtuvo financiamiento.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado.

Agradecimientos

Los autores agradecen a (Pontificia Universidad Javeriana de Cali-Colombia), por su ayuda en el seguimiento y apoyo a la atención de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ciullini Mannurita S, Goda R, Schiavo E, Coniglio ML, Azzali A, Fotzi I, Tondo A, Tintori V, Frenos S, Sanvito MC, Vignoli M, Luceri C, Bigagli E, Grassi A, D'Elia MM, Favre C, Gambineri E. Case Report: Signal Transducer and Activator of Transcription 3 Gain-of-Function and Spectrin Deficiency: A Life-Threatening Case of Severe Hemolytic Anemia. *Front Immunol.* 2021 Jan 15;11:620046. doi: 10.3389/fimmu.2020.620046. PMID: 33519826; PMCID: PMC7843414.
2. Engelhardt KR, McGhee S, Winkler S, Sassi A, Woellner C, Lopez-Herrera G, Chen A, Kim HS, Lloret MG, Schulze I, Ehl S, Thiel J, Pfeifer D, Veelken H, Niehues T, Siepermann K, Weinspach S, Reisli I, Keles S, Genel F, Kutukculer N, Camcioğlu Y, Somer A, Karakoc-Aydiner E, Barlan I, Gennery A, Metin A, Degerliyurt A, Pietrogrande MC, Yeganeh M, Baz Z, Al-Tameemi S, Klein C, Puck JM, Holland SM, McCabe

ER, Grimbacher B, Chatila TA. Large deletions and point mutations involving the dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8) in the autosomal-recessive form of hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:1289–302.e4.

3. Hsu AP, Davis J, Puck JM, et al. STAT3 Hyper IgE Syndrome. 2010 Feb 23 [Updated 2020 Mar 26]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK25507/>
4. Béziat V, Li J, Lin JX, Ma CS, Li P, Bousfiha A, Pellier I, Zoghi S, Baris S, Keles S, Gray P, Du N, Wang Y, Zerbib Y, Lévy R, Leclercq T, About F, Lim AI, Rao G, Payne K, Pelham SJ, Avery DT, Deenick EK, Pillay B, Chou J, Guery R, Belkadi A, Guérin A, Migaud M, Rattina V, Ailal F, Benhsaien I, Bouaziz M, Habib T, Chaussabel D, Marr N, El-Benna J, Grimbacher B, Wargon O, Bustamante J, Boisson B, Müller-Fleckenstein I, Fleckenstein B, Chandesris MO, Titeux M, Freitag S, Alyanakian MA, Leruez-Ville M, Picard C, Meyts I, Di Santo JP, Hovnanian A, Somer A, Ozen A, Rezaei N, Chatila TA, Abel L, Leonard WJ, Tangye SG, Puel A, Casanova JL. A recessive form of hyper-IgE syndrome by disruption of ZNF341-dependent STAT3 transcription and activity. *Sci Immunol*. 2018;15:3(24).
5. Chamlin SL, McCalmont TH, Cunningham BB, Esterly NB, Lai CH, Mallory SB, Mancini AJ, Tamburro J, Frieden IJ. Cutaneous manifestations of hyper-IgE syndrome in infants and children. *J Pediatr*. 2002;141:572–5.
6. Fabre A, Marchal S, Barlogis V, Mari B, Barbry P, Rohrlisch PS, Forbes LR, Vogel TP, Giovannini-Chami L. Clinical Aspects of STAT3 Gain-of-Function Germline Mutations: A Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 Jul-Aug;7(6):1958-1969.e9. doi: 10.1016/j.jaip.2019.02.018. Epub 2019 Feb 27. PMID: 30825606.
7. Sediva H, Dusatkova P, Kanderova V, Obermannova B, Kayserova J, Sramkova L, Zemkova D, Elblova L, Svaton M, Zachova R, Kolouskova S, Fronkova E, Sumnik Z, Sediva A, Lebl J, Pruhova S. Short Stature in a Boy with Multiple Early-Onset Autoimmune Conditions due to a STAT3 Activating Mutation: Could Intracellular Growth Hormone Signalling Be Compromised? *Horm Res Paediatr*. 2017;88(2):160-166. doi: 10.1159/000456544. Epub 2017 Mar 2. PMID: 28253502.
8. Hafsi W, Yarrarapu SNS. Job Syndrome. [Updated 2023 Aug 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525947/>
9. He YY, Liu B, Xiao XP. [Hyper-IgE syndromes]. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2017 Jun 5;31(11):892-896. Chinese. doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2017.11.019. PMID: 29775011.
10. Peña-López S, Monteagudo B, Fernández-Jorge B, García-Fernández ME. Manifestaciones cutáneas en lactante con síndrome de hiper-IgE [Cutaneous manifestations in an infant with hyper-IgE syndrome]. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2019 May;90(5):319-320. Spanish. doi: 10.1016/j.anpedi.2018.03.015. Epub 2018 Apr 24. PMID: 29703558.
11. Pérez de Madrid S, Rodrigo AM, Tena D. Infección de piel y partes blandas por *Streptococcus pneumoniae*: presentación de 15 casos [Skin and soft tissue infection caused by *Streptococcus pneumoniae*: report of 15 cases]. *Rev Esp Quimioter*. 2021 Dec;34(6):655-659. Spanish. doi: 10.37201/req/060.2021. Epub 2021 Sep 27. PMID: 34565132; PMCID: PMC8638772.